

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avelox 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé pelliculé contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire : le comprimé pelliculé contient 68 mg de lactose monohydraté (= 66,56 mg de lactose) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé oblong, rouge mat, avec faces convexes, de dimension 17 x 7 mm, et gravé « M400 » sur une face et « BAYER » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Avelox 400 mg comprimés pelliculés est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus dans le traitement des infections bactériennes suivantes causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Pour les indications suivantes, la moxifloxacin ne doit être utilisée que lorsque les autres antibiotiques, recommandés dans les traitements de ces infections, sont jugés inappropriés

- Sinusite aiguë d'origine bactérienne
- Exacerbation aiguë de broncho- pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite

Pour les indications suivantes, la moxifloxacin ne doit être utilisée que lorsque les antibiotiques, recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection :

- Pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères ;
- Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.
Avelox 400 mg comprimés pelliculés est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; Avelox 400 mg comprimés pelliculés doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacin, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Avelox 400 mg comprimés pelliculés peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacin chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes :

- Pneumonies communautaires
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Avelox 400 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie (adultes)

La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé de 400 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique c'est à dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir rubrique 5.2).

Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3).

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel.

Population pédiatrique

La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans).

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée d'administration

La durée recommandée du traitement par Avelox 400 mg comprimés pelliculés, est la suivante :

- Exacerbation aiguë de broncho- pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite : 5-10 jours
- Pneumonies communautaires : 10 jours
- Sinusites aiguës bactériennes : 7 jours
- Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée : 14 jours

Les essais cliniques ont porté sur une durée maximale de traitement par Avelox 400 mg comprimés pelliculés de 14 jours.

Traitement séquentiel (administration intraveineuse suivie d'une administration orale)

Dans les essais cliniques avec traitement séquentiel, la majorité des patients ont bénéficié d'un relai oral dans les 4 jours (pneumonies communautaires) ou les 6 jours (infections compliquées de la peau et des tissus mous) qui ont suivi le début du traitement. La durée totale de traitement recommandée, toutes formes confondues, est 7-14 jours pour les pneumonies communautaires et 7-21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

La dose recommandée (400 mg par jour) et les durées de traitement pour chaque indication ne doivent pas être dépassées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la moxifloxacine, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients âgés de moins de 18 ans.

- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

Lors d'investigations précliniques et d'études cliniques menées chez l'homme, des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées avec la moxifloxacin. Pour ces raisons, la moxifloxacin est donc contre indiquée chez les patients présentant :

- Un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ;
- Des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée ;
- Une bradycardie cliniquement significative ;
- Une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative ;
- Des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

La moxifloxacin ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir également rubrique 4.5).

Compte tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacin est également contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (*Child Pugh C*) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de moxifloxacin doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par moxifloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Le bénéfice d'un traitement par la moxifloxacin, en particulier pour les infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc

La moxifloxacin entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'analyse d'électrocardiogrammes réalisés lors du programme de développement clinique montre sous moxifloxacin un allongement de l'intervalle QTc de 6 msec \pm 26 msec, soit 1,4% comparé à la valeur basale. L'intervalle QTc à l'état basal ayant tendance à être plus long chez les femmes que chez les hommes, celles-ci peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Les patients âgés peuvent également être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT.

Les médicaments hypokaliémiants doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacin (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.5).

La moxifloxacin sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes (en particulier les femmes et les patients âgés) telle qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT en raison d'une possible augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et d'arrêt cardiaque (voir aussi la rubrique 4.3).

L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée.

En cas de survenue d'arythmie cardiaque avec la moxifloxacin, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué.

Réactions d'hypersensibilité et allergiques

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées avec les fluoroquinolones dont la moxifloxacin après une première administration. Des réactions anaphylactiques peuvent évoluer en choc mettant en jeu le pronostic vital, même après une première administration. Si des signes

cliniques de réactions d'hypersensibilité sévères apparaissent, le traitement par la moxifloxacine doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré (par exemple, un traitement du choc).

Troubles hépatiques sévères

Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes ou des signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie d'apparition rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, apparaissent.

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (également connue sous le nom de syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital voire être fatals, ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la moxifloxacine doit être arrêtée immédiatement et un autre traitement doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un syndrome de Stevens Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, une Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ou un syndrome DRESS lors de l'utilisation de moxifloxacine, le traitement par la moxifloxacine ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène. En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par moxifloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par moxifloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques

Des réactions psychiatriques peuvent apparaître même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacine. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (voir rubrique

4.8). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladies psychiatriques.

Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite

Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudo-membraneuse et une diarrhée à *Clostridium difficile*, ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suite à l'utilisation de moxifloxacine. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être mises en place immédiatement. De plus, des mesures appropriées de contrôle de l'infection doivent être prises afin de limiter le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients atteints de myasthénie

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible.

Tendinite et rupture des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.8). Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par moxifloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

Anévrisme aortique et dissection aortique, et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones.

Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou de valvulopathie cardiaque congénitale, chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde ou encore
- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Dysglycémie

Comme avec toutes les fluoroquinolones, des perturbations du taux de glucose dans le sang, incluant à la fois une hypoglycémie et une hyperglycémie, ont été signalées avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Chez les patients traités par moxifloxacine, les cas de dysglycémie se sont principalement produits chez des patients diabétiques âgés sous traitement concomitant par antidiabétiques oraux (p. ex. sulfamides hypoglycémisants) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est conseillé de surveiller attentivement la glycémie.

Prévention des réactions de photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacine. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par moxifloxacine (voir rubrique 4.8).

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacine doit donc être administrée avec prudence chez ce type de patients.

Patientes présentant une infection gynécologique haute

Un traitement par IZILOX 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé chez les patientes ayant une infection gynécologique haute compliquée (par exemple, associée à un abcès tubo-ovarien ou pelvien) pour laquelle un traitement par voie intraveineuse est indiqué.

Les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. Aussi, la moxifloxacine en traitement empirique doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine), sauf si une résistance à la moxifloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est observée après 3 jours de traitement, le traitement devra être réévalué.

Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières

L'efficacité clinique de la moxifloxacine par voie intraveineuse dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites, et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie.

Interférence avec les tests biologiques

Un traitement par moxifloxacine peut interférer avec la recherche de *Mycobacterium spp.* en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs dans les prélèvements de patients en cours de traitement par la moxifloxacine.

Patients avec infections à SARM

La moxifloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En cas d'infections suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

L'utilisation de la moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3.) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (voir rubrique 5.3).

Information sur les excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactose ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec des médicaments

Un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacine et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes.

Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3):

- antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
- antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride)
- antidépresseurs tricycliques ;
- certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine) ;
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine) ;
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphemanil).

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (par exemple les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, les laxatifs et les lavements (à fortes doses), les corticoïdes, l'amphotéricine B) ou induire une bradycardie cliniquement significative.

Un intervalle d'environ six heures doit être respecté entre l'administration de moxifloxacine et la prise de spécialités contenant des cations bivalents ou trivalents (exemple : antiacides à base de magnésium ou d'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate et spécialités contenant du fer ou du zinc).

L'administration concomitante de charbon avec un comprimé de moxifloxacine dosé à 400 mg conduit à une réduction marquée de l'absorption et une biodisponibilité systémique réduite de plus de 80% de la moxifloxacine. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments est à éviter (sauf dans le cas d'un surdosage, voir rubrique 4.9).

Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine augmente la C_{max} de la digoxine

d'environ 30 % sans conséquence sur l'AUC ni sur la concentration résiduelle. Aussi, aucune précaution d'emploi n'est nécessaire lors d'une administration conjointe de moxifloxacine et de digoxine.

Lors d'études menées chez les patients diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacine orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des C_{max} de glibenclamide.

L'association de glibenclamide et de moxifloxacine peut théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulinémie). Aucune interaction cliniquement significative n'a donc été constatée entre la moxifloxacine et le glibenclamide.

Modifications de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (international normalised ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral.

Les études cliniques n'ont montré aucune interaction avec les médicaments suivants : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.

Des études d'interaction *in vitro* avec le cytochrome P-450 confirment ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P-450 est improbable.

Interaction avec l'alimentation

Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre la moxifloxacine et l'alimentation, produits laitiers inclus.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. En raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones et des lésions articulaires réversibles décrites chez les enfants recevant des fluoroquinolones, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée clinique et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien par les fluoroquinolones observés chez des animaux immatures, l'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par moxifloxacine (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les fluoroquinolones dont la moxifloxacin peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (exemple : sensations vertigineuses, perte de vision soudaine et transitoire, voir rubrique 4.8) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables décrits sous moxifloxacin 400 mg dans les essais cliniques et issus de rapports post-commercialisation, classés selon les catégories de fréquence, sont énumérés ci-dessous :

Hormis les nausées et les diarrhées, tous les événements indésirables ont été observés à une fréquence inférieure à 3 %.

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies ainsi :

- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
- très rare ($< 1/10000$)
- indéterminée (ne peut être déterminé sur base des données disponibles)

| Classes de systèmes d'organes (MeDRA) | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Indéterminée |
|--|--|---|--|--|--------------|
| Infections et infestations | Surinfections par des bactéries ou des champignons résistants, par ex. candidose orale et vaginale | | | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie Leucopénie(s) Neutropénie Thrombocytopénie Thrombocythémie Eosinophilie sanguine Prolongation du temps de prothrombine / augmentation de l'INR | | Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR Agranulocytose Pancytopenie | |
| Affections du système immunitaire | | Réactions allergiques (voir rubrique 4.4) | Anaphylaxie, y compris, très rarement, choc mettant la vie en danger (voir rubrique 4.4) Œdème allergique / angioedème (y | | |

Résumé des caractéristiques du produit

| | | | | | |
|---|------------------------------|--|---|---|--|
| | | | compris œdème laryngé, pouvant mettre la vie en danger, voir rubrique 4.4) | | |
| Troubles endocriniens | | | | Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Hyperlipidémie | Hyperglycémie. Hyperuricémie | Hypoglycémie Coma hypoglycémique | |
| Affections psychiatriques* | | Réactions anxieuses Hyperactivité psychomotrice/agitation | Labilité émotionnelle Dépression (évoluant, dans de très rares cas, vers des comportements d'autodestruction, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) Hallucination Délire | Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant évoluer vers des comportements d'autodestruction, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) | |
| Affections du système nerveux* | Céphalées Étourdissements | Paresthésie/dysesthésie Troubles du goût (y compris agueusie dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (principalement insomnie) Tremblements. Vertiges Somnolence | Hypoesthésie Parosmie (y compris anosmie) Rêves anormaux Troubles de la coordination (y compris troubles de la démarche, particulièrement suite aux étourdissements et vertiges) Convulsions, y compris crise grand mal (voir rubrique 4.4) Troubles de l'attention Troubles du langage Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie | Hyperesthésie | |
| Affections oculaires* | | Troubles visuels, y compris diplopie et | Photophobie | Perte de vision transitoire (en | |

| | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| | | vision trouble (particulièrement en cas de réactions du système nerveux central, voir rubrique 4.4) | | particulier au cours de réactions du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.7) Uvéite et transillumination bilatérale aiguë de l'iris (voir rubrique 4.4) | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe* | | | Acouphènes Troubles de l'audition y compris surdité (en général réversible) | | |
| Affections cardiaques** | Allongement de l'intervalle QT chez les patients hypokaliémiques (voir rubrique 4.3 et 4.4) | Allongement de l'espace QT (voir rubrique 4.4) Palpitations. Tachycardie Fibrillation auriculaire Angine de poitrine | Tachyarythmies ventriculaires. Syncope (ex : brèves pertes de connaissance) | Arythmies aspécifiques Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4) | |
| Affections vasculaires** | | Vasodilatation | Hypertension Hypotension | Vascularite | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Dyspnée (y compris conditions asthmatiques) | | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées. Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée | Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire Constipation Dyspepsie Flatulence Gastrite Augmentation de l'amylase | Dysphagie Stomatite Colite liée à un antibiotique (y compris colite pseudomembraneuse, dans de très rares cas, associée à des complications mettant la vie en danger, voir rubrique 4.4) | | |
| Affections hépatobiliaires | Augmentation des transaminases | Atteinte hépatique (y compris augmentation des LDH) Augmentation de la bilirubine Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase Augmentation des phosphatases alcalines sanguines | Ictère Hépatite (principalement cholestatique) | Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) (voir rubrique 4.4) | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Prurit Rash Urticaire Sécheresse de la peau | | Réactions cutanées bulleuses à type de Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, voir rubrique 4.4) | Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), érythème pigmenté fixe, réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques* | | Arthralgie Myalgie | Tendinite (voir rubrique 4.4) Crampes musculaires. Contractions fasciculaires Faiblesse musculaire | Rupture des tendons (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4) | Rhabdomyolyse |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Déshydratation | Atteinte de la fonction rénale (y compris augmentation de l'urée et de la créatinine) Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4) | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration* | | Sensation d'être malade (principalement asthénie ou fatigue) Douleurs aspécifiques (y compris douleur dorsale, thoracique, pelvienne et aux extrémités) Transpiration | Œdème | | |

* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones,

parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

** Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacinine : augmentation de la pression intracrânienne (y compris la pseudotumeur cérébrale), hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; www.afmps.be

Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale de 400 mg de moxifloxacinine réduira la biodisponibilité plasmatique de celle-ci de plus de 80%. L'utilisation précoce de charbon peut s'avérer utile pour prévenir l'augmentation excessive des taux plasmatiques de moxifloxacinine en cas de surdosage par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmaco-thérapeutique: antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC: J01-MA-14.

Mécanisme d'action

La moxifloxacinine est active *in vitro* sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

L'activité bactéricide de la moxifloxacinine résulte de l'inhibition des topoisomérases II (ADN gyrase) et topoisomérase IV nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Il semble que le groupement C8-méthoxy contribue à renforcer l'activité et à exercer une moindre sélection de mutants résistants chez les bactéries à Gram positif comparativement à ce qui est observé sur le groupement C8-H. La présence du volumineux substituant bicycloamine en position C-7 empêche un efflux actif associé aux gènes *norA* ou *pmrA* observés chez certaines bactéries à Gram-positif.

Les études pharmacodynamiques montrent que l'activité bactéricide de la moxifloxacinine est concentration-dépendante. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont voisines des

concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Effet sur la flore intestinale humaine

Après administration orale de moxifloxacine chez des volontaires, les modifications suivantes de la flore intestinale ont été observées : diminution d' *Escherichia coli*, *Bacillus* sp., *Enterococcus* sp et *Klebsiella* sp., ainsi que des anaérobies *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp. et *Peptostreptococcus* sp.; augmentation de *Bacteroides fragilis*. Le retour à la normale se fait en deux semaines.

Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistance inactivant les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, les macrolides, et les tétracyclines n'interfèrent pas avec l'activité antibactérienne de la moxifloxacine. Les autres mécanismes de résistance comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents, par exemple, pour *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent également altérer la sensibilité de ces bactéries à la moxifloxacine.

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine se développe lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomerase II, ADN gyrase et topoisomerase IV. La moxifloxacine est peu affectée par les mécanismes d'efflux actifs des microorganismes à Gram positif. Une résistance croisée est observée avec d'autres fluoroquinolones. Toutefois, comme chez certaines espèces bactériennes à Gram positif, la moxifloxacine inhibe avec la même activité les topoisomerase II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones, mais rester sensibles à la moxifloxacine.

Concentrations critiques et diamètres d'inhibition

Concentrations critiques de l'EUCAST et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacine (1 janvier 2012) :

| Microorganismes | Sensible | Résistant |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm | > 1 mg/l < 21 mm |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm | > 0,5 mg/l < 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G | ≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm | > 1 mg/l < 15 mm |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm | > 0,5 mg/l < 25 mm |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm | > 0,5 mg/l < 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm | > 1 mg/l < 17 mm |
| Concentrations critiques non liées à l'espèce* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| * Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données de pharmacocinétique/pharmacodynamique et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer. | | |

Sensibilité microbienne

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

| |
|---|
| Espèces habituellement sensibles |
| <u>Aérobies à Gram positifs</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (méthicilline sensible) <i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B) Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> et <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (groupe A) <i>Streptocoques du groupe viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>) |
| <u>Aérobies à Gram négatifs</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Banhamella) catarrhalis</i> * |
| <u>Anaérobies</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> |
| <u>Autres</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnettii</i> . <i>Mycoplasma genitalium</i> * <i>Mycoplasme hominis</i> <i>Mycoplasme pneumoniae</i> * |
| Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser un problème |
| <u>Aérobies à Gram positifs</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (méthicilline résistant) ⁺ . |
| <u>Aérobies à Gram négatifs</u> <i>Enterobacter cloacae</i> *. <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> * |
| <u>Anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> * |
| Espèces naturellement résistantes |
| <u>Aérobies à Gram négatifs</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . |
| *Activité démontrée de façon satisfaisante sur les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées au cours des études cliniques. # Souches productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu) habituellement résistantes aux fluoroquinolones. + Prévalence de la résistance bactérienne >50% dans un ou plusieurs pays. |

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacine est rapide et pratiquement totale. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 91%.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg, et jusqu'à 600 mg, une fois par jour pendant 10 jours. Après administration d'une dose orale de 400 mg, le pic de concentration de 3,1 mg/l est atteint dans les 0,5 à 4 heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'état d'équilibre (400 mg une fois par jour) sont respectivement de 3,2 et 0,6 mg/l. A l'état d'équilibre, l'exposition entre deux administrations est approximativement 30% plus élevée qu'après la 1^{ère} dose.

Distribution

La moxifloxacine est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires. Après une dose de 400 mg, l'AUC est de 35 mg.h/l. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations *in vitro* et *ex vivo* ont montré une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 40 à 42%, indépendante de la concentration. La moxifloxacine est essentiellement liée à l'albumine sérique.

Au pic, les concentrations suivantes (moyenne géométrique) ont été observées après administration orale d'une dose unique de 400 mg :

| Tissu | Concentration | | Rapport site/plasma |
|---------------------------|-------------------|-------|------------------------|
| Plasma | 3.1 | mg/l | |
| Salive | 3.6 | mg/l | 0.75-1.3 |
| Liquide de bulle | 1.6 ¹ | mg/l | 1.7 ¹ |
| Muqueuse bronchique | 5.4 | mg/kg | 1.7-2.1 |
| Macrophages alvéolaires | 56.7 | mg/kg | 18.6-70.0 |
| Liquide alvéolaire | 20.7 | mg/l | 5-7 |
| Sinus maxillaire | 7.5 | mg/kg | 2.0 |
| Sinus ethmoïdal | 8.2 | mg/kg | 2.1 |
| Polypes nasaux | 9.1 | mg/kg | 2.6 |
| Liquide Interstitiel | 1.0 ² | mg/l | 0.8-1.4 ^{2,3} |
| Appareil génital féminin* | 10.2 ⁴ | mg/kg | 1.72 ⁴ |

* Administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg

¹ 10 h après administration

² concentration de la fraction non liée

³ de 3 à 36 heures après administration

⁴ à la fin de la perfusion

Biotransformation

La moxifloxacine subit une biotransformation de Phase II et est excrétée par les voies rénale et biliaire/fécale à l'état inchangé mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites significatifs pour l'homme et tous deux sont microbiologiquement inactifs.

Dans le cadre d'études *in vitro* et d'études cliniques de Phase I, il n'a pas été constaté d'interaction pharmacocinétique d'ordre métabolique avec d'autres médicaments subissant une biotransformation de Phase I impliquant les enzymes du cytochrome P₄₅₀. Il n'y a pas d'élément en faveur d'un métabolisme oxydatif.

Élimination

La moxifloxacine est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit.

Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites excrétés dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour M1 et environ 14 % pour M2) et dans les fèces (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36% pour M1

et aucune trace pour M2) est approximativement de 96%.

L'administration concomitante de ranitidine et de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacine.

Personnes âgées et patients de faible poids corporel

Chez les personnes ayant un faible poids corporel (telles que les femmes) ainsi que chez les personnes âgées, des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées.

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine ≤ 20 ml/min./1,73m²). Lorsque la fonction rénale diminue, les concentrations du métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur 2.5 (clairance de la créatinine < 30 ml/min./1,73m²).

Insuffisance hépatique

Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de Child-Pugh), il est impossible de déterminer s'il y a ou non une différence entre ces patients et les volontaires sains. L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une exposition plasmatique de M1 supérieure alors que l'exposition de la molécule mère est comparable à celle observée chez les volontaires sains. L'expérience clinique est limitée chez les patients insuffisants hépatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets sur le système hématopoïétique (légère diminution du nombre d'érythrocytes et de plaquettes) ont été observés chez le rat et le singe. Comme avec les autres quinolones, une hépatotoxicité (augmentation des enzymes hépatiques et dégénérescence vacuolaire) a été constatée chez le rat, le singe et le chien. Chez le singe, une toxicité du système nerveux central (convulsions) a été observée. Ces effets n'ont été mis en évidence qu'après administration de doses élevées de moxifloxacine ou à la suite d'un traitement prolongé.

La moxifloxacine est génotoxique comme d'autres quinolones sur des tests *in vitro* utilisant bactéries ou cellules de mammifères. Puisque ces effets peuvent être expliqués par une interaction avec la gyrase dans la bactérie et -à forte concentration- par une interaction avec la topoisomérase II dans la cellule de mammifère, une génotoxicité peut être attendue à une concentration-seuil. Les tests *in vivo* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité en dépit de l'utilisation de très fortes doses de moxifloxacine. Par conséquent, il semble exister une marge de sécurité suffisante en thérapeutique humaine.

La moxifloxacine n'a pas montré de potentiel carcinogène sur un essai d'initiation/promotion effectué chez le rat.

De nombreuses quinolones sont photoréactives et peuvent induire des effets phototoxiques, photomutagènes et photocarcinogènes. En revanche, la moxifloxacine est dénuée de propriétés phototoxiques et photogénotoxiques sur des études *in vitro* et *in vivo* alors que dans ces mêmes conditions d'autres quinolones ont induit des effets.

A de fortes concentrations, la moxifloxacine inhibe le courant potassique « IKr » intervenant dans la repolarisation de la cellule myocardique et peut, par conséquent, entraîner un allongement de l'intervalle QT. Chez le chien, les études toxicologiques réalisées avec une dose ≥ 90 mg/kg administrée par voie orale donnant des concentrations plasmatiques ≥ 16 mg/l, ont montré un allongement de l'intervalle QT, mais pas d'arythmie. Ce n'est qu'à des doses cumulées administrées par voie intraveineuse supérieures à 50 fois la dose administrée chez l'homme (> 300 mg/kg) et conduisant à des concentrations plasmatiques ≥ 200 mg/l (plus de 40 fois le niveau thérapeutique) que la moxifloxacine a entraîné des arythmies ventriculaires réversibles chez le chien.

Les quinolones sont connues pour provoquer des lésions du cartilage des principales articulations diarthrodiales chez l'animal immature. La plus faible dose orale de moxifloxacin entraînant une arthrotoxicité chez le jeune chien représente quatre fois la dose thérapeutique maximale recommandée de 400 mg (pour un poids corporel de 50 kg), exprimée en mg/kg, avec des concentrations plasmatiques deux à trois fois supérieures à celles obtenues à la dose thérapeutique maximale.

Les tests de toxicité chez le rat et le singe (administrations répétées jusqu'à 6 mois) n'ont pas mis en évidence de risque de toxicité oculaire. Chez le chien, des doses élevées administrées par voie orale (≥ 60 mg/kg) donnant des concentrations plasmatiques ≥ 20 mg/l ont provoqué des modifications de l'électrorétinogramme et, dans quelques cas isolés, une atrophie rétinienne.

D'après les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe, la moxifloxacin franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez le rat (p.o. et IV) et le singe (p.o.) n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ni de troubles de la fertilité. Une incidence légèrement augmentée des malformations vertébrales et costales a été observée chez les fœtus de lapins mais uniquement à une dose (20 mg/kg en IV) qui était associée à une toxicité maternelle sévère. Chez le singe et le lapin, il a été observé à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines, une augmentation de l'incidence des avortements. Chez le rat, on a constaté une diminution du poids fœtal, une foetolétalité, un léger allongement de la durée de la gestation et une activité spontanée accrue chez quelques nouveaux-nés des deux sexes, à des doses de l'ordre de 63 fois la dose maximale recommandée exprimée en mg/kg, équivalentes aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Macrogol 4000
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes polypropylène/aluminium et polychlorure de vinyle/polychlorure de vinylidène/aluminium

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Plaquettes aluminium/aluminium

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes de couleur blanche opaque ou transparentes incolores en polypropylène/aluminium ou des plaquettes transparentes incolores en polychlorure de vinyle/polychlorure de vinylidène/aluminium:

Les comprimés pelliculés existent en boîtes de 5, 7 ou 10 comprimés, en conditionnements hospitaliers contenant 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) comprimés pelliculés, ou en multi-packs hospitaliers contenant 80 (5 conditionnements de 16) ou 100 (10 conditionnements de 10) comprimés pelliculés.

Les boîtes contenant des plaquettes (aluminium/aluminium) existent en conditionnement d' un comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer SA-NV
Jan Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE223203 (plaquettes en PP/Al)
BE533511 (plaquettes en PVC/PVDC/Al)
BE533502 (plaquettes en Al/Al)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 07 mai 2001
Date de dernier renouvellement: 13 février 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2024