

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Moxifloxacin EG 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de moxifloxacin, équivalant à 436,80 mg de chlorhydrate de moxifloxacin.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, oblong, biconvexe, avec une longueur d'environ 17,6 mm et une largeur d'environ 6,9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Moxifloxacin EG 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). La moxifloxacin doit uniquement être utilisée lorsque l'utilisation des antibiotiques généralement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces:

- Sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées)
- Exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique (correctement documentées)
- Pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères
- Infections pelviennes d'intensité légère à modérée (c.à.d. infections de l'appareil génital haut de la femme, y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.

Moxifloxacin EG est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections pelviennes d'intensité légère à modérée, mais doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (p. ex. 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).

Moxifloxacin EG peut aussi être utilisé pour compléter le traitement chez les patients ayant montré une amélioration durant un traitement intraveineux initial par moxifloxacin dans les indications suivantes:

- Pneumonies communautaires
- Infections compliquées de la peau et de la structure cutanée

Moxifloxacin EG ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections de la peau et de la structure cutanée.

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/hépatique

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

Les données disponibles chez les patients insuffisants hépatiques sont insuffisantes (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 moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacin chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé se prend par voie orale et doit être avalé entier avec une quantité suffisante de liquide pendant ou en dehors des repas.

Durée d'administration

Moxifloxacin EG 400 mg comprimés pelliculés doit être utilisé pour les durées de traitement suivantes:

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

Les comprimés pelliculés de moxifloxacin ont été étudiés dans des essais cliniques pour un traitement de maximum 14 jours.

Traitement séquentiel (intraveineux suivi d'un traitement oral)

Dans les essais cliniques avec traitement séquentiel, la majorité des patients sont passés d'un traitement intraveineux à un traitement oral dans les 4 jours (pneumonies communautaires) ou dans les 6 jours (infections compliquées de la peau et de la structure de la peau). La durée totale recommandée du traitement intraveineux et oral est de 7 - 14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7 - 21 jours pour les infections compliquées de la peau et de la structure de la peau.

La dose recommandée (400 mg une fois par jour) et les durées de traitement pour l'indication concernée ne doivent pas être dépassées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la moxifloxacin, 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.
- Patients présentant des antécédents de tendinopathie associée à un traitement par quinolones.

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 des raisons de sécurité d'emploi, 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 d'arythmies symptomatiques

La moxifloxacin ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres médicaments 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 cinq 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 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 $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 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 hypokaliémisants 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 peut augmenter avec l'augmentation des concentrations du médicament. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée.

En cas de survenue de signes d'arythmie cardiaque au cours du traitement par moxifloxacine, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué.

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.

Réactions d'hypersensibilité et allergiques

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise de fluoroquinolones, y compris de moxifloxacine. Des réactions anaphylactiques, même lors de la première prise, peuvent conduire à un choc engageant le pronostic vital. 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 (p. ex. un traitement de 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 signes ou des symptômes 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/investigations 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 et 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 ou 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 épiléptogène. En cas de convulsions, le traitement par moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices donnant lieu à des paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies ou à une faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones

et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par moxifloxacine doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre leur traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, brûlures, fourmillements, engourdissements ou faiblesse 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 évolué vers des pensées suicidaires et des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient présente ces réactions, le traitement devra être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou des patients 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 pseudomembraneuse et une diarrhée à *Clostridium difficile*, ont été rapportées en association avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine, et peuvent varier en sévérité, allant 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 grave car une exacerbation des symptômes est possible.

Inflammation 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. 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.

Patients souffrant d'insuffisance 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 quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), généralement chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple le glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie

Prévention des réactions de photosensibilité

Il a été démontré que les quinolones provoquent des réactions de photosensibilité chez les patients. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacin. 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 moxifloxacin (voir rubrique 4.8).

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Patientes présentant une infection pelvienne

Un traitement par Moxifloxacin EG 400 mg comprimés pelliculés est déconseillé chez les patientes ayant une infection pelvienne compliquée (p. ex. associée à un abcès tubo-ovarien ou pelvien) pour lesquelles un traitement par voie intraveineuse est considéré comme indispensable.

Les infections pelviennes peuvent être causées par le *Neisseria gonorrhoeae* résistant aux fluoroquinolones. Aussi, la moxifloxacin en traitement empirique doit-elle être en pareil cas administrée en association avec un autre antibiotique approprié (p. ex. une céphalosporine), sauf si une résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacin 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 de la structure cutanée particulières

L'efficacité clinique de la moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin.

Patients avec infections à SARM

La moxifloxacin est déconseillée dans le traitement des infections à 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 moxifloxacin 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).

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

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme aortique et de dissection aortiques, 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 attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- à la fois à l'anévrisme et 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, 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 oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Excipients

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

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- antipsychotiques (p. ex. 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, diphémanil)

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (p. ex. 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 spécialités contenant des cations bivalents ou trivalents (p. ex. 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 une dose orale de moxifloxacine de 400 mg a conduit à une prévention marquée de l'absorption de la substance active et une biodisponibilité systémique réduite de la substance active de plus de 80 %. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments est dès lors à éviter (sauf dans le cas d'un surdosage, voir rubrique 4.9).

Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine augmentait la C_{max} de la digoxine d'environ 30 % sans conséquence sur l'ASC ni sur la concentration résiduelle. Aucune précaution d'emploi n'est nécessaire lors d'une administration conjointe de moxifloxacine et de digoxine.

Lors d'études menées chez les volontaires diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacine orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des concentrations plasmatiques maximales de glibenclamide. L'association de glibenclamide et de moxifloxacine pourrait théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulïnémie). 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). Il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR. Si nécessaire, il faudra adapter la posologie de l'anticoagulant oral comme indiqué.

Les études cliniques n'ont montré aucune interaction suite à l'administration concomitante de moxifloxacine avec les médicaments suivants: ranitidine, probénécid, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.

Des études *in vitro* avec les enzymes humains du cytochrome P-450 ont confirmé ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via les enzymes du 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 Fertilité, 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 établi de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones et de 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 données disponibles 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 données cliniques chez

l'être humain et en raison du risque établi 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).

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité (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 et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les fluoroquinolones dont la moxifloxacine peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines du patient en raison de manifestations neurologiques (p. ex. sensations vertigineuses, perte de vision soudaine et transitoire, voir rubrique 4.8) ou de pertes de connaissance brèves et brutales (syncope, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent connaître leurs réactions à la moxifloxacine avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables basés sur les essais cliniques et issus de rapports post-commercialisation de la moxifloxacine 400 mg (thérapie orale et séquentielle), classés selon la fréquence, sont énumérés ci-dessous:

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

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Très rare (< 1/10\ 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Surinfections par des bactéries ou des champignons résistants, p. ex. candidose orale et vaginale				
Affections Hématologiques et du système lymphatique		Anémie Leucopénie(s) Neutropénie Thrombocytopenie		Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR Agranulocytose	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		<p>émie</p> <p>Thrombocythémie</p> <p>Eosinophilie sanguine</p> <p>Prolongation du temps de prothrombine / augmentation de l'INR</p>		e	Pancytopénie
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir rubrique 4.4)	<p>Anaphylaxie, y compris, très rarement, choc mettant la vie en danger (voir rubrique 4.4)</p> <p>Œdème allergique / angioœdème (y compris œdème laryngé, pouvant mettre la vie en danger, voir rubrique 4.4)</p>		
Troubles endocriniens				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie	Hypoglycémie Coma hypoglycémique	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections Psychiatriques*		Réactions anxieuses Hyperactivité psychomotrice/agitation	Labilité émotionnelle Dépression (évoluant éventuellement, 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 Troubles de l'odorat (y compris anosmie) Rêves anormaux Troubles de la coordination (y compris troubles de la démarche, particulièrement suite aux étourdissements ou vertiges) Convulsions, y compris crises grand mal	Hyperesthésie	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			(voir rubrique 4.4) Troubles de l'attention Troubles du langage Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie		
Affections oculaires*		Troubles visuels, y compris diplopie et vision trouble (particulièrement en cas de réactions du système nerveux central, voir rubrique 4.4)		Perte de vision transitoire (en particulier au cours de réactions du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.7))	
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 rubriques	Allongement de l'espace QT (voir rubrique 4.4) Palpitations.	Tachyarythmies ventriculaires. Syncope (c.à.d. pertes de connaissance brèves et	Arythmies aspécifiques Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	4.3 et 4.4)	Tachycardie Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	brutales)	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	Ictère Hépatite (principalement choléstatique)	Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (aussi fatale) (voir rubrique 4.4)	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		la gammaglutamyltransférase Augmentation des phosphatases alcalines sanguines			
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 de nécrolyse épidermique toxique (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 musculaires Faiblesse musculaire	Rupture des tendons (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie	Rhabdomyolyse

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				grave (voir rubrique 4.4)	
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 indésirables suivants ont été rapportés dans de très rares cas suite à un traitement avec d'autres fluoroquinolones et sont susceptibles de survenir également au cours d'un traitement par moxifloxacin: 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.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.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 moxifloxacin 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 moxifloxacin en cas de surdosage par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibiotiques de la famille des fluoroquinolones,
Code ATC: J01 MA 14

Mécanisme d'action

La moxifloxacin est active *in vitro* sur un grand nombre de bactéries à Gram positif et Gram négatif. L'activité bactéricide de la moxifloxacin résulte de l'inhibition des deux topo-isomérases II (ADN gyrase et topo-isomérase 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 ont montré que l'activité bactéricide de la moxifloxacin est concentration-dépendante. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) étaient voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Effet sur la flore intestinale humaine

Après administration orale de moxifloxacin chez des volontaires, les modifications suivantes de la flore intestinale ont été observées: diminution d'*Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. et *Klebsiella* spp., ainsi que des anaérobies *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. et

Peptostreptococcus spp.; augmentation de *Bacteroides fragilis*. Le retour à la normale se faisait 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, pour *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent également altérer la sensibilité à la moxifloxacine.

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine se développe lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topo-isomérase II, ADN gyrase et topo-isomérase 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 topo-isomérases II et IV; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones, mais être sensibles à la moxifloxacine.

Concentrations critiques

Concentrations critiques cliniques de l'EUCAST pour la CIM et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacine (10.03.2017):

Microorganisme	Susceptible	Résistant
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
Staphylocoques coagulase-négatifs	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
<i>S. 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 ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
*Ces concentrations critiques ne sont à utiliser qu'en l'absence de concentrations critiques propres à l'espèce ou d'autres recommandations (un trait ou une note) stipulées dans les tableaux des espèces spécifiques.		

Sensibilité microbienne

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

Espèces habituellement sensibles
<u>Micro-organismes aérobies à Gram positifs</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (sensible à la méthicilline)

<p><i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* (Groupe A) <i>Streptococcus viridans</i> group (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)</p>
<p><u>Micro-organismes aérobies à Gram négatifs</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Anaérobies</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>“Autres” micro-organismes</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p>Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser un problème</p>
<p><u>Micro-organismes aérobies à Gram positifs</u> <i>Enterococcus faecalis</i>* <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline)+</p>
<p><u>Micro-organismes 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>*</p>
<p><u>Micro-organismes anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i>* <i>Peptostreptococcus</i> spp.*</p>
<p>Espèces naturellement résistantes</p>
<p><u>Micro-organismes aérobies à Gram négatifs</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>*L'activité a été démontrée de façon satisfaisante sur les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées au cours des études cliniques. # Les souches productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu) sont habituellement résistantes aux fluoroquinolones. + Prévalence de la résistance bactérienne > 50 % dans un ou plusieurs pays.</p>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacin 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) étaient 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 première dose.

Distribution

La moxifloxacin est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires. Après une dose de 400 mg, l'ASC 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 de l'ordre de 40 à 42 %, indépendante de la concentration de la substance active. La moxifloxacin 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 ethmoïdale	8,2 mg/kg	2,1
Polypes nasaux	9,1 mg/kg	2,6
Liquide interstitielle	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 moxifloxacin 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 d'un métabolite sulfoconjugué (M1) et 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 substances actives subissant une biotransformation de Phase I impliquant les enzymes du cytochrome P450. Il n'y a pas d'indication d'un métabolisme oxydatif.

Élimination

La moxifloxacin 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 situait entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle de la substance active.

Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction retrouvée 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) était approximativement de 96 %.

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

Personnes âgées et patients de faible poids corporel

Chez les personnes saines 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 environ (avec une 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'accompagnait d'une exposition plasmatique de M1 supérieure alors que l'exposition de la molécule mère était comparable à celle observée chez les volontaires sains. L'expérience clinique avec la moxifloxacine est insuffisante 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 eu lieu. Ces effets n'ont été observés qu'après administration de doses élevées de moxifloxacine ou à la suite d'un traitement prolongé.

La moxifloxacine était génotoxique comme d'autres quinolones lors des tests *in vitro* utilisant des 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 topo-isomérase 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 dans 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 s'est montrée dénuée de propriétés phototoxiques et photogénotoxiques lors des tests faisant partie d'un programme complet 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 de très hautes 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 de ≥ 200 mg/l (plus de 40 fois le niveau thérapeutique) que des arythmies ventriculaires réversibles non fatales ont été observées.

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 représentait 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 après l'administration de moxifloxacin. 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 augmentation de la foetolétalité, un léger allongement de la durée de la gestation et une activité spontanée accrue chez quelques nouveau-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
Povidone K-30
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose
Propylèneglycol
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Feuille en aluminium/PVC/PVdC).

Présentations de 5, 7, 10, 14, 15 et 20 comprimés pelliculés ou 5x1, 7x1, 10x1, 14x1, 15x1, 20x1 comprimés pelliculés (dose unitaire).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

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

BE436511

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

Date de première autorisation: 04/2013.

Date de dernier renouvellement: 08 février 2018.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 06/2024.