

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Moxifloxacin Teva 400 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de moxifloxacin (base).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose clair, oblong et biconvexe. La longueur du comprimé pelliculé est d'environ 17 mm et la largeur est d'environ 7,5 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Moxifloxacin Teva est indiqué, chez les patients de 18 ans et plus, dans le traitement des infections bactériennes suivantes dues à des bactéries sensibles à la moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

La moxifloxacin ne doit être utilisée que lorsque l'utilisation d'agents antibactériens communément recommandés pour le traitement initial de ces infections est considérée inappropriée, ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection :

- Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée)
- Exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite (correctement diagnostiquées)
- Pneumonie extrahospitalière, à l'exception des cas sévères
- Maladie inflammatoire pelvienne légère à modérée (p. ex. infections de la partie haute de l'appareil génital féminin, y compris salpingite et endométrite), sans association d'abcès tubo-ovarien ou pelvien.

Moxifloxacin Teva n'est pas recommandé en monothérapie d'une maladie inflammatoire pelvienne légère à modérée mais doit être administré en combinaison avec un autre agent antibactérien approprié (p. ex. une céphalosporine) vu l'augmentation de la résistance à la moxifloxacin de *Neisseria gonorrhoeae*, sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la moxifloxacin peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Moxifloxacin Teva peut également être utilisé pour achever une cure chez des patients ayant présenté une amélioration lors d'un traitement intraveineux initial par moxifloxacin dans les indications suivantes :

- Pneumonie extrahospitalière
- Infections compliquées de la peau et des structures cutanées.

Moxifloxacin Teva ne doit pas être utilisé comme traitement de départ des infections de la peau et des structures cutanées ni dans les cas sévères de pneumonie extrahospitalière.

Il convient de consulter les lignes directrices officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie (adultes)

La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour.

#### *Insuffisance rénale/hépatique*

Aucun ajustement de la posologie ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale fonctionnelle légère à sévère ni chez les personnes en dialyse chronique, c.-à-d. en hémodialyse ou en dialyse péritonéale ambulatoire continue (voir rubrique 5.2 pour plus de détails).

Les données recueillies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sont insuffisantes (voir rubrique 4.3).

#### *Autres populations particulières*

Aucun ajustement de la posologie ne s'impose chez les personnes âgées ou de faible poids corporel.

#### *Population pédiatrique*

La moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). L'efficacité et la sécurité de la moxifloxacin ne sont pas établies chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3).

### Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être avalé tel quel avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris indépendamment des repas.

### Durée d'administration

Les durées de traitement par Moxifloxacin Teva doivent être les suivantes :

- Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite	5 à 10 jours
- Pneumonie extrahospitalière	10 jours
- Sinusite bactérienne aiguë	7 jours
- Maladie inflammatoire pelvienne légère à modérée	14 jours

Lors des essais cliniques, Moxifloxacin Teva a été étudié sur des périodes allant jusqu'à 14 jours de traitement.

#### *Thérapie séquentielle (intraveineuse puis orale)*

Lors des études cliniques sur la thérapie séquentielle, la plupart des patients passaient de la voie intraveineuse au traitement oral dans les 4 jours (pneumonie extrahospitalière) ou les 6 jours (infections compliquées de la peau et des structures cutanées). La durée totale recommandée pour le traitement intraveineux et oral est de 7 à 14 jours en cas de pneumonie extrahospitalière et de 7 à 21 jours en cas d'infections compliquées de la peau et des structures cutanées.

La posologie (400 mg une fois par jour) et la durée de thérapie recommandées dans l'indication traitée ne doivent pas être dépassées.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients de moins de 18 ans.
- Patients présentant un antécédent de maladie ou d'affection tendineuse liée à un traitement par quinolone.

Au cours des investigations précliniques ainsi que chez l'être humain, des modifications de l'électrophysiologie cardiaque étaient observées après l'exposition à la moxifloxacin, sous la forme d'un allongement de l'intervalle QT. Pour des raisons de sécurité des médicaments, la moxifloxacin est donc contre-indiquée chez les patients présentant l'un des troubles suivants :

- Allongement de l'espace QT documenté, congénital ou acquis
- Troubles électrolytiques, particulièrement en cas d'hypokaliémie non corrigée
- Bradycardie cliniquement pertinente
- Insuffisance cardiaque cliniquement pertinente caractérisée par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
- Antécédent d'arythmies symptomatiques.

La moxifloxacin ne doit pas être utilisée en concomitance avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT (voir également rubrique 4.5).

Étant donné le caractère limité des données cliniques, la moxifloxacin est également contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (Child Pugh C) ou présentant des transaminases plus de 5 fois plus élevées que la limite supérieure de la normale (LSN).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'utilisation de la 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 la moxifloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Les avantages du traitement par moxifloxacin doivent, surtout en cas d'infections de faible gravité, être pesés en fonction des informations contenues dans la rubrique Mises en garde et précautions.

*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 la moxifloxacin 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.

*Allongement de l'intervalle QTc et affections cliniques éventuellement liées à un tel allongement*

La moxifloxacin s'est révélée allonger l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme chez certains patients. Dans l'analyse des ECG effectués dans le programme d'essais cliniques, l'allongement de l'intervalle QTc sous moxifloxacin était de 6 msec  $\pm$  26 msec, soit 1,4 % par rapport à la valeur de départ. Comme les femmes ont tendance à présenter un intervalle QTc de départ plus long que celui des hommes, il est possible qu'elles soient plus sensibles aux médicaments allongeant le QTc. Les patients âgés peuvent également être plus sujets aux effets des médicaments sur l'intervalle QT.

Les médicaments qui peuvent réduire les taux de potassium doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacin (voir également rubriques 4.3 et 4.5).

La moxifloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une affection arythmogène (en particulier chez les femmes et les personnes âgées), p. ex. une ischémie myocardique aiguë ou un allongement de l'espace QT, car ce phénomène peut entraîner une élévation du risque d'arythmies ventriculaires (y compris de torsade de pointes) et d'arrêt cardiaque (voir également rubrique 4.3). L'ampleur de l'allongement de l'espace QT peut augmenter parallèlement à l'élévation des concentrations du médicament. La posologie recommandée ne doit donc pas être dépassée.

Si des signes d'arythmie cardiaque surviennent pendant le traitement par moxifloxacin, il faut arrêter celui-ci et effectuer un ECG.

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

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme 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 en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme 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 ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. 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 conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

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.

#### Hypersensibilité / réactions allergiques

Une hypersensibilité et des réactions allergiques ont été signalées sous fluoroquinolones, dont la moxifloxacin, après la première administration. Les réactions anaphylactiques peuvent évoluer en un choc mettant la vie en danger, dès la première administration. Dans des cas de manifestations cliniques de réactions d'hypersensibilité sévères, il faut arrêter la moxifloxacin et instaurer un traitement adéquat (p. ex. traitement du choc).

#### Affections graves du foie

Des cas d'hépatite fulminante pouvant évoluer en insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été signalés sous moxifloxacin (voir rubrique 4.8). Il faut conseiller aux patients de contacter leur médecin avant de poursuivre leur traitement si des signes et des symptômes d'insuffisance hépatique fulminante surviennent, p. ex. asthénie d'évolution rapide s'accompagnant d'un ictère, d'une urine foncée, d'une tendance aux saignements ou d'une encéphalopathie hépatique.

Des tests/investigations hépatiques fonctionnels s'imposent lorsque des indices de dysfonction hépatique apparaissent.

#### 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 (DRESS), pouvant engager le pronostic vital voire être fatals, ont été rapportés avec la moxifloxacin (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 moxifloxacin 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 moxifloxacin, le traitement par la moxifloxacin ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

### Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones sont connues pour déclencher des convulsions. Il faut donc les utiliser avec précaution chez les patients souffrant de troubles du SNC susceptibles de faciliter la survenue de convulsions ou d'abaisser le seuil convulsif. En cas de convulsions, il faut arrêter le traitement par moxifloxacin et instituer des mesures appropriées.

### Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathie sensorielle ou sensorimotrice entraînant des paresthésies, une hypoesthésie, une dysesthésie ou une faiblesse ont été signalés chez des patients traités par des quinolones et fluoroquinolones. Il faut conseiller aux patients traités par moxifloxacin d'informer leur médecin avant de poursuivre leur traitement si des symptômes de neuropathie de type douleur, brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse apparaissent afin d'éviter le développement d'un état potentiellement irréversible. (voir rubrique 4.8).

### Réactions psychiatriques

Des réactions psychiatriques peuvent survenir dès la première administration d'une quinolone, y compris la moxifloxacin. Dans de très rares cas, une dépression ou des réactions psychotiques ont évolué en pensées suicidaires et comportement d'autodestruction de type tentatives de suicide (voir rubrique 4.8). Si le patient présente ces réactions, il faut interrompre la moxifloxacin et instituer des mesures appropriées. La prudence est recommandée si la moxifloxacin doit être administrée à un patient psychotique ou présentant un antécédent de maladie psychiatrique.

### Diarrhée associée aux antibiotiques, y compris la colite

Une diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) et une colite associée aux antibiotiques (CAA), y compris la colite pseudomembraneuse et la diarrhée associée à *Clostridium difficile*, ont été signalées lors de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, y compris la moxifloxacin, et leur gravité peut aller de la diarrhée bénigne à la colite fatale. Dès lors, il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui contractent une diarrhée grave pendant ou après l'utilisation de moxifloxacin. Si une DAA ou une CAA est suspectée ou confirmée, il faut arrêter les traitements antibactériens en cours, y compris la moxifloxacin, et instaurer immédiatement des mesures thérapeutiques adéquates. En outre, des mesures appropriées de maîtrise de l'infection doivent être prises pour réduire le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une diarrhée grave.

### Patients atteints de myasthénie

La moxifloxacin doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de myasthénie, car les symptômes peuvent s'exacerber.

### 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. 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 la moxifloxacin 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 atteints d'insuffisance rénale

Les patients âgés présentant des troubles rénaux doivent utiliser la moxifloxacin avec précaution si elles sont incapables de respecter une prise suffisante de liquide, car la déshydratation peut augmenter le risque de défaillance rénale.

#### Troubles de la vue

Les patients dont la vue s'altère ou qui ressentent des effets oculaires doivent immédiatement consulter un ophtalmologue (voir rubriques 4.7 et 4.8).

#### Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des perturbations du taux de glucose dans le sang, incluant à la fois une hypoglycémie et une hyperglycémie (voir rubrique 4.8), surtout chez des patients diabétiques sous traitement concomitant par antidiabétiques oraux (p. ex. glibenclamide) 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

Les quinolones se sont avérées provoquer des réactions de photosensibilité chez certains patients. Les études ont toutefois révélé que la moxifloxacin entraîne un plus faible risque d'induction d'une photosensibilité. Il faut néanmoins conseiller aux patients d'éviter les rayons UV ou les expositions prolongées ou intenses au soleil pendant le traitement par moxifloxacin (voir rubrique 4.8).

#### Patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou des antécédents familiaux de ce trouble sont sujets aux réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. La moxifloxacin doit donc être utilisée avec précaution chez ces patients.

#### Patientes présentant une maladie inflammatoire pelvienne

Chez les patientes qui présentent une maladie inflammatoire pelvienne compliquée (présence d'un abcès tubo-ovarien ou pelvien, p. ex.) et pour lesquelles une thérapie intraveineuse est jugée indispensable, le traitement par Moxifloxacin Teva n'est pas recommandé.

Une maladie inflammatoire pelvienne peut être due à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistant aux fluoroquinolones. Dans de tels cas, le traitement empirique par moxifloxacin doit être complété par un autre antibiotique approprié (p. ex. une céphalosporine), sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la moxifloxacin peut être exclue. En l'absence d'amélioration clinique après 3 jours de traitement, la thérapie doit être reconsidérée.

#### Patients présentant une infection compliquée de la peau et des structures cutanées particulière

L'efficacité clinique de la moxifloxacin intraveineuse dans le traitement des infections graves de brûlures, de la fasciite et des infections du pied diabétique accompagnées d'ostéomyélite n'est pas établie.

#### Perturbation d'examens biologiques

La thérapie par moxifloxacin peut perturber la culture de *Mycobacterium* spp. en inhibant la croissance des mycobactéries, ce qui entraîne des résultats faussement négatifs pour les prélèvements effectués chez des patients en cours de traitement par cet antibiotique.

#### Patients présentant une infection à SARM

La moxifloxacin n'est pas recommandée pour le traitement des infections à SARM. En cas de suspicion ou de confirmation d'une infection à SARM, il faut instaurer un traitement par un agent antibactérien approprié (voir rubrique 5.1).

#### Population pédiatrique

Étant donné ses effets indésirables sur le cartilage des jeunes animaux (voir rubrique 5.3) l'utilisation de la moxifloxacin chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Excipient

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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

#### Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Un effet additif sur l'allongement de l'espace QT ne peut être exclu de la moxifloxacin et d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc. Ce phénomène pourrait entraîner une élévation du risque d'arythmies ventriculaires, dont la torsade de pointes. Dès lors, la coadministration de moxifloxacin et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir également 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)
- agents antidépresseurs tricycliques
- certains agents antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacin, érythromycine IV, pentamidine, antipaludéens, en particulier l'halofantrine)
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine)
- autres (cisapride, vincamine IV, bépripil, diphémanil).

La moxifloxacin doit être utilisée avec précaution chez les patients qui prennent un médicament capable de réduire les taux de potassium (p. ex. diurétiques de l'anse ou de type thiazidique, laxatifs et lavements [fortement dosés], corticostéroïdes, amphotéricine B) ou un produit associé à une bradycardie cliniquement significative.

#### Formation de complexes par chélation

Un intervalle d'environ 6 heures doit être ménagé entre l'administration d'agents contenant des cations bivalents ou trivalents (p. ex. antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate et agents contenant du fer ou du zinc) et celle de moxifloxacin.

#### Charbon

L'administration concomitante de charbon et d'une dose orale de 400 mg de moxifloxacin entravait fortement l'absorption du médicament et réduisait la disponibilité systémique du produit de plus de 80 %. Dès lors, l'utilisation concomitante de ces deux médicaments n'est pas recommandée (à l'exception des cas de surdosage, voir également rubrique 4.9).

#### Digoxine

Après une administration répétée à des volontaires en bonne santé, la moxifloxacin augmentait la  $C_{max}$  de la digoxine d'environ 30 % sans affecter l'ASC ni les taux minimaux. Aucune précaution ne s'impose en cas d'utilisation avec la digoxine.

#### Glibenclamide

Lors d'études menées sur des diabétiques volontaires, l'administration concomitante de moxifloxacin orale et de glibenclamide entraînait une diminution d'environ 21 % des concentrations plasmatiques maximales en glibenclamide. L'association de glibenclamide et de moxifloxacin pourrait théoriquement entraîner une hyperglycémie bénigne et transitoire. Les modifications de la pharmacocinétique du glibenclamide observées ne changeaient cependant pas les paramètres pharmacodynamiques (glycémie, insuline). Aucune interaction cliniquement pertinente n'était donc constatée entre la moxifloxacin et le glibenclamide.

#### Variations du RNI

Un grand nombre de cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par des agents antibactériens, en particulier les fluoroquinolones, les macrolides, les tétracyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Les états infectieux et inflammatoires, l'âge et l'état général du patient semblent constituer des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il est difficile d'évaluer si c'est l'infection ou le traitement qui perturbe le RNI (rapport normalisé international). Une mesure de précaution consisterait à contrôler plus souvent le RNI. Si nécessaire, la posologie des anticoagulants oraux doit être dûment adaptée.

#### Cytochrome P450

Les études cliniques n'ont révélé aucune interaction après l'administration concomitante de moxifloxacin et des substances suivantes : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments de calcium, morphine par voie parentérale, théophylline, cyclosporine ou itraconazole.

Les études *in vitro* menées sur les enzymes du cytochrome P450 humain ont corroboré ces observations. Au vu de ces résultats, une interaction métabolique par le biais des enzymes du cytochrome P450 est improbable.

#### Interaction avec des aliments

La moxifloxacin n'exerce aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments, y compris les produits laitiers.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

La sécurité de la moxifloxacin sur la grossesse humaine n'a pas été évaluée. Les études effectuées chez l'animal ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque éventuel pour l'être humain est inconnu. Étant donné le risque expérimental d'apparition de lésions des cartilages porteurs des animaux immatures sous l'effet des fluoroquinolones, ainsi

que de dégâts articulaires réversibles chez des enfants traités par certaines fluoroquinolones, la moxifloxacin ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

Nous ne disposons pas de données chez les femmes qui allaitent. Les données précliniques indiquent que de faibles quantités de moxifloxacin sont sécrétées dans le lait. En l'absence de données chez l'homme et étant donné le risque d'apparition de lésions des cartilages porteurs des animaux immatures sous l'effet des fluoroquinolones, l'allaitement est contre-indiqué au cours de la thérapie par moxifloxacin (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis d'altération de la fécondité en évidence (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. Les fluoroquinolones, dont la moxifloxacin, peuvent toutefois altérer l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines sous l'effet de réactions du SNC (p. ex. étourdissements ; perte de vision aiguë et transitoire, voir rubrique 4.8) ou d'une perte de conscience soudaine et de courte durée (syncope, voir rubrique 4.8). Il faut conseiller aux patients d'observer comment ils réagissent à la moxifloxacin avant de conduire un véhicule ou de manipuler une machine.

### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables basés sur les essais cliniques et dérivés des rapports après mise sur le marché portant sur la moxifloxacin 400 mg (thérapie orale et séquentielle) sont énumérés ci-dessous par ordre de fréquence :

Mis à part les nausées et les diarrhées, toutes les réactions indésirables ont été observées à des fréquences inférieures à 3 %.

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

Les fréquences sont définies comme suit :

- fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )
- peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ )
- rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ )
- très rare ( $< 1/10.000$ )
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système d'organes (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>	Surinfections par des bactéries ou des champignons résistants, p. ex. candidose orale et vaginale				

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie Leucopénie(s) Neutropénie Thrombopénie Thrombocytemie Eosinophilie sanguine Allongement du temps de prothrombine / augmentation du RNI		Augmentation du taux de prothrombine / réduction du RNI Agranulocytose Pancytopenie	
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réaction allergique (voir rubrique 4.4)	Anaphylaxie, y compris très rares cas de choc mettant la vie en danger (voir rubrique 4.4) Œdème allergique / angio-œdème (y compris œdème laryngé pouvant mettre la vie en danger, voir rubrique 4.4)		
<b>Troubles endocriniens</b>				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie	Hypoglycémie Coma hypoglycémique	
<b>Affections psychiatriques*</b>		Réactions d'anxiété Hyperactivité psychomotrice / agitation	Labilité émotionnelle Dépression (pouvant culminer, dans de très rares cas, en comportements d'autodestruction, p. ex. idéations/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) Hallucination Délière	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant culminer en comportements d'autodestruction, p. ex. idéations/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4)	
<b>Affections du</b>	Céphalées	Paresthésie et	Hypoesthésie	Hyperesthésie	

<b>système nerveux*</b>	Étourdissement	dysesthésie Troubles du goût (y compris. agueusie dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (principalement insomnie) Tremblement Vertige Somnolence	Troubles de l'odorat (y compris anosmie) Rêves anormaux Troubles de coordination (y compris troubles de la marche, surtout dus aux étourdissements ou au vertige) Convulsions, y compris convulsions de type grand mal (voir rubrique 4.4) Troubles de l'attention Troubles de la parole Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie		
<b>Affections oculaires*</b>		Troubles visuels, y compris diplopie et vue brouillée (en particulier lors de réactions du SNC, voir rubrique 4.4)	Photophobie	Perte de vision transitoire (en particulier lors de réactions du SNC, voir rubriques 4.4 et 4.7) Uvéite et transillumination bilatérale aiguë de l'iris (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</b>			Acouphènes Altération de l'audition, y compris surdité (habituellement réversible)		
<b>Affections cardiaques**</b>	Allongement de l'espace QT chez des patients atteints d'hypokaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Allongement de l'espace QT (voir rubrique 4.4) Palpitations Tachycardie Fibrillation auriculaire Angor	Tachyarythmies ventriculaires Syncope (c.-à-d. perte de conscience soudaine et de courte durée)	Arythmies non précisées Torsade de pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)	

<b>Affections vasculaires**</b>		Vasodilatation	Hypertension Hypotension	Vascularite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée (y compris états asthmatiques)			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée	Diminution de l'appétit et de la consommation d'aliments Constipation Dyspepsie Flatulences Gastrite Elévation de l'amylase	Dysphagie Stomatite Colite associée aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse, associée dans de très rares cas à des complications mettant la vie en danger, voir rubrique 4.4)		
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique (comprenant une élévation de la LDH) Elévation de la bilirubine Elévation de la gammaglutamyl transférase Elévation de la phosphatase alcaline sanguine	Ictère Hépatite (principalement cholestatique)	Hépatite fulminante pouvant évoluer en insuffisance hépatique mettant la vie en danger (voire fatale, voir rubrique 4.4)	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit Eruption cutanée Urticaire Sécheresse cutanée		Réactions cutanées de type bulleux, comme les syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell (pouvant mettre la vie en danger, voir rubrique 4.4)	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG), Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), éruption fixe d'origine médicamenteuse, Réactions de photosensibilité

					(voir rubrique 4.4)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques *</b>		Arthralgie Myalgie	Tendinite (voir rubrique 4.4) Crampes musculaires Secousses musculaires Faiblesse musculaire	Rupture tendineuse (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 4.4)	Rhabdomyolyse
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Déshydratation	Insuffisance rénale (comprenant une élévation de l'azote uréique sanguin et de la créatinine) Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>		Malaise (principalement asthénie ou fatigue) États douloureux (p. ex. au niveau du dos, du thorax, du bassin et des extrémités) Transpiration abondante	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).

Il se pourrait que les effets indésirables suivants, très rarement observés au cours de traitements par d'autres fluoroquinolones, apparaissent également lors de traitements 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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### 4.9 Surdosage

Aucune contre-mesure spécifique n'est recommandée après un surdosage accidentel. En cas de surdosage, il faut instaurer un traitement symptomatique. Une surveillance de l'ECG doit être entreprise en raison du risque d'allongement de l'espace QT. L'administration concomitante de charbon et d'une dose orale de 400 mg de moxifloxacin réduira la disponibilité systémique du médicament de plus de 80 %. Il se peut que l'utilisation de charbon au début de l'absorption soit utile pour empêcher une augmentation excessive de l'exposition systémique à la moxifloxacin en cas de surdosage par voie orale.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens de type quinolone, fluoroquinolones, code ATC : J01 MA 14

##### Mécanisme d'action

La moxifloxacin présente une activité *in vitro* contre une large variété de pathogènes Gram-positifs et Gram-négatifs.

L'action bactéricide de la moxifloxacin résulte de l'inhibition des deux topo-isomérases de type II (ADN gyrase et topo-isomérase IV) nécessaires à la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. Il semble que la fraction C8-méthoxy contribue à renforcer l'activité et à réduire la sélection de mutants résistants des bactéries Gram-positives, par comparaison avec la fraction C8-H. La présence du volumineux substituant bicycloamine en position C-7 entrave l'efflux actif associé aux gènes *norA* ou *pmrA* observés chez certaines bactéries Gram-positives.

Les investigations pharmacodynamiques ont démontré que l'activité bactéricide de la moxifloxacin dépend de la concentration. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

##### Effet sur la flore intestinale de l'être humain

Les modifications suivantes de la flore intestinale étaient observées chez des volontaires après l'administration orale de moxifloxacin : réduction de *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. et *Klebsiella* spp., ainsi que des anaérobies *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. et *Peptostreptococcus* spp.. En ce qui concerne *Bacteroides fragilis*, on note une augmentation. Ces modifications disparaissent en deux semaines.

##### Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistance qui inactivent les pénicillines, les céphalosporines, les aminoglycosides, les macrolides et les tétracyclines ne perturbent pas l'activité antibactérienne

de la moxifloxacin. Il se peut que d'autres mcanismes de rsistance, p. ex. les modifications de la permabilit membranaire (frquentes chez *Pseudomonas aeruginosa*) et les mcanismes d'efflux, puissent ggalement affecter la sensibilit la moxifloxacin.

*In vitro*, la rsistance la moxifloxacin s'acquiert par tapes par le biais de mutations du site cible des deux topo-isomrases de type II, l'ADN gyrase et la topo-isomrase IV. La moxifloxacin est un mauvais substrat pour les mcanismes d'efflux actif des organismes Gram-positifs.

Une rsistance croisee s'observe avec les autres fluoroquinolones. Toutefois, comme la moxifloxacin inhibe de faon similaire les topo-isomrases II et IV de certaines bactries Gram-positives, ces bactries peuvent tre rsistantes a d'autres quinolones tout en tant sensibles la moxifloxacin.

### Seuils

CMI cliniques et seuils de diffusion sur disque de la moxifloxacin selon EUCAST (01.01.2020) :

Organisme	Sensible	Rsistant
<i>S.aureus</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 25$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 25$ mm
Staphylocoques a coagulase ngative	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 28$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 28$ mm
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l $\geq 22$ mm	$> 0,5$ mg/l $< 22$ mm
<i>Streptococcus</i> des groupes A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l $\geq 19$ mm	$> 0,5$ mg/l $< 19$ mm
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,125$ mg/l $\geq 28$ mm	$> 0,125$ mg/l $< 28$ mm
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 26$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 26$ mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 22$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 22$ mm
Seuils non spcifiques d'espces*	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
* Ces seuils sont seulement utiliss en absence de seuils spcifiques d'espces ou d'autres recommandations (un tiret ou une note) dans les tableaux spcifiques aux espces.		

Clinique

Sensibilité microbiologique

La prévalence d'une résistance acquise peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces, et des renseignements locaux sur les résistances sont donc souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, il faut consulter un expert, quand la prévalence locale d'une résistance est telle qu'elle met en doute l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infection.

**Espèces fréquemment sensibles**Microorganismes aérobies Gram-positifs*Gardnerella vaginalis**Staphylococcus aureus*\* (sensible à la méthicilline)*Streptococcus agalactiae* (groupe B)Groupe des *Streptococcus milleri*\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* et *S. intermedius*)*Streptococcus pneumoniae*\**Streptococcus pyogenes*\* (groupe A)Groupe des *Streptococcus viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)Microorganismes aérobies Gram-négatifs*Acinetobacter baumannii**Haemophilus influenzae*\**Haemophilus parainfluenzae*\**Legionella pneumophila**Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*Microorganismes anaérobies*Fusobacterium* spp.*Prevotella* spp.« Autres » microorganismes*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\**Chlamydia trachomatis*\**Coxiella burnetii**Mycoplasma genitalium*

<i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser un problème</b>
<u>Microorganismes aérobies Gram-positifs</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline)*
<u>Microorganismes aérobies 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>Microorganismes anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> *
<b>Organismes résistants par nature</b>
<u>Microorganismes aérobies Gram-négatifs</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*L'activité a été démontrée de façon satisfaisante sur des souches sensibles lors d'études cliniques menées dans les indications cliniques approuvées. # Les souches productrices de BLSE (bêta-lactamases à spectre étendu) sont fréquemment résistantes aux fluoroquinolones + Taux de résistance > 50% dans un pays ou plus

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et biodisponibilité

Après son administration orale, la moxifloxacin est rapidement et presque complètement absorbée. La biodisponibilité absolue atteint environ 91 %.

La pharmacocinétique est linéaire pour les doses uniques comprises entre 50 et 800 mg, ainsi que jusqu'à 600 mg en administration unique quotidienne pendant 10 jours. La concentration maximale de 3,1 mg/l est atteinte dans les 0,5 à 4 h qui suivent l'administration orale d'une dose de 400 mg. Les concentrations plasmatiques minimales et maximales à l'équilibre (sous 400 mg une fois par jour) étaient de 3,2 et 0,6 mg/l, respectivement. L'exposition à l'équilibre au cours de l'intervalle posologique est environ 30 % plus élevée qu'après la première dose.

### Distribution

La moxifloxacin se distribue rapidement dans les espaces extravasculaires ; après une dose de 400 mg, on observe une ASC de 35 m·gh/l. Le volume de distribution à l'équilibre (Vss) est d'environ 2 l/kg. Les expériences *in vitro* et *ex vivo* ont révélé une liaison aux protéines d'environ 40 à 42 %, indépendamment de la concentration du médicament. La moxifloxacin est principalement liée à l'albumine sérique.

Les concentrations maximales suivantes (moyenne géométrique) étaient constatées après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de moxifloxacin :

Tissu	Concentration	Rapport site : plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Salive	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Liquide vésiculaire	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Muqueuse bronchique	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Macrophages alvéolaires	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Liquide de recouvrement épithélial	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 mg/l <sup>2</sup>	0,8 - 1,4 <sup>2,3</sup>
Appareil génital féminin*	10,2 mg/kg <sup>4</sup>	1,7 <sup>2,4</sup>
* administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg <sup>1</sup> 10 h après l'administration <sup>2</sup> concentration non liée <sup>3</sup> de 3 à 36 h après l'administration <sup>4</sup> à la fin de la perfusion		

### Biotransformation

La moxifloxacin subit une biotransformation de phase II et est excrétée par les voies rénales et biliaires/fécales sous la forme inchangée du médicament ainsi que sous la forme d'un composé sulfone (M1) et d'un dérivé glucuronoconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites pertinents chez l'être humain et sont tous deux microbiologiquement inactifs.

Lors des études cliniques de phase I et des essais *in vitro*, aucune interaction pharmacocinétique métabolique avec d'autres médicaments subissant une biotransformation de phase I impliquant les enzymes du cytochrome P450 n'a été constatée. Nous ne disposons pas d'indice de métabolisme oxydatif.

### Élimination

La moxifloxacin est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne observée après l'administration de 400 mg oscille entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale atteint environ 24 à 53 ml/min, ce qui suppose une réabsorption tubulaire partielle du médicament par les reins.

Après l'administration de 400 mg, la récupération du médicament dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, 2,5 % de M1 et 14 % de M2) et les selles (environ 25 % sous forme inchangée, 36 % de M1 et pas de M2) totalisait 96 % de la dose.

L'administration concomitante de moxifloxacin et de ranitidine ou de probénécide n'altère pas la clairance rénale de la substance mère.

#### Patients âgés ou de faible poids corporel

Une élévation des concentrations plasmatiques s'observait chez des volontaires âgés ou en bonne santé et de faible poids corporel (p. ex. femmes).

#### Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacin ne sont pas significativement différentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale (jusqu'à une clairance de la créatinine > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Comme la fonction rénale diminue, les concentrations en métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur pouvant aller jusqu'à 2,5 (avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Insuffisance hépatique

Sur la base des études pharmacocinétiques effectuées jusqu'ici sur des patients atteints d'insuffisance hépatique (Child Pugh A, B), il est impossible de déterminer s'ils présentent des différences par rapport aux volontaires en bonne santé. L'insuffisance hépatique était associée à une plus forte exposition plasmatique à M1, alors que l'exposition à la substance mère était comparable à celle observée chez les volontaires en bonne santé. L'expérience de l'utilisation clinique de la moxifloxacin chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est insuffisante.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets sur le système hématopoïétique (légère diminution du nombre d'érythrocytes et de plaquettes) étaient observés chez le rat et le singe. Comme c'est le cas pour d'autres quinolones, une hépatotoxicité (élévation des enzymes hépatiques et dégénérescence vacuolaire) était observée chez le rat, le singe et le chien. Chez le singe, une toxicité pour le SNC (convulsions) est survenue. Ces effets n'étaient observés qu'après une thérapie par des doses élevées de moxifloxacin ou après un traitement prolongé.

La moxifloxacin, comme d'autres quinolones, s'est révélée génotoxique lors d'examens *in vitro* effectués sur des bactéries ou des cellules de mammifère. Puisque ces effets s'expliquent par une interaction avec la gyrase des bactéries, ainsi qu'avec la topo-isomérase II (à des concentrations plus élevées) des cellules de mammifère, on peut supposer l'existence d'un seuil de concentration génotoxique. Les examens *in vivo* n'ont mis en évidence aucun indice de génotoxicité, même lors de l'utilisation de doses très élevées de moxifloxacin. La dose thérapeutique pour l'être humain offre donc une marge de sécurité suffisante. La moxifloxacin s'est révélée non cancérogène dans un essai de déclenchement-développement de tumeurs chez le rat.

De nombreuses quinolones sont photoréactives et peuvent induire des effets phototoxiques, photomutagènes et photocarcinogènes. En revanche, la moxifloxacin s'est avérée dépourvue de propriétés phototoxiques et photogénotoxiques lors des tests effectués dans un vaste programme d'études *in vitro* et *in vivo*. Dans les mêmes conditions, d'autres quinolones induisaient de tels effets.

Aux concentrations élevées, la moxifloxacin inhibe le composant rapide du courant potassique à rectification retardée du cœur et peut ainsi allonger l'espace QT. Des études toxicologiques portant sur l'administration, à des chiens, de doses orales de  $\geq 90$  mg/kg entraînant des

concentrations plasmatiques  $\geq 16$  mg/l révélaiant un allongement de l'espace QT, mais pas d'arythmies. Ce n'est qu'après l'administration intraveineuse cumulée d'une dose très élevée, supérieure à 50 fois celle utilisée chez l'être humain ( $> 300$  mg/kg) et entraînant des concentrations plasmatiques  $\geq 200$  mg/l (plus de 40 fois la concentration thérapeutique), que des arythmies ventriculaires réversibles et non fatales étaient observées.

Les quinolones sont connues pour léser le cartilage des principales articulations diarthrodiales des animaux immatures. La plus faible dose orale de moxifloxacin provoquant une toxicité articulaire chez le jeune chien était quatre fois supérieure, en mg/kg, à la dose thérapeutique maximale recommandée de 400 mg (sur la base d'un poids corporel de 50 kg) ; elle entraînai des concentrations plasmatiques deux à trois fois supérieures à celles observées sous la dose thérapeutique maximale.

Des tests de toxicité effectués chez le rat et le singe (administration répétée pouvant durer jusqu'à six mois) n'ont révélé aucun indice de risque oculaire. Chez le chien, des doses orales élevées ( $\geq 60$  mg/kg) entraînant des concentrations plasmatiques  $\geq 20$  mg/l provoquaient des modifications de l'électrorétinogramme et des cas isolés d'atrophie de la rétine.

Les études de reproduction effectuée chez le rat, le lapin et le singe indiquent un transfert placentaire de moxifloxacin. Les études menées sur le rat (p. o. et i.v.) et le singe (p. o.) ne révélai pas d'indices de tératogénicité ni d'altération de la fécondité après l'administration de moxifloxacin. Une légère augmentation de l'incidence des malformations vertébrales et costales était constatée chez les fœtus de lapin mais uniquement à une dose (20 mg/kg i.v.) qui était associée à une sévère toxicité pour la mère. Une augmentation de l'incidence des avortements était observée chez le singe et le lapin aux concentrations plasmatiques thérapeutiques utilisées chez l'être humain. Chez le rat, une diminution du poids fœtal, une augmentation des pertes prénatales, une légère augmentation de la durée de gestation et une augmentation de l'activité spontanée de quelques portées de rats mâles et femelles étaient constatées à des posologies qui étaient 63 fois supérieures, en mg/kg, à la dose maximale recommandée et entraînaient des concentrations plasmatiques situées dans la fourchette observée sous la posologie thérapeutique pour l'être humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
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**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en PVC/PCVD/Alu

Les comprimés pelliculés sont disponibles en boîtes de 5, 7, 10, 14, 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (16x5), 100 (10x10), 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE429466

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09/11/2012  
Date de dernier renouvellement : 14/11/2017

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

Date de mise à jour du RCP : 05/2024.  
Date de l'approbation du RCP: 06/2024.