



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

moxifloxacin

IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 5 comprimés (CIP :) (CIP : 34009 357 578 7 6)

Boîte de 7 comprimés (CIP :) (CIP : 34009 357 579 3 7)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	J01MA14 (fluoroquinolone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	«IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus dans le traitement des infections bactériennes suivantes causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). La moxifloxacin doit être utilisée lorsque les antibiotiques, recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection : • sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées) • exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées) • pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères • infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien. IZILOX 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; IZILOX 400 mg comprimé pelliculé doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> à la moxifloxacin, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). IZILOX 400 mg comprimé pelliculé peut aussi être utilisé en relais d'un

	traitement intraveineux initial de moxifloxacin chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes : • pneumonies communautaires • infections compliquées de la peau et des tissus mous IZILOX 400 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.». NB : Le laboratoire BAYER ne sollicite pas l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur celle des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications suivantes : • <i>infections gynécologiques hautes (rectificatif d'AMM du 31 octobre 2008)</i> • <i>infections compliquées de la peau et des tissus mous, en relais de la voie injectable (rectificatif d'AMM du 6 juin 2011)</i>
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	31/08/2001 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01M Quinolones antibactériennes J01MA Fluoroquinolones J01MA14 Moxifloxacin

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/04/2007 (JO du 4/04/2008).

Dans son dernier avis de renouvellement du 14 mars 2012, la Commission a considéré que le SMR de IZILOX restait important dans les indications alors remboursables :

- sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées)
- exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées)
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères.

Comme lors de la dernière demande de renouvellement, le laboratoire ne sollicite pas l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ni sur celle des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- infections gynécologiques hautes (rectificatif d'AMM du 31 octobre 2008)
- infections compliquées de la peau et des tissus mous, en relais de la voie injectable (rectificatif d'AMM du 6 juin 2011).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

«IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus dans le traitement des infections bactériennes suivantes causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). La moxifloxacin doit être utilisée lorsque les antibiotiques, recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection :

- sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées)
- exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées)
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères
- infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.

IZILOX 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; IZILOX 400 mg comprimé pelliculé

doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacine, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1).

IZILOX 400 mg comprimé pelliculé peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes :

- pneumonies communautaires
- infections compliquées de la peau et des tissus mous

IZILOX 400 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des résultats d'une méta-analyse¹ qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la moxifloxacine dans le traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique et de bronchopneumopathie chronique obstructive et ceux d'une autre méta-analyse² ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la moxifloxacine chez les patients avec une pneumonie communautaire.

Les résultats ont confirmé l'efficacité de la moxifloxacine dans ces 2 indications.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 1^{er} juin 2011 au 31 mai 2016).

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » (cf. annexe).

Il est notamment fait état que la moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie.

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

■ Par ailleurs, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des quinolones a été engagée par l'EMA en février 2017 en raison de l'existence d'effets indésirables persistants et graves, principalement des troubles musculo-squelettiques ou du système nerveux⁷. Les conclusions de cette évaluation ne sont pas encore connues.

¹ Liu KX, Xu B, Wang J et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2014;6(3):221-9

² Yuan X, Liang BB, Wang R et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Chemother. 2012;24(5):257-67

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2017), IZILOX a fait l'objet d'environ 110 000 prescriptions. IZILOX est principalement prescrit dans la prise en charge de « maladies des voies respiratoires supérieures » (35%), de « maladies de l'appareil urinaire » (18%) et « d'affections aiguës des voies respiratoires supérieures » (13%).

La posologie moyenne journalière est de 1 comprimé, en accord avec la dose recommandée dans le RCP de cette spécialité.

La durée moyenne de prescription est de 7 jours, ce qui est en concordance avec les durées de traitement recommandées dans le RCP (5 à 10 jours pour des exacerbations aiguës de bronchite chronique, 10 jours pour une pneumonie communautaire et 7 jours pour une sinusite aiguë bactérienne).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte³.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 mars 2012, la place de IZILOX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 mars 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Dans les sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique et pneumonies communautaires (à l'exception des formes sévères)

▀ Les infections concernées par les indications de la spécialité peuvent être graves, notamment en cas de complications, parfois mortelles, et peuvent nécessiter une prise en charge en urgence, dont le traitement est le plus souvent probabiliste.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres fluoroquinolones notamment TAVANIC).

▀ Cette spécialité est un traitement de dernier recours, lorsque tous les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés.

D'une manière générale, les fluoroquinolones anti-pneumococciques (lévofloxacin, moxifloxacin) sont à réserver au traitement de seconde intention ou en cas de terrain particulier qu'il s'agisse des sinusites (sinusites ethmoïdales et frontales ou en cas d'échec), des exacerbations aiguës des bronchites chroniques et des pneumonies communautaires.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IZILOX reste important dans les indications de l'AMM actuellement remboursables et aux posologies de l'AMM.

³ Chidiac C; SPILF working group. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin. SPILF). Med Mal Infect. 2015;45(9):348-73

5.1.2 Infections gynécologiques hautes

▮ Les infections gynécologiques hautes se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, et peuvent, dans certains cas, engager le pronostic vital de la patiente par suite de complications.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ En l'absence de donnée clinique fournie, le rapport efficacité/effets indésirables de la moxifloxacine n'est pas établi dans cette indication.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du fait :

- de l'absence de documentation clinique de son efficacité clinique et de sa tolérance,
- de la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones,
- et de l'existence d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par IZILOX est insuffisant dans les infections gynécologiques hautes.

5.1.3 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

▮ Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la moxifloxacine n'est pas établi dans cette indication.

▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'insuffisance de la documentation de l'efficacité clinique.

Le service médical rendu par IZILOX reste insuffisant dans les infections de la peau et des tissus mous.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications remboursables de l'AMM :

- sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées)
- exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées)
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
4.2 Posologie et mode d'administration	<u>Posologie (Adulte)</u> Un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour. <u>Insuffisant rénal/ insuffisant hépatique</u> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique c'est à dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir rubrique 5.2). Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3). <u>Autres populations particulières</u> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel. <u>Enfants et adolescents</u> La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3). <u>Mode d'administration</u> Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas. <u>Durée d'administration</u> La durée recommandée du traitement par IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, est la suivante : - exacerbations aiguës de bronchite chronique : 5-10 jours - pneumonies communautaires : 10 jours	<u>Posologie (Adulte)</u> La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour. <u>Insuffisance rénale/ insuffisant hépatique</u> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique c'est à dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir rubrique 5.2). Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3). <u>Autres populations particulières</u> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel. <u>Enfants et adolescents</u> <u>Population pédiatrique</u> La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3). <u>Mode d'administration</u> Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas. <u>Durée d'administration</u> La durée recommandée du traitement par IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, est la suivante : - exacerbations aiguës de bronchite chronique : 5-10 jours - pneumonies communautaires : 10 jours

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	- 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 IZILOX 400 mg comprimé pelliculé de 14 jours. La dose recommandée (400 mg par jour) et les durées de traitement pour chaque indication ne doivent pas être dépassées.	- 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 IZILOX 400 mg comprimé pelliculé de 14 jours. Traitement séquentiel (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) Dans les essais cliniques avec traitement séquentiel, la majorité des patients ont bénéficié d'un relais oral dans les 4 jours (pneumonies communautaires) ou les 6 jours (infections compliquées de la peau et des tissus mous) qui ont suivi le début du traitement par voie IV. La durée totale de traitement (IV puis oral) recommandée est de 7-14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7-21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous. La dose recommandée (400 mg par jour) et les durées de traitement pour chaque indication ne doivent pas être dépassées.
4.3 Contre-indications	• Hypersensibilité à la moxifloxacine, aux autres quinolones ou à l'un de ses excipients, • Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6), • Patients âgés de moins de 18 ans, • Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone. Lors d'investigations précliniques et d'études cliniques menées chez l'homme, des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées avec la moxifloxacine. Pour ces raisons, la moxifloxacine 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,	• Hypersensibilité à la moxifloxacine, aux autres quinolones ou à l'un de ses des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1, • Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6), • Patients âgés de moins de 18 ans, • Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone. Lors d'investigations précliniques et d'études cliniques menées chez l'homme, des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées avec la moxifloxacine. Pour ces raisons, la moxifloxacine 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,

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	• une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative, • des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs. La moxifloxacin ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir également rubrique 4.5). Compte tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacin est également contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (Child Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.	• une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative, • des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs. La moxifloxacin ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir également rubrique 4.5). Compte tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacin est également contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (<i>Child Pugh C</i>) 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	<u>Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc</u> La moxifloxacin entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'analyse d'électrocardiogrammes réalisés lors du programme de développement clinique montre sous moxifloxacin un allongement de l'intervalle QTc de 6 msec ± 26 msec, soit 1,4% comparé à la valeur basale. L'intervalle QTc à l'état basal ayant tendance à être plus long chez les femmes que chez les hommes, celles-ci peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Les patients âgés peuvent également être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. Les médicaments hypokaliémiants doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacin. La moxifloxacin sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes (en particulier les femmes et les	• Le bénéfice d'un traitement par moxifloxacin, en particulier pour les infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». • <u>Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc</u> La moxifloxacin entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'analyse d'électrocardiogrammes réalisés lors du programme de développement clinique montre sous moxifloxacin un allongement de l'intervalle QTc de 6 msec ± 26 msec, soit 1,4% comparé à la valeur basale. L'intervalle QTc à l'état basal ayant tendance à être plus long chez les femmes que chez les hommes, celles-ci peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Les patients âgés peuvent également être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. • Les médicaments hypokaliémiants doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacin (voir aussi rubriques 4.3 et 4.5). • La moxifloxacin sera utilisée avec prudence chez les patients

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	patients âgés) telle qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT ce qui peut contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un arrêt cardiaque (voir aussi la rubrique 4.3). L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Aussi, la dose recommandée ne devra pas être dépassée. Le bénéfice d'un traitement par moxifloxacine, particulièrement pour le traitement d'infections de faible sévérité, doit être mis en balance avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». En cas de survenue d'arythmie cardiaque avec la moxifloxacine, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué. <u>Réactions d'hypersensibilité et allergiques</u> Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise avec les fluoroquinolones, y compris la moxifloxacine. Des réactions anaphylactiques, y compris lors de la première prise, peuvent conduire à un choc engageant le pronostic vital. Il convient dès lors d'arrêter immédiatement le traitement par moxifloxacine et de mettre en route un traitement adapté (par exemple, traitement du choc). <u>Troubles hépatiques sévères</u> Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes ou des signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie d'apparition rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, apparaissent.	présentant des conditions pro-arythmogènes (en particulier les femmes et les patients âgés) telle qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT ce qui peut contribuer à une en raison d'une possible augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un d'arrêt cardiaque (voir aussi la rubrique 4.3). • • L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Aussi, Par conséquent, la dose recommandée ne devra doit pas être dépassée. Le bénéfice d'un traitement par moxifloxacine, particulièrement pour le traitement d'infections de faible sévérité, doit être mis en balance avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». En cas de survenue d'arythmie cardiaque avec la moxifloxacine, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué. <u>Réactions d'hypersensibilité et allergiques</u> Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise avec les fluoroquinolones, y compris la moxifloxacine. Des réactions anaphylactiques, y compris lors de la première prise, peuvent conduire à un choc engageant le pronostic vital. Il convient dès lors d'arrêter immédiatement le traitement par moxifloxacine et de mettre en route un traitement adapté (par exemple, traitement du choc). • <u>Troubles hépatiques sévères</u> Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes ou des

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique. <u>Réactions cutanées bulleuses sévères</u> Des cas de réactions cutanées bulleuses, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si des réactions affectant la peau et/ou les muqueuses apparaissent. <u>Patients prédisposés aux convulsions</u> Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène. En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. <u>Neuropathie périphérique</u> Des cas de polyneuropathies sensorielles et sensitivo-motrices se manifestant par des paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies ou faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones. Les patients traités par la moxifloxacine doivent consulter leur médecin avant de poursuivre leur traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, brûlures, fourmillements, engourdissements ou faiblesse apparaissent (voir rubrique 4.8). <u>Réactions psychiatriques</u> Des réactions psychiatriques peuvent apparaître même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacine. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de	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. • <u>Réactions cutanées bulleuses sévères</u> Des cas de réactions cutanées bulleuses, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si des réactions affectant la peau et/ou les muqueuses apparaissent. <u>Patients prédisposés aux convulsions</u> Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène. En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. • <u>Neuropathie périphérique</u> • Des cas de polyneuropathies sensorielles et sensitivo-motrices se manifestant par des paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies ou faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones dont la moxifloxacine. Les patients traités par la moxifloxacine doivent consulter leur médecin avant de poursuivre leur traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, brûlures, fourmillements, engourdissements ou faiblesse apparaissent (voir rubrique 4.8).

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	suicide (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladies psychiatriques. <u>Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite</u> Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudo-membraneuse et une diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>, ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suite à l'utilisation de moxifloxacine. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être mises en place immédiatement. De plus, des mesures appropriées de contrôle de l'infection doivent être prises afin de limiter le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère. <u>Patients atteints de myasthénie</u> La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible. <u>Inflammation et rupture des tendons</u> Les quinolones dont la moxifloxacine peuvent provoquer une inflammation et une rupture des tendons, particulièrement chez le patient âgé et chez les patients sous corticothérapie. Ces effets indésirables peuvent survenir même plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par moxifloxacine, mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s) et consulter immédiatement leur médecin afin de mettre en place un traitement	<u>Réactions psychiatriques</u> Des réactions psychiatriques peuvent apparaître même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacine. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladies psychiatriques. <u>Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite</u> Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudo-membraneuse et une diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>, ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suite à l'utilisation de moxifloxacine. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être mises en place immédiatement. De plus, des mesures appropriées de contrôle de l'infection doivent être prises afin de limiter le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère. <u>Patients atteints de myasthénie</u> La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible.

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	approprié (ex : immobilisation). <u>Patients présentant des troubles de la fonction rénale</u> Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale. <u>Troubles de la vision</u> En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8). <u>Prévention des réactions de photosensibilité</u> 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	<u>Inflammation et rupture des tendons</u> Une inflammation et une rupture des tendons (particulièrement du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec un traitement par les quinolones dont la moxifloxacine, dès les premières 48 heures mais également jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture des tendons est augmenté chez le patient âgé et chez les patients sous corticothérapie. Ces effets indésirables peuvent survenir même plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par moxifloxacine, mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s) et consulter immédiatement leur médecin afin de mettre en place un traitement approprié (ex : immobilisation) (voir rubriques 4.3 et 4.8). <u>Patients présentant des troubles de la fonction rénale</u> Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale. <u>Troubles de la vision</u> En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8). <u>Troubles de la glycémie</u> Comme avec toutes les fluoroquinolones, des troubles de la glycémie, incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, ont été rapportés avec la moxifloxacine. Chez les patients traités par la moxifloxacine, les troubles de la glycémie sont apparus principalement chez les patients diabétiques âgés recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple une sulfonylurée) ou par l'insuline. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par moxifloxacin. <u>Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase</u> Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacin doit donc être administrée avec prudence chez ce type de patients. <u>Patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose</u> Ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. <u>Patientes présentant une infection gynécologique haute</u> Un traitement par IZILOX 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé chez les patients 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 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistantes aux fluoroquinolones. Aussi, la moxifloxacin en traitement empirique doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine), sauf si une résistance à la moxifloxacin peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est observée après 3 jours de traitement, le traitement devra être réévalué. <u>Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières</u> L'efficacité clinique de la moxifloxacin par voie intraveineuse dans le	<u>Prévention des réactions de photosensibilité</u> 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 moxifloxacin. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par moxifloxacin. <u>Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase</u> Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacin doit donc être administrée avec prudence chez ce type de patients. <u>Patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose</u> Ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. <u>Patientes présentant une infection gynécologique haute</u> Un traitement par IZILOX 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé chez les patients 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 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistantes aux fluoroquinolones. Aussi, la moxifloxacin en traitement empirique doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine), sauf si une résistance à la moxifloxacin peut être exclue. Si aucune

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites, et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie. <u>Interférence avec les tests biologiques</u> Un traitement par moxifloxacin peut interférer avec la recherche de <i>Mycobacterium</i> spp. en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs. <u>Patients avec infections à SARM</u> La moxifloxacin est déconseillée dans le traitement des infections à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la métiline (SARM). En cas d'infections suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1). <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de la moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3.) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (Voir rubrique 5.3).	amélioration clinique n'est observée après 3 jours de traitement, le traitement devra être réévalué. <u>Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières</u> L'efficacité clinique de la moxifloxacin par voie intraveineuse dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites, et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie. <u>Interférence avec les tests biologiques</u> Un traitement par moxifloxacin peut interférer avec la recherche de <i>Mycobacterium</i> spp. en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs dans les prélèvements de patients en cours de traitement par la moxifloxacin. <u>Patients avec infections à SARM</u> La moxifloxacin est déconseillée dans le traitement des infections à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la métiline (SARM). En cas d'infection suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1). <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de la moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3.) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (voir rubrique 5.3).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<u>Interactions avec des médicaments</u> Un effet additif de l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacin et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacin et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3): • antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine,	<u>Interactions avec des médicaments</u> Un effet additif de sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacin et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacin et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3) :

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	disopyramide), • antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), • antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride), • antidépresseurs tricycliques, • certains antimicrobiens (sparfloxacin, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine), • certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine), • autres (cisapride, vincamine IV, bédridil, diphémanil). 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	- antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide), - antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), - antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride), - antidépresseurs tricycliques, - certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacin, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine), - certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine), - autres (cisapride, vincamine IV, bédridil, diphémanil). La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (par exemple diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques, laxatifs et lavements (à fortes doses), corticoïdes, amphotéricine B) ou induire une bradycardie cliniquement significative. Un intervalle d'environ six heures doit être respecté entre l'administration de moxifloxacine et la prise de spécialités contenant des cations bivalents ou trivalents (exemple : antiacides à base de magnésium ou d'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate et spécialités contenant du fer ou du zinc). L'administration concomitante de charbon avec un comprimé de moxifloxacine dosé à 400 mg conduit à une réduction marquée de l'absorption et une biodisponibilité systémique réduite de plus de 80% de la moxifloxacine. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments est à éviter (sauf dans le cas d'un surdosage, voir rubrique 4.9). Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine augmente la C_{max} de la digoxine d'environ 30 % sans conséquence sur l'AUC ni sur la concentration résiduelle. Aussi, aucune précaution d'emploi n'est nécessaire lors d'une administration conjointe de moxifloxacine et de

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	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. <u>Modifications de l'INR</u> De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement antibiotique dans la survenue du déséquilibre de l'INR (international normalised ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral. Même si des résultats négatifs ont été observés dans une étude d'interaction moxifloxacine - warfarine menée chez des volontaires sains, les mesures de précaution mentionnées ci-dessus doivent s'appliquer lors d'une prescription simultanée de moxifloxacine avec la warfarine, comme avec les autres anticoagulants oraux. Les études cliniques n'ont montré aucune interaction avec les médicaments suivants : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.	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. <u>Modifications de l'INR</u> De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement antibiotique dans la survenue du déséquilibre de l'INR (international normalised ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral. Même si des résultats négatifs ont été observés dans une étude d'interaction moxifloxacine - warfarine menée chez des volontaires sains, les mesures de précaution mentionnées ci-dessus doivent s'appliquer lors d'une prescription simultanée de moxifloxacine avec la warfarine, comme avec les autres anticoagulants oraux. Les études cliniques n'ont montré aucune interaction avec les médicaments suivants : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	Des études d'interaction <i>in vitro</i> avec le cytochrome P-450 confirment ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P-450 est improbable. <u>Interaction avec l'alimentation</u> Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre la moxifloxacine et l'alimentation, produits laitiers inclus.	Des études d'interaction <i>in vitro</i> avec le cytochrome P-450 confirment ont confirmé ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P-450 est improbable. <u>Interaction avec l'alimentation</u> Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre la moxifloxacine et l'alimentation, produits laitiers inclus.
4.6 Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> L'administration de moxifloxacine est contre-indiquée au cours de la grossesse. La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des lésions articulaires réversibles ont été décrites chez l'enfant recevant des quinolones ; cependant, cet effet n'a pas été rapporté chez le fœtus exposé au médicament. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. <u>Allaitement</u> L'administration de moxifloxacine est contre-indiquée au cours de l'allaitement. Comme avec toutes les autres quinolones, la moxifloxacine a provoqué des lésions au niveau du cartilage des articulations de soutien d'animaux immatures. La moxifloxacine est excrétée dans le lait maternel d'après les données précliniques.	<u>Grossesse</u> L'administration de moxifloxacine est contre-indiquée au cours de la grossesse. La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des lésions articulaires réversibles ont été décrites chez l'enfant recevant des quinolones ; cependant, cet effet n'a pas été rapporté chez le fœtus exposé au médicament. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. En raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones et des lésions articulaires réversibles décrites chez les enfants recevant des fluoroquinolones, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3). <u>Allaitement</u> L'administration de moxifloxacine est contre-indiquée au cours de l'allaitement. Comme avec toutes les autres quinolones, la moxifloxacine a provoqué des lésions au niveau du cartilage des articulations de soutien d'animaux immatures. La moxifloxacine est excrétée dans le lait maternel d'après les données précliniques. Il n'y a pas de donnée disponible chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée clinique et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien par les fluoroquinolones observés chez des animaux immatures, l'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par moxifloxacine (voir rubrique 4.3).

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)																
		Fertilité Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur 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 de vision soudaine et transitoire, voir rubrique 4.8) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.	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 de vision soudaine et transitoire, voir rubrique 4.8) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.																
4.8 Effets indésirables	Les événements indésirables décrits sous moxifloxacine 400 mg dans les essais cliniques, 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 %. <table><tr><td>Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10</td><td>Peu fréquents ≥ 1/1 000 à < 1/100</td><td>Rares ≥ 1/10 000 à < 1/1 000</td><td>Très rares < 1/10 000</td></tr><tr><td colspan="4">Infections et Infestations</td></tr><tr><td>Surinfections bactériennes ou fongiques dues à un micro-organisme résistant telles que candidoses orales ou vaginales</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Affections hématologiques et du système lymphatique</td></tr></table>	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rares ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rares < 1/10 000	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				Les évènements indésirables décrits sous moxifloxacine 400 mg observés dans les essais cliniques avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg (administration par voie orale, traitement séquentiel), sont énumérés ci-dessous classés selon les catégories de fréquence, sont énumérés ci-dessous : Hormis les nausées et les diarrhées, tous les événements indésirables ont été observés à une fréquence inférieure à 3 %. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies ainsi : Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000)
Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rares ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rares < 1/10 000															
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																		

Sections	RCP version du 9 juin 2011				RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)				
		Anémie Leucopénie Neutropénie Thrombopénie Thrombocytémie Eosinophilie sanguine Diminution du taux de prothrombine/augmentation de l'INR		Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR Agranulocytose	• Classe de systèmes organes (MedDRA)	• Fréquent	• Peu fréquent	• Rare	• Très rare
	Affections du système immunitaire				• Infections et infestations	• Surinfections bactériennes ou fongiques dues à un micro-organisme résistant telles que candidoses orales ou vaginales			
		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)		• Affections hématologiques et du système lymphatique		• Anémie • Leucopénie • Neutropénie • Thrombopénie • Thrombocytémie • Eosinophilie sanguine • Diminution du taux de prothrombine/ augmentation de l'INR		• Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR • Agranulocytose
	Troubles du métabolisme et de la nutrition								
		Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie						
	Affections psychiatriques								
		Réactions d'anxiété Hyperactivité psychomotrice/agitation	Instabilité émotionnelle Dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à des actes d'auto-agression, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) Hallucinations	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des actes d'auto-agression tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4)					
	Affections du système nerveux				• 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	
	Céphalées Sensations vertigineuses	Parosmies et Dysesthésies Perversion du goût (y compris perte du goût dans de très rares	Hypoesthésies Perversion de l'odorat (y compris perte de	Hyperesthésies					

Sections	RCP version du 9 juin 2011				RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)				
		cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (particulièrement insomnie) Tremblements Vertiges Somnolence	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					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
					• Affections psychiatriques		• Réactions d'anxiété • Hyperactivité psychomotrice/agitation	• Instabilité émotionnelle • Dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à des actes d'auto-agression, tels que idées/ pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) • Hallucinations	• Dépersonnalisation • Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des actes d'auto-agression tels que idées/ pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4)
		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	Tachyarythmies 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						

Sections	RCP version du 9 juin 2011				RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)				
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						es	4.4)	
		Dyspnée (y compris asthme)					• Somnolence	• Troubles de l'attention	
	Affections gastro-intestinales							• Troubles de la parole	
	Nausées	Anorexie	Dysphagie					• Amnésie	
	Vomissements	Constipation	Stomatites					• Neuropathie périphérique et polyneuropathie	
	Douleurs gastro-intestinales et abdominales	Dyspepsie	Colites associées aux antibiotiques (y compris colite						
	Diarrhée	Flatulence	pseudomembraneuse						
		Gastrite	associée dans de très rares cas à des complications mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)						
		Augmentation de l'amylasémie							
	Affections hépato-biliaires								
	Augmentation des transaminases	Altération de la fonction hépatique (dont augmentation des LDH) Augmentation de la bilirubine Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase Augmentation des phosphatases alcalines	Ictère Hépatite (essentiellement cholestatique)	Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) (voir rubrique 4.4)			• 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 la peau et du tissu sous-cutané				• Affections oculaires				
		Prurit Rash Urticaire Sècheresse cutanée		Réactions cutanées bulleuses à type de Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, voir rubrique 4.4)					
	Affections musculo-squelettiques et systémiques								
					• Affections de l'oreille et du labyrinthe				
					• 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	• Acouphènes • Troubles de l'audition y compris surdité (généralement réversible)	• Arythmies cardiaques (non spécifiées) • Torsades de Pointes (voir rubrique 4.4) • Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4) •

Sections	RCP version du 9 juin 2011				RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)				
		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)	• Affect ions vasculaires		• Vasodilatation	• Hypertension • Hypotension	
		Affections du rein et des voies urinaires			• Affect ions respiratoires, thoraciques et médiastinales		• Dyspnée (y compris asthme)		
		Déshydratation	Altération de la fonction rénale (dont augmentation de la créatinine et urée) Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4.)		• Affect ions gastro- intestinales	• Nausées • Vomissements • Douleurs gastro-intestinales et abdominales • Diarrhée	• Anorexie • Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire • 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)	
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration			• Affect ions hépatobiliaires	• Augmentation des transaminases	• Altération de la fonction hépatique (dont augmentation des LDH) • Augmentation de la bilirubine • Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase • Augm	• Ictère • Hépatite (essentiellement cholestatique)	• Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) (voir rubrique 4.4)
		Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue) Douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités) Sudation	Œdème						

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)				
	Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacin : hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, rhabdomyolyse, réactions de photosensibilité, neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4).			entation des phosphatases alcalines		
		Affect ions de la peau et du tissu sous-cutané		- Prurit - Rash - Urticaire - Sèche resse cutanée		Réaction cutanées bulleuses à type de Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, voir rubrique 4.4)
		Affect ions 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)
		Affect ions du rein et des voies urinaires		Déshydratation	- Altération de la fonction rénale (dont augmentation de la créatinine et urée) - Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4.)	
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration		- Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue) - Douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques,	Œdème	

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)					
		<table><tr><td></td><td></td><td>pelviennes et des extrémités) • Sudati on •</td><td></td><td></td></tr></table> Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacine : hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, rhabdomyolyse, réactions de photosensibilité, neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4). 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.			pelviennes et des extrémités) • Sudati on •		
		pelviennes et des extrémités) • Sudati on •					
4.9 Surdosage	Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. Dans le cas d'un surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale de 400 mg de 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 d'un surdosage par voie orale.	Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. Dans le En cas d'un de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale de 400 mg de 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 d'un de surdosage par voie orale.					
5. Propriétés pharmacodynamiques	Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC: J01-MA-14. Mécanisme d'action	Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC: J01-MA-14. Mécanisme d'action					

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	- La moxifloxacin est active <i>in vitro</i> sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif et à Gram positif. - L'activité bactéricide de la moxifloxacin 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 <i>norA</i> ou <i>pmrA</i> observés chez certaines bactéries à Gram-positif. - Les études pharmacodynamiques montrent que l'activité bactéricide de la moxifloxacin est concentration-dépendante. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI). <u>Effet sur la flore intestinale humaine</u> - Après administration orale de moxifloxacin chez des volontaires, les modifications suivantes de la flore intestinale ont été observées : diminution d'<i>Escherichia coli</i>, <i>Bacillus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp et <i>Klebsiella</i> sp., ainsi que des anaérobies <i>Bacteroides vulgatus</i>, <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Eubacterium</i> sp. et <i>Peptostreptococcus</i> sp.; augmentation de <i>Bacteroides fragilis</i>. Le retour à la normale se fait en deux semaines. <u>Mécanisme de résistance</u> - 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 moxifloxacin. Les autres mécanismes de résistance comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents, par exemple, pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) et les mécanismes d'efflux, peuvent également altérer la sensibilité de ces bactéries à la moxifloxacin.	- La moxifloxacin est active <i>in vitro</i> sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif et à Gram positif. - L'activité bactéricide de la moxifloxacin 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 <i>norA</i> ou <i>pmrA</i> observés chez certaines bactéries à Gram-positif. - Les études pharmacodynamiques montrent que l'activité bactéricide de la moxifloxacin est concentration-dépendante. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI). <u>Effet sur la flore intestinale humaine</u> - Après administration orale de moxifloxacin chez des volontaires, les modifications suivantes de la flore intestinale ont été observées : diminution d'<i>Escherichia coli</i>, <i>Bacillus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp et <i>Klebsiella</i> sp., ainsi que des anaérobies <i>Bacteroides vulgatus</i>, <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Eubacterium</i> sp. et <i>Peptostreptococcus</i> sp.; augmentation de <i>Bacteroides fragilis</i>. Le retour à la normale se fait en deux semaines. <u>Mécanisme de résistance</u> - 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 moxifloxacin. Les autres mécanismes de résistance comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents, par exemple, pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) et les mécanismes d'efflux, peuvent également altérer la sensibilité de ces bactéries à la moxifloxacin.

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)																																													
	- La résistance <i>in vitro</i> à la moxifloxacin se développe lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomérase II, ADN gyrase et topoisomérase IV. La moxifloxacin 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 moxifloxacin inhibe avec la même activité les topoisomérases II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones, mais rester sensibles à la moxifloxacin. <u>Sensibilité <i>in vitro</i></u> Concentrations critiques de l'EUCAST pour la moxifloxacin (31 janvier 2006) : <table> <tr> <th>Microorganismes</th><th>Sensible</th><th>Résistant</th></tr> <tr> <td><i>Staphylococcus spp.</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Streptococcus pneumoniae</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 0,5 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G</td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 0,5 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Enterobacteriaceae</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> <tr> <td>Concentrations critiques non liées à l'espèce*</td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> </table> * Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données de pharmacocinétique/pharmacodynamique et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer (anaérobies à Gram-négatif).	Microorganismes	Sensible	Résistant	<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	<i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	- La résistance <i>in vitro</i> à la moxifloxacin se développe lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomérase II, ADN gyrase et topoisomérase IV. La moxifloxacin 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 moxifloxacin inhibe avec la même activité les topoisomérases II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones, mais rester sensibles à la moxifloxacin. <u>Sensibilité <i>in vitro</i></u> Concentrations critiques et diamètres d'inhibition - Concentrations critiques de l'EUCAST et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacin (01.01.2012) (31 janvier 2006) : <table> <tr> <th>Microorganismes</th><th>Sensible</th><th>Résistant</th></tr> <tr> <td><i>Staphylococcus spp.</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Streptococcus pneumoniae</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 0,5 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G</td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 0,5 mg/l</td></tr> <tr> <td><i>Enterobacteriaceae</i></td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> <tr> <td>Concentrations critiques non liées à l'espèce*</td><td>≤ 0,5 mg/l</td><td>> 1 mg/l</td></tr> </table> * Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données de pharmacocinétique/pharmacodynamique et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer (anaérobies à Gram-négatif). <table> <tr> <td>Microorganismes</td><td>Sensible</td><td>Résistant</td></tr> </table>	Microorganismes	Sensible	Résistant	<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	<i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	Microorganismes	Sensible	Résistant
Microorganismes	Sensible	Résistant																																													
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l																																													
<i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l																																													
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
Microorganismes	Sensible	Résistant																																													
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l																																													
<i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l																																													
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l																																													
Microorganismes	Sensible	Résistant																																													

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)		
Les concentrations critiques fixées par le « Clinical and Laboratory Standards Institute™ » (CLSI), anciennement NCCLS, sont présentées dans le tableau ci-dessous pour la détermination des CMI (mg/l) ou pour les tests selon la méthode des disques par diffusion en milieu gélosé (diamètre [mm]) à l'aide d'un disque de 5 microgrammes de moxifloxacin. Concentrations critiques et tests selon la méthode des disques par diffusion en milieu gélosé pour <i>Staphylococcus</i> spp. et les micro-organismes à croissance difficile (M100-S17, 2007) et pour les anaérobies		• <i>Staphylococcus</i> spp.	• ≤ 0,5 mg/l • ≥ 24 mm	• > 1 mg/l • < 21 mm
		• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	• ≤ 0,5 mg/l • ≥ 22 mm	• > 0,5 mg/l • < 22 mm
		• <i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G	• ≤ 0,5 mg/l • ≥ 18 mm	• > 1 mg/l • < 15 mm
		• <i>Haemophilus influenzae</i>	• ≤ 0,5 mg/l • ≥ 25 mm	• > 0,5 mg/l • < 25 mm
		• <i>Moraxella catarrhalis</i>	• ≤ 0,5 mg/l • ≥ 23 mm	• > 0,5 mg/l • < 23 mm
		• <i>Enterobacteriaceae</i>	• ≤ 0,5 mg/l • ≥ 20 mm	• > 1 mg/l • < 17 mm
		• Concentrations critiques non liées à l'espèce*	• ≤ 0,5 mg/l	• > 1 mg/l
		* Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données de pharmacocinétique/pharmacodynamique et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer.		
		Les concentrations critiques fixées par le « Clinical and Laboratory Standards Institute™ » (CLSI), anciennement NCCLS, sont présentées dans le tableau ci-dessous pour la détermination des CMI (mg/l) ou pour les tests selon la méthode des disques par diffusion en milieu gélosé		

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)																																								
	(M11-A7, 2007) du « Clinical and Laboratory Standards Institute™ » (CLSI) : <table><tr><th>Micro-organismes</th><th>Sensible</th><th>Intermédiaire</th><th>Résistant</th></tr><tr><td><i>Streptococcus pneumoniae</i></td><td>≤ 1 mg/l ≥ 18 mm</td><td>2 mg/l 15-17 mm</td><td>≥ 4 mg/l ≤ 14 mm</td></tr><tr><td><i>Haemophilus</i> spp.</td><td>≤ 1 mg/l ≥ 18 mm</td><td>- -</td><td>- -</td></tr><tr><td><i>Staphylococcus</i> spp.</td><td>≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm</td><td>1 mg/l 21-23 mm</td><td>≥ 2 mg/l ≤ 20 mm</td></tr><tr><td>Anaérobies</td><td>≤ 2 mg/l</td><td>4 mg/l</td><td>≥ 8 mg/l</td></tr></table> La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. 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> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>*	Micro-organismes	Sensible	Intermédiaire	Résistant	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm	<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -	<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm	Anaérobies	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l	(diamètre [mm]) à l'aide d'un disque de 5 microgrammes de moxifloxacine. Concentrations critiques et tests selon la méthode des disques par diffusion en milieu gélosé pour <i>Staphylococcus</i> spp. et les micro-organismes à croissance difficile (M100-S17, 2007) et pour les anaérobies (M11-A7, 2007) du « Clinical and Laboratory Standards Institute™ » (CLSI) : <table><tr><th>Micro-organismes</th><th>Sensible</th><th>Intermédiaire</th><th>Résistant</th></tr><tr><td><i>Streptococcus pneumoniae</i></td><td>≤ 1 mg/l ≥ 18 mm</td><td>2 mg/l 15-17 mm</td><td>≥ 4 mg/l ≤ 14 mm</td></tr><tr><td><i>Haemophilus</i> spp.</td><td>≤ 1 mg/l ≥ 18 mm</td><td>- -</td><td>- -</td></tr><tr><td><i>Staphylococcus</i> spp.</td><td>≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm</td><td>1 mg/l 21-23 mm</td><td>≥ 2 mg/l ≤ 20 mm</td></tr><tr><td>Anaérobies</td><td>≤ 2 mg/l</td><td>4 mg/l</td><td>≥ 8 mg/l</td></tr></table> Sensibilité microbienne La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. Classes <u>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u> Aérobies à Gram positif	Micro-organismes	Sensible	Intermédiaire	Résistant	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm	<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -	<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm	Anaérobies	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l
Micro-organismes	Sensible	Intermédiaire	Résistant																																							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm																																							
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -																																							
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm																																							
Anaérobies	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l																																							
Micro-organismes	Sensible	Intermédiaire	Résistant																																							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm																																							
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -																																							
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm																																							
Anaérobies	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l																																							

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	<i>Streptococcus pyogenes</i>* (groupe A) Aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i>*[#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> * Anaérobies <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. Autres <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>* <u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> (Résistance acquise ≥ 10%) Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus aureus</i> (méticilline résistant)⁺ Aérobies à Gram négatif <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*⁺	<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>* (méticilline-sensible) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B) Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* (groupe A) Groupe de <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>) Aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i>*[#] <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> * Anaérobies <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. Autres <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>* <u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> (Résistance acquise ≥ 10%) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i>* <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i> (méticilline résistant)⁺

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	<u>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</u> • Aérobie 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 (Béta-lactamases à spectre étendu) habituellement résistantes aux fluoroquinolones. • *Prévalence de la résistance bactérienne > 50% dans un ou plusieurs pays.	• Aérobie à Gram négatif <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>*# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>*# <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*+ <i>Proteus mirabilis</i>* • Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i>* <i>Peptostreptococcus</i> spp.* <u>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</u> • Aérobie 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 (Béta-lactamases à spectre étendu) habituellement résistantes aux fluoroquinolones. • *Prévalence de la résistance bactérienne > 50% dans un ou plusieurs pays. •

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)																																																																								
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption et biodisponibilité</u> Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacin est rapide et pratiquement totale. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 91%. La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg, et jusqu'à 600 mg, une fois par jour pendant 10 jours. Après administration d'une dose orale de 400 mg, le pic de concentration de 3,1 mg/l est atteint dans les 0,5 à 4 heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'état d'équilibre (400 mg une fois par jour) 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. <u>Distribution</u> La moxifloxacin 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 (Vss) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations <i>in vitro</i> et <i>ex vivo</i> ont montré une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 40 à 42%, indépendante de la concentration. La moxifloxacin est essentiellement liée à l'albumine sérique. Au pic, les concentrations suivantes (moyenne géométrique) ont été observées après administration orale d'une dose unique de 400 mg : <table> <tr> <th>Tissu</th><th>Concentration</th><th>Rapport site/plasma</th></tr> <tr> <td>Plasma</td><td>3.1 mg/l</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Salive</td><td>3.6 mg/l</td><td>0.75-1.3</td></tr> <tr> <td>Liquide de bulle</td><td>1.6¹ mg/l</td><td>1.7¹</td></tr> <tr> <td>Muqueuse bronchique</td><td>5.4 mg/kg</td><td>1.7-2.1</td></tr> <tr> <td>Macrophages alvéolaires</td><td>56.7 mg/kg</td><td>18.6-70.0</td></tr> <tr> <td>Liquide alvéolaire</td><td>20.7 mg/l</td><td>5-7</td></tr> <tr> <td>Sinus maxillaire</td><td>7.5 mg/kg</td><td>2.0</td></tr> <tr> <td>Sinus ethmoïdal</td><td>8.2 mg/kg</td><td>2.1</td></tr> <tr> <td>Polypes nasaux</td><td>9.1 mg/kg</td><td>2.6</td></tr> <tr> <td>Liquide Interstitiel</td><td>1.0² mg/l</td><td>0.8-1.4^{2,3}</td></tr> <tr> <td>Appareil génital féminin*</td><td>10.2⁴ mg/kg</td><td>1.72⁴</td></tr> </table>	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	<u>Absorption et biodisponibilité</u> Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacin est rapide et pratiquement totale. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 91%. La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg, et jusqu'à 600 mg, une fois par jour pendant 10 jours. Après administration d'une dose orale de 400 mg, le pic de concentration de 3,1 mg/l est atteint dans les 0,5 à 4 heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'état d'équilibre (400 mg une fois par jour) 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. <u>Distribution</u> La moxifloxacin 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 (Vss) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations <i>in vitro</i> et <i>ex vivo</i> ont montré une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 40 à 42%, indépendante de la concentration. La moxifloxacin est essentiellement liée à l'albumine sérique. Au pic, les concentrations suivantes (moyenne géométrique) ont été observées après administration orale d'une dose unique de 400 mg : <table> <tr> <th>Tissu</th><th>Concentration</th><th>Rapport site/plasma</th></tr> <tr> <td>Plasma</td><td>3.1 mg/l</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Salive</td><td>3.6 mg/l</td><td>0.75-1.3</td></tr> <tr> <td>Liquide de bulle</td><td>1.6¹ mg/l</td><td>1.7¹</td></tr> <tr> <td>Muqueuse bronchique</td><td>5.4 mg/kg</td><td>1.7-2.1</td></tr> <tr> <td>Macrophages alvéolaires</td><td>56.7 mg/kg</td><td>18.6-70.0</td></tr> <tr> <td>Liquide alvéolaire</td><td>20.7 mg/l</td><td>5-7</td></tr> <tr> <td>Sinus maxillaire</td><td>7.5 mg/kg</td><td>2.0</td></tr> <tr> <td>Sinus ethmoïdal</td><td>8.2 mg/kg</td><td>2.1</td></tr> <tr> <td>Polypes nasaux</td><td>9.1 mg/kg</td><td>2.6</td></tr> <tr> <td>Liquide Interstitiel</td><td>1.0² mg/l</td><td>0.8-1.4^{2,3}</td></tr> <tr> <td>Appareil génital féminin*</td><td>10.2⁴ mg/kg</td><td>1.72⁴</td></tr> </table>	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
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																																																																								
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																																																																								

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	* 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 <u>Métabolisme</u> La moxifloxacin subit une biotransformation de Phase II et est excrétée par les voies rénale et biliaire/fécale à l'état inchangé mais également sous la forme 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 <i>in vitro</i> 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. <u>Élimination</u> La moxifloxacin est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit. Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites excrétés dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour M1 et environ 14 % pour M2) et dans les fèces (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36% pour M1 et aucune trace pour M2) est approximativement de 96%. L'administration concomitante de ranitidine et de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacin.	* 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 <u>Métabolisme</u> <u>Biotransformation</u> La moxifloxacin subit une biotransformation de Phase II et est excrétée par les voies rénale et biliaire/fécale à l'état inchangé mais également sous la forme 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 <i>in vitro</i> 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. <u>Élimination</u> La moxifloxacin est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit. Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites excrétés dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour M1 et environ 14 % pour M2) et dans les fèces (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36% pour M1 et aucune trace pour M2) est approximativement de 96%. L'administration concomitante de ranitidine et de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacin.

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	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. Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine > 20 ml/min./1,73m²). Lorsque la fonction rénale diminue, les concentrations du métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur 2.5 (clairance de la créatinine < 30 ml/min./1,73m²). Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de <i>Child-Pugh</i>), 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.	Personnes âgées et patients de faible poids corporel Chez les personnes ayant un faible poids corporel (telles que les femmes) ainsi que chez les personnes âgées, des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées. Insuffisance rénale Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine > 20 ml/min./1,73m²). Lorsque la fonction rénale diminue, les concentrations du métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur 2.5 (clairance de la créatinine < 30 ml/min./1,73m²). Insuffisance hépatique Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de <i>Child-Pugh</i>), 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.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	[...] 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur 1 comprimé sous plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium) 5, 7 ou 10 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium). 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (5x16), 100 (10x10) comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium). Les boîtes contiennent des plaquettes thermoformées	[...] 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur 1 comprimé sous Plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium) : boîte de 1 comprimé pelliculé. 5, 7 ou 10 comprimés pelliculés sous Plaquette thermoformée (Polypropylène/Aluminium) de couleur blanche opaque ou transparente : 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (5x16), 100 (10x10) comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium). Les boîtes contiennent des plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium) de couleur blanche opaque ou transparentes.

Sections	RCP version du 9 juin 2011	RCP actuellement en vigueur (Aout 2016)
	(Polypropylène/Aluminium) de couleur blanche opaque ou transparentes. Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.	• Boîtes de 5, 7 ou 10 comprimés pelliculés • Conditionnements hospitaliers : - o Boîtes de 25 (5x5), 50 (5x10) ou 70 (7x10) comprimés pelliculés, - o Conditionnements multiples : 80 (5 boîtes de 16) ou 100 (10 boîtes de 10) comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.