

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Moxifloxacin Sandoz 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 4,6 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale de couleur rose avec l'impression « 400 » sur une face
Dimension : environ 17,6 mm x 7,6 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Moxifloxacin Sandoz 400 mg comprimés pelliculés est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus pour le traitement des infections bactériennes suivantes, provoquées par des bactéries sensibles à la moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). La moxifloxacin ne doit être utilisée que lorsqu'on considère comme inapproprié d'utiliser des agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement de ces infections:

- sinusites aiguës d'origine bactériennes (diagnostiquée de manière appropriée),
- exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite
- pneumonies communautaires, à l'exception des formes sévères,
- infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (c'est-à-dire infections gynécologiques hautes, y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.

Moxifloxacin Sandoz 400 mg comprimés pelliculés n'est pas recommandé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée mais doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacin, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Moxifloxacin Sandoz 400 mg comprimés pelliculés peut aussi être utilisé pour terminer une cure de traitement chez des patients qui ont présenté une amélioration pendant le traitement initial avec de la moxifloxacin intraveineuse dans les indications suivantes:

- Pneumonie communautaire
- Infections compliquées de la peau et des structures cutanées

Moxifloxacin Sandoz 400 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé pour initier le traitement de n'importe quel type d'infection de la peau et des structures cutanées, ni dans la pneumonie communautaire sévère.

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 un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance rénale/hépatique:

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

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

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les personnes âgées et chez le patient de faible poids corporel.

Population pédiatrique

La moxifloxacin est contre-indiquée chez l'enfant et l'adolescent (âgé 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 doit être avalé entier avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée d'administration

La durée recommandée du traitement par la moxifloxacin est la suivante:

exacerbations aiguës de bronchite chronique	5-10 jours
pneumonies communautaires	10 jours
sinusites aiguës bactériennes	7 jours
infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée	14 jours

Les essais cliniques ont porté sur une durée maximale de traitement par la moxifloxacin comprimés pelliculés de 14 jours.

Traitement séquentiel (traitement intraveineux suivi d'un traitement oral)

Dans les études cliniques utilisant un traitement séquentiel, la plupart des patients sont passés du traitement intraveineux au traitement oral dans les 4 jours (pneumonie communautaire) ou dans les 6 jours (infections compliquées de la peau et des structures cutanées). La durée totale recommandée du traitement intraveineux et oral est de 7 à 14 jours pour la pneumonie communautaire et de 7 à 21 jours pour les infections compliquées de la peau et des structures cutanées.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients âgés de moins de 18 ans.
- Antécédents de tendinopathie associés à un traitement aux 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 ces raisons, la moxifloxacin est donc contre-indiquée chez les patients présentant:

- un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT,
- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée,
- une bradycardie cliniquement significative,
- une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative,
- des antécédents d'arythmies symptomatiques.

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de moxifloxacin doit être évitée chez les patients ayant déjà souffert d'effets indésirables graves lors de l'utilisation de produits contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, le traitement par la moxifloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques et après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

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 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.

Le bénéfice d'un traitement par moxifloxacin, en particulier dans les infections présentant un faible degré de sévérité, doit être mis en balance avec l'information contenue à la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi".

Allongement de l'intervalle QTc et états cliniques potentiellement reliés à l'allongement du 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 moxifloxacine (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.5).

Moxifloxacine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes (en particulier les femmes et les patients âgés) telles qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT, des facteurs qui peuvent contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et d'arrêt cardiaque (voir rubrique 4.3). L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Aussi, la dose recommandée ne devra pas être dépassée.

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

Hypersensibilité/réactions allergiques

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise de fluoroquinolones, y compris la moxifloxacine. Des réactions anaphylactiques, y compris lors de la première prise, peuvent conduire à un choc mettant en jeu 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 (par exemple, un traitement du choc).

Troubles hépatiques sévères

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

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

Effets indésirables cutanés sévères

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

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. Elles doivent être utilisées avec prudence chez les patients présentant des troubles du SNC ou en présence d'autres facteurs de risque qui peuvent prédisposer à des crises convulsives ou réduire le seuil de crise. En cas de convulsions, le traitement par moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être mises en place.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathie sensorielle ou sensorimotrice se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones, y compris de la moxifloxacine. Afin de prévenir une évolution vers un état irréversible, il doit être conseillé aux patients traités par la moxifloxacine d'informer leur médecin avant de poursuivre

le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse 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 des dépressions ou des réactions psychotiques ont évolué en pensées suicidaires et en comportement d'automutilation tels que des tentatives de suicide (voir rubrique 4.8). En cas de développement de ce type de réactions, la moxifloxacine doit être interrompue et des mesures appropriées seront mises en place. La prudence est recommandée lorsque la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Diarrhées et colites associées aux antibiotiques

Des cas de diarrhées et de colites associées aux antibiotiques (DAA/CAA), dont les colites pseudomembraneuses et les diarrhées à *Clostridium difficile*, ont été rapportés en association avec l'administration d'antibiotiques à large spectre dont la moxifloxacine; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Il est donc important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par moxifloxacine. Si une DAA ou une CAA 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 dans cette situation.

Patients souffrant de graves myasthénies

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

Tendinites et ruptures de tendon

Des tendinites et des ruptures de tendon (touchant particulièrement le tendon d'Achille, mais pas uniquement), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures d'un traitement par des quinolones ou des fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinites et de ruptures de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, les patients recevant des doses quotidiennes de lévofloxacine de 1 000 mg et ceux traités parallèlement par des corticostéroïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes doit être évitée.

Dès le premier signe de tendinite (gonflement douloureux, inflammation, par exemple), le traitement par la lévofloxacine doit être interrompu et un traitement alternatif doit être envisagé. Le(s) membre(s) atteint(s) doit(vent) être traité(s) de façon appropriée (immobilisation, par exemple). Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie surviennent.

Patients souffrant de troubles rénaux

Les patients âgés présentant un trouble 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.

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

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

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

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté rapidement (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

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

Patients souffrant de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Patientes souffrant d'une inflammation pelvienne

Le traitement par Moxifloxacine Sandoz comprimés pelliculés est déconseillé chez les patientes ayant une infection gynécologique haute compliquée (par exemple, associée à un abcès tubo-ovarien ou pelvien) pour laquelle un traitement par voie intraveineuse est indiqué.

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

Patients présentant des infections compliquées de la peau et des structures cutanées

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

Interférence avec des tests biologiques

Un traitement par moxifloxacine peut interférer avec le test de culture des *Mycobacterium spp.* en supprimant la croissance mycobactérienne, induisant des résultats faussement négatifs dans les échantillons prélevés chez des patients recevant à ce moment de la moxifloxacine.

Patients souffrant d'infections à MRSA

La moxifloxacine n'est pas recommandée dans le traitement des infections à MRSA. En cas d'infection à MRSA suspectée ou confirmée, le traitement par un antibactérien approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

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

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

Lors d'administration conjointe de moxifloxacine et des médicaments suivants, un effet additif d'allongement de l'intervalle QT, pouvant allongement d'intervalle QTc, ne peut être exclu: Cela peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes. Ainsi la co-administration de moxifloxacine avec l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) :

- antiarythmiques de classe IA (exemple: quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (exemple: amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride),
- antidépresseurs tricycliques,
- certains agents 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 prenant un médicament susceptible de réduire les taux de potassium (par exemple, diurétiques de l'anse et de type thiazidique, laxatifs et lavements [à des doses élevées], corticostéroïdes, amphotéricine B) ou associé à une bradycardie cliniquement significative.

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

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

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

Lors d'études menées chez les patients diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacine orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des C_{max} de glibenclamide. L'association de glibenclamide et de moxifloxacine peut théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulinémie). Aucune interaction cliniquement significative n'a donc été constatée entre la moxifloxacine et le glibenclamide.

Modifications de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il est difficile de déterminer si le déséquilibre de l'INR (« International Normalised Ratio » ou rapport normalisé international) résulte plutôt de l'infection ou du traitement. Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral.

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

Des études *in vitro* réalisées avec des enzymes du cytochrome P450 humain ont étayé ces observations. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P-450 est improbable.

Interaction avec l'alimentation

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu. En raison du risque expérimental de lésions par les fluoroquinolones du cartilage portant des animaux immatures, ainsi que des lésions articulaires réversibles décrites chez les enfants recevant certaines 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 chez l'homme et compte tenu du risque expérimental de lésions par les fluoroquinolones du cartilage portant 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'indiquent pas 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 ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les fluoroquinolones dont la moxifloxacine peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à

conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (exemple: sensations vertigineuses, perte transitoire de la vision, voir rubrique 4.8) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables décrits sous moxifloxacine 400 mg (traitement par voie orale et séquentielle) dans les essais cliniques et issus de rapports post-commercialisation, classés selon les catégories de fréquence, sont énumérés ci-dessous :

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

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit :

- Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)
- Très rares ($< 1/10.000$)
- Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Surinfections bactériennes ou fongiques dues à un micro-organisme résistant telles que candidoses orales ou vaginales				
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Leucopénie Neutropénie Thrombopénie Thrombocytémie Eosinophilie sanguine Allongement du temps de prothrombine / augmentation de l'INR		Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR Agranulocytose Pancytopénie	
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir rubrique 4.4)	Réactions anaphylactiques dont très rare choc pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4). Œdème allergique /œdème de Quincke (y compris œdème laryngé pouvant mettre en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie	Hypoglycémie Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)	
Affections psychiatriques*		Réactions d'anxiété Hyperactivité psychomotrice / agitation	Instabilité émotionnelle Dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à un comportement d'auto-	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant aboutir	

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
			mutilation qu'idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) Hallucinations Délire	un comportement d'auto-mutilation qu'idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4)	
Troubles endocriniens				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
Affections du système nerveux*	Céphalées Sensations vertigineuses	Par- et Dysesthésies Perversion du goût (y compris perte du goût dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (particulièrement insomnie) Tremblements Vertiges Somnolence	Hypoesthésies Perversion de l'odorat (y compris perte de l'odorat) Cauchemars Troubles de la coordination (y compris troubles de la marche en particulier dus aux étourdissements ou aux vertiges) Convulsions (y compris grand mal) (voir rubrique 4.4) Troubles de l'attention Troubles de la parole Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie	Hyperesthésies	
Affections oculaires*		Troubles visuels y compris diplopie et vision floue (en particulier au cours de réactions du SNC) (voir rubrique 4.4)		Perte de vision transitoire (en particulier au cours de réactions neurologiques (voir rubriques 4.4 et 4.7)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe*			Acouphènes Troubles de l'audition y compris surdité (généralement réversible)		
Affections cardiaques**	Allongement de l'intervalle QT chez des patients hypokaliémiques (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4) Palpitations Tachycardie Fibrillation auriculaire Angor	Tachyrythmies ventriculaires Syncope (ex : brèves pertes de connaissance)	Arythmies cardiaques (non spécifiées) Torsade de Pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)	
Affections vasculaires**		Vasodilatation	Hypertension Hypotension	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée (y compris asthme)			
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée	Diminution de l'appétit et de la prise d'aliments Constipation Dyspepsie Flatulence Gastrite Augmentation de l'amylasémie	Dysphagie Stomatites Colites associées aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse associée dans de très rares cas à des complications mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)		
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases	Altération de la fonction hépatique (dont augmentation des LDH) Augmentation de la	Ictère Hépatite (essentiellement cholestatique)	Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance	

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
		bilirubine Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase Augmentation des phosphatases alcalines		hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash Urticaire Sécheresse cutanée		Réactions cutanées bulleuses à type de Syndrome de Stevens –Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, voir rubrique 4.4)	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4) Erythème pigmenté fixe Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Arthralgies Myalgies	Tendinites (voir rubrique 4.4) Crampes musculaires Fasciculations Faiblesse musculaire	Rupture des tendons (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Déshydratation Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue)	Altération de la fonction rénale (dont augmentation de la créatinine et urée) Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4) Œdème		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*		Douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités) Sudation			

* Dans de très rares cas, des effets indésirables graves durables (jusqu'à plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles touchant des classes de systèmes d'organes et des systèmes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur dans les extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et altérations de l'audition, de la vision, 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 au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacine : 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. En cas de surdosage, il faut mettre en œuvre un traitement symptomatique. La surveillance de l'ECG doit être effectuée, en raison de la possibilité de l'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale de 400 mg de moxifloxacine 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 moxifloxacine en cas de surdosage par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmaco-thérapeutique: antibiotiques de la famille des quinolones, fluoroquinolones
Code ATC: J01MA14

Mécanisme d'action

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

L'activité bactéricide de la moxifloxacine résulte de l'inhibition des topoisomérases II (ADN gyrase) et topoisomérase IV nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien. Il semble que le groupement C8-méthoxy contribue à renforcer l'activité et à exercer une moindre sélection de mutants résistants chez les bactéries à Gram positif comparativement à ce qui est observé sur le groupement C8-H. La présence du volumineux substituant bicycloamine en position C-7 empêche un efflux actif associé aux gènes *norA* ou *pmrA* observés chez certaines bactéries à Gram positif.

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

Effet sur la flore intestinale humaine

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

Mécanisme de résistance

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

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine se développe lentement, par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomérase II, ADN gyrase et topoisomérase 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 topoisomérases II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones mais rester 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 (tableau v. 8.0, valable à partir du 01-01-2018) :

Microorganismes	Sensible	Résistant
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
<i>Staphylocoques</i>	≤ 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	> 0,51 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 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 d concentrations critiques propres à l'espèce ou d'autres recommandations (un trait ou une note) stipulées dans les tableaux des espèces spécifiques.		

Sensibilité microbiologique

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

Classes
<u>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u>
Aérobies à Gram positif
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> * (mécilline-sensible)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B)
Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> et <i>S. intermedius</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groupe A)
<i>Streptococcus viridans</i> groupe (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
Aérobies à Gram négatif
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Anaérobies
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Autres

<i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * <u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (mécicilline-résistant) ⁺ Aérobies à Gram négatif <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaérobies</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Peptostreptococcus spp.</i> *
<u>ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u>
Aérobies à Gram négatif <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Activité démontrée de façon satisfaisante sur les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées au cours des études cliniques

Souches productrices de BLSE (Bêta-lactamases à spectre étendu) habituellement résistantes aux fluoroquinolones

+ Prévalence de la résistance bactérienne > 50% dans un ou plusieurs pays

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

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

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

Distribution

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

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

Tissu	Concentration	Rapport site/plasma
Plasma	3.1 mg/l	-
Salive	3.6 mg/l	0.75-1.3
Liquide de bulle	1.6 ¹ mg/l	1.7 ¹
Muqueuse bronchique	5.4 mg/kg	1.7-2.1
Macrophages alvéolaires	56.7 mg/kg	18.6-70.0

Liquide alvéolaire	20.7 mg/l	5-7
Sinus maxillaire	7.5 mg/kg	2.0
Sinus ethmoïdal	8.2 mg/kg	2.1
Polypes nasaux	9.1 mg/kg	2.6
Liquide interstitiel	1.0 ² mg/l	0.8-1.4 ^{2,3}
Appareil génital féminin*	10.2 ⁴ mg/kg	1.72 ⁴

* Administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg

¹ 10 h après administration

² concentration de la fraction non liée

³ de 3 à 36 heures après administration

⁴ à la fin de la perfusion

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites excrétés dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour M1 et environ 14 % pour M2) et dans les fèces (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36 % pour M1 et aucune trace pour M2) est approximativement de 96 %.

L'administration concomitante de ranitidine ou de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxaciné.

Personnes âgées et patients de faible poids corporel

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

Patients atteints d'une insuffisance rénale

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

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

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

Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Sillice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Stéarate de macrogol Type I
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Acide carminique (E120)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après première ouverture des flacons en HDPE : 1 an

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

Les comprimés pelliculés sont emballés sous plaquettes en PP/aluminium, plaquettes en PVC/PVDC-Aluminium ou flacons en HDPE avec bouchon de fermeture en HDPE.

Conditionnements :

- Les plaquettes contiennent 4, 5, 7, 10, 14, 20, 25, 50, 70, 80 et 100 comprimés.
- Les flacons en HDPE avec bouchon de fermeture contiennent 4, 5, 7, 10, 14, 25, 50, 70, 80 et 100 comprimés.

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.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens

Medialaan 40
B-1800 Vilvorde

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

BE405815 – BE405824 – BE405833

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

Date de première autorisation : 25 novembre 2011

Date de dernier renouvellement : 7 juin 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 06/2024