

AVELOX

(BAYER)

VII C

Dénomination:

Avelox 400 mg Comprimés

Fabricant:

Bayer AG, Leverkusen, Allemagne.

Titulaire d'enregistrement:

Bayer s.a.-n.v., avenue Louise 143, 1050 Bruxelles.

Composition:

Un comprimé pelliculé contient 436,8 mg de chlorhydrate de moxifloxacine correspondant à 400 mg de moxifloxacine.

Les comprimés contiennent les excipients suivants : cellulose, microcristal., croscarmellos. natr., lactos. monohydrat., magnesi stearas. L'enrobage est constitué de : hypromellos., macrogol. 4000, ferr. ox. rubr. (E172) et titan. dioxid. (E171).

Formes, voie d'administration et conditionnements:

Forme et voie d'administration : comprimé pelliculé (= film-coated tablet) pour prise orale.

Conditionnement : boîtes en carton contenant des plaquettes alvéolées (blisters); conditionnements de 5, 10, et 80 comprimés, et conditionnements unitaires.

Propriétés:

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

La moxifloxacine est un agent antibactérien de la classe des fluoroquinolones (Code ATC : J01MA).

Mécanisme d'action

In vitro, la moxifloxacine s'est avérée active vis-à-vis d'un spectre étendu de pathogènes à Gram positif et à Gram négatif.

Son activité bactéricide résulte de son action sur la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV. Les topoisomérases sont des enzymes essentielles impliquées dans la réplication, la transcription, et la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est également connue pour intervenir dans la coupure du chromosome bactérien. Les études cinétiques ont montré que le taux de bactéricidie de la moxifloxacine est fonction de la concentration. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont du même ordre que les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Interférence avec les cultures bactériennes

Les traitements par la moxifloxacine peuvent donner des cultures faussement négatives pour *Mycobacterium* spp., par suppression de la croissance bactérienne.

Effet sur la flore intestinale humaine

Les modifications de la flore intestinale suivantes ont été observées chez des volontaires à la suite de l'administration de moxifloxacine : une diminution des *E. coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* et *Klebsiella* spp., ainsi que des anaérobies *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* et *Peptostreptococcus*; une augmentation de *B. fragilis*. Ces changements se sont avérés réversibles dans les deux semaines. Il n'y a pas eu de sélection de *Clostridium difficile* (CMI-90 2 mg/l) et sa toxine sous administration de moxifloxacine. La moxifloxacine n'est pas indiquée pour le traitement d'infections par *Clostridium difficile*.

Les limites suivantes de CMI, qui permettent de distinguer les organismes sensibles et résistants, ont été proposées.

Sensibilité in vitro

Limites S ? 1 mg/l, R ? 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la zone géographique et de l'époque pour certaines espèces. Par conséquent, il est souhaitable de disposer d'informations sur les résistances dans une région donnée, en particulier lorsqu'il s'agit de traiter des infections sévères. Ces informations ne donnent qu'une approximation quant aux probabilités que les micro-organismes soient ou non sensibles à la moxifloxacine. Pour les espèces pour lesquelles il est connu que la résistance varie au sein de l'Union Européenne, cette variation est indiquée ci-dessous.

Organisme	Prévalence de la résistance
Espèces sensibles :	
Bactéries à Gram positif	
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méticilline)*	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus milleri</i>	
<i>Streptococcus mitior</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (y compris les souches	< 1%
résistantes à la pénicilline et aux macrolides)*	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A)*	
Bactéries à Gram négatif	
<i>Branhamella (Moraxella) catarrhalis</i> (y compris les souches	
bétalactamase négative et positive)*	
<i>Enterobacter cloacae</i> *	0-13%
<i>Escherichia coli</i> *	0-10%
<i>Haemophilus influenzae</i> (y compris les souches	< 1%
bétalactamase négative et positive)*	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0-10%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	2-13%
Anaérobies	
<i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Prevotella</i> spp.	
Autres	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
Espèces résistantes :	
Bactéries à Gram positif	
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches résistantes à la méticilline)	
Bactéries à Gram négatif	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	

*L'efficacité clinique a été démontrée pour des souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

Résistance

Les mécanismes de résistance qui inactivent les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, les macrolides, et les tétracyclines n'interfèrent pas avec l'activité

antibactérienne de la moxifloxacine. D'autres mécanismes de résistance comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents, par exemple, pour *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent cependant altérer la sensibilité de ce type de bactéries à la moxifloxacine. Indépendamment de cela, il n'existe pas de résistance croisée entre la moxifloxacine et les classes d'antibactériens mentionnées ci-dessus. Il n'a pas été observé de résistance plasmidique. Des tests en laboratoire relatifs au développement de résistance à la moxifloxacine dans les bactéries à Gram positif ont démontré que la résistance se développe lentement, par mutations successives et est générée par des modifications des sites cibles (c.à.d. au niveau des topoisomérases II et IV) et des mécanismes d'efflux. La fréquence du développement de résistance à la moxifloxacine est faible (entre 10⁻⁷ et 10⁻¹⁰).

Il apparaît une résistance parallèle avec d'autres quinolones. Toutefois, comme la moxifloxacine inhibe les topoisomérases II et IV des bactéries à Gram positif, certaines bactéries à Gram positif et certains anaérobies résistants à d'autres quinolones, peuvent s'avérer sensibles à la moxifloxacine.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Absorption et biodisponibilité :

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

La pharmacocinétique est en général linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg ainsi que 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 égales à 3,2 et 0,6 mg/l. A l'état d'équilibre (steady-state), l'exposition dans l'intervalle de dosage est environ 30% plus élevée qu'après la première dose.

Distribution :

La moxifloxacine est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires; après une dose de 400 mg, une AUC (aire sous la courbe concentration/temps) de 35 mg.h/l est observée. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations *in vitro* et *ex vivo* ont montré une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 40 - 42%, indépendamment de la concentration du médicament. La moxifloxacine se fixe essentiellement à l'albumine sérique.

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

Tissu	Concentration	Rapport site/plasma
Plasma	3,1	mg/l
Salive	3,6	mg/l
Liquide de bulle	1,6 ¹	mg/l
Muqueuse bronchique	5,4	mg/kg
Macrophages alvéolaires	56,7	mg/kg
Liquide alvéolaire	20,7	mg/l
Sinus maxillaire	7,5	mg/kg
Sinus ethmoïdal	8,2	mg/kg
Polypes nasaux	9,1	mg/kg
Liquide interstitiel	1,0 ²	mg/l
¹ 10 h après administration		
² concentration de la fraction non liée		
³ de 3 à 36 heures après administration		

Métabolisme :

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

Dans le cadre des études cliniques de Phase I et des études *in vitro*, 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 P-450. Il n'y a aucun signe de métabolisme oxydatif.

Élimination :

La moxifloxacine est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire partielle du produit au niveau des reins. Après administration d'une dose de 400 mg, la moxifloxacine retrouvée dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour le M1 et environ 14 % pour le M2) et dans les selles (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36 % pour le M1 et non retrouvée pour le M2) représente au total environ 96 % de la dose administrée.

L'administration concomitante de moxifloxacine et de ranitidine ou de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale du médicament d'origine.

Chez les volontaires sains ayant un faible poids corporel (telles que les femmes) ainsi que chez les volontaires âgés, de plus fortes concentrations plasmatiques ont été observées.

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (y compris 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 (avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min./1,73m²). Il n'y a pas de données quant à l'utilisation de la moxifloxacine chez les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min./1,73m² et chez les patients sous dialyse rénale.

Sur la base des études pharmacocinétiques effectuées jusqu'ici chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de Child-Pugh), il n'est pas possible de déterminer s'il y a ou non une différence entre ces patients et les volontaires sains. L'insuffisance hépatique s'accompagnait de taux plasmatiques de M1 plus élevés, tandis que l'exposition au médicament d'origine était comparable à celle chez le volontaire sain. Il n'y a pas suffisamment d'expérience clinique quant à l'utilisation de la moxifloxacine chez les patients insuffisants hépatiques.

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES

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

La moxifloxacine, comme d'autres quinolones, s'est avérée génotoxique dans les tests *in vitro* utilisant des bactéries ou des cellules de mammifères. Puisque ces effets peuvent être expliqués par une interaction avec la gyrase dans la bactérie et -à forte concentration- par une interaction avec la topoisomérase II dans la cellule de mammifère, une génotoxicité peut être attendue à une concentration seuil. Les tests

in vivo n'ont pas mis en évidence de génotoxicité malgré le fait que de très fortes doses de moxifloxacine aient été utilisées. Par conséquent, il existe une marge de tolérance suffisante en thérapeutique humaine. L'essai d'initiation / promotion effectué chez le rat n'a pas révélé de carcinogénéité.

De nombreuses quinolones sont photoréactives et peuvent induire des effets phototoxiques, photomutagènes et photocarcinogènes. Cependant, la moxifloxacine a prouvé être dénuée de propriétés phototoxiques et photogénotoxiques lors de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. Dans les mêmes conditions, d'autres quinolones ont induit des effets.

A de fortes concentrations, la moxifloxacine est un inhibiteur des canaux potassiques intervenant dans la repolarisation de la cellule myocardique et peut par conséquent entraîner un allongement de l'intervalle QT. Les études toxicologiques réalisées chez le chien, avec une dose par voie orale ? 90 mg/kg, conduisant à des taux plasmatiques ? 16 mg/l, ont montré un allongement de l'intervalle QT, mais pas d'arythmie. Ce n'est qu'à des doses IV cumulées supérieures à 50 fois la dose administrée chez l'homme (? 300 mg/kg) et conduisant à des concentrations plasmatiques ? 200 mg/l (plus de 40 fois le niveau thérapeutique) que la moxifloxacine a entraîné des arythmies ventriculaires réversibles (non fatales).

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

Les tests de toxicité chez le rat et le singe (administrations répétées jusqu'à 6 mois) n'ont pas mis en évidence de risque de toxicité oculaire. Chez le chien, des doses élevées par voie orale (? 60 mg/kg), conduisant à des taux plasmatiques ? 20 mg/l, ont provoqué des changements dans l'électrorétinogramme et des cas isolés d'atrophie de la rétine.

Les études de reproduction chez le rat et le singe indiquent que la moxifloxacine franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez ces espèces n'ont pas mis en évidence de signe de tératogénéité ou d'altération de la fertilité après administration de moxifloxacine. Il a été observé une augmentation de l'incidence des avortements chez les singes à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines. Chez le rat, il a été constaté une diminution du poids des foetus, une augmentation du nombre de morts pré-natales, un léger allongement de la durée de la gestation et une augmentation de l'activité spontanée de certains éléments mâles et femelles parmi la progéniture, à des doses représentant 63 fois la dose recommandée maximale exprimée en mg/kg, les taux plasmatiques se situant dans la fourchette des doses thérapeutiques humaines.

Indications:

Avelox 400 mg Comprimés est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes :

Exacerbations aiguës de bronchite chronique

Pneumonies d'origine communautaire, à l'exception des cas sévères

Sinusites bactériennes aiguës (diagnostiquées de façon adéquate).

Avelox est indiqué dans le traitement des infections citées ci-dessus, si elles sont causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacine.

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

Posologie et mode d'emploi:

Posologie

1 comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé, chez le patient à faible poids corporel ou chez le patient présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de

la créatinine supérieure à 30 ml/min./1,73m²) (voir Rubrique Propriétés pharmacocinétiques, pour plus de détails). Il n'y a pas de données pour appuyer l'administration de la moxifloxacine chez des patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min./1,73m² ou chez des patients sous dialyse rénale et des données insuffisantes chez ceux présentant une insuffisance hépatique (voir Rubrique Contre-indications).

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être avalé sans le croquer avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou à distance du repas.

Durée du traitement

La durée du traitement préconisée pour Avelox 400 mg Comprimés dans les différentes indications est la suivante :

Exacerbations aiguës de bronchite chronique: 5-10 jours

Pneumonies d'origine communautaire: 10 jours

Sinusites aiguës: 7 jours

Avelox 400 mg Comprimés a été étudié lors d'essais cliniques allant jusqu'à 14 jours de traitement.

La dose préconisée (400 mg une fois par jour) et la durée de traitement recommandée dans l'indication concernée ne doivent pas être dépassées.

Contre-indications:

- Hypersensibilité connue à la moxifloxacine, à d'autres quinolones ou à un des excipients de la préparation.

- Grossesse et allaitement (voir Rubrique "Grossesse et allaitement").

- Enfants et adolescents en période de croissance.

- Antécédents de tendinopathie avec une quinolone.

Lors des essais précliniques et des études chez l'homme, des modifications de l'activité électrique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées lors de l'exposition à la moxifloxacine. Pour ces raisons, par précaution, Avelox est contre-indiqué chez les patients présentant :

- un allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT

- des troubles électrolytiques, en particulier une hypokaliémie non traitée

- une bradycardie cliniquement significative

- une insuffisance cardiaque cliniquement significative avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée

- des antécédents d'arythmie symptomatique.

Avelox ne doit pas être utilisé de façon simultanée avec d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»).

Vu l'absence de données, l'utilisation de l'Avelox est également contre-indiquée chez les patients présentant une déficience hépatique (stade C de Child Pugh) et chez les patients avec une élévation des transaminases ? 5 fois la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min./1,73m² (créatinine sérique ? 265 ? mole/l) ou chez des patients sous dialyse rénale.

Effets indésirables:

Les effets indésirables suivants ont été décrits lors d'un traitement par Avelox. La fréquence a été définie comme suit :

Fréquents : ? 1 % à < 10 %

Peu fréquents : ? 0,1 % à < 1 %
Rares : ? 0,01 % à < 0,1 %
Très rares : < 0,01 %

A l'exception des nausées et des diarrhées, toutes les réactions indésirables ont été observées à des fréquences inférieures à 3%.

Etat général :

Fréquents : douleurs abdominales, céphalées

Peu fréquents : asthénie, douleurs, dorsalgies, malaise, douleur thoracique, réaction allergique, douleur des membres inférieurs

Très rares : hypersensibilité : réaction anaphylactique, choc anaphylactique (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)

Système nerveux :

Fréquents : étourdissements

Peu fréquents : insomnie, vertige, nervosité, somnolence, anxiété, tremblements, paresthésies, confusion, dépression

Rares : hallucinations, dépersonnalisation, incoordination motrice

Tractus gastro-intestinal :

Fréquents : nausées, diarrhées, vomissements, dyspepsie

Peu fréquents : sécheresse buccale, nausées avec vomissements, flatulences, constipation, muguet, anorexie, stomatite, troubles gastro-intestinaux, glossite

Système cardio-vasculaire :

Fréquents : chez les patients hypokaliémiques : allongement de l'intervalle QT

Peu fréquents : tachycardie, oedème périphérique, hypertension, palpitations, syncope, fibrillation auriculaire, angor, chez les patients normokaliémiques : allongement de l'intervalle QT

Rares : vasodilatation, hypotension

Très rares : arythmies ventriculaires

Cas isolé : torsades de pointe (voir rubrique : «Précautions particulières»)

Système ostéo-musculaire :

Peu fréquents : arthralgies, myalgies

Rares : tendinite

Peau :

Peu fréquents : éruptions cutanées, prurit, hypersudation, urticaire

Rares : peau sèche

Organes sensoriels :

Fréquents : dysgueusie

Peu fréquents : amblyopie

Rares : acouphènes

Appareil uro-génital :

Peu fréquents : candidose vaginale, vaginite

Anomalies biologiques :

Fréquents : anomalies des tests hépatiques (à majorité des élévations modérées des ASAT (aspartate-aminotransférase)/ALAT (alanine-aminotransférase) et/ou de la bilirubine).

Peu fréquents : augmentation des gamma-GT, augmentation de l'amylassémie, leucopénie, diminution de la prothrombine, éosinophilie, thrombocytémie, thrombopénie, anémie

Rares : hyperglycémie, hyperlipidémie, augmentation de la prothrombine, ictère.

L'expérience clinique acquise jusqu'ici avec Avelox ne permet pas une évaluation complète des effets indésirables. Lors de traitements avec d'autres fluoroquinolones, des effets indésirables qui pourraient également se produire lors d'un traitement par Avelox, ont été rapportés de façon isolée : hépatite, perte de vision transitoire, troubles de l'équilibre y compris ataxie, troubles prolongés du goût, rupture tendineuse, hypernatrémie, hypercalcémie, neutropénie, hémolyse.

Précautions particulières:

Les quinolones étant connues pour favoriser la survenue de convulsions, la moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène.

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

Un traitement par quinolones peut provoquer inflammation et/ou rupture de tendon, particulièrement chez le sujet âgé et chez les patients sous corticothérapie concomitante. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, le traitement par Avelox est à interrompre et les patients doivent mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s).

Chez certains patients, un allongement de l'espace QTc à l'électrocardiogramme (ECG) a été noté sous moxifloxacine. A l'analyse des ECG réalisés lors des études cliniques, l'allongement de l'espace QTc sous moxifloxacine s'élève à 6 msec ± 26 msec, 1,4 % comparé à la valeur de base.

Les médicaments pouvant induire une diminution des taux plasmatiques de potassium doivent être utilisés avec prudence chez les patients déjà traités par moxifloxacine. Vu l'expérience clinique limitée, la moxifloxacine sera administrée avec prudence aux patients prédisposés aux arythmies, comme en cas d'ischémie myocardique aiguë.

L'allongement de l'espace QT peut mener à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointe. La grandeur de l'allongement de l'espace QT peut augmenter avec l'augmentation des taux du médicament. Pour ces raisons, la dose recommandée ne doit pas être dépassée.

L'utilité d'un traitement par moxifloxacine, en particulier pour les infections de faible gravité, doit être pesée compte tenu des informations reprises dans la rubrique "Précautions particulières".

En cas de survenue de signes d'arythmie cardiaque au cours d'une thérapie par Avelox, ce traitement devra être arrêté et un ECG de contrôle effectué.

Des tests/examens de la fonction hépatique sont à effectuer dans les cas où des signes de dysfonctionnement du foie se présentent.

Des cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés lors de l'administration d'antibiotiques à large spectre ; il est donc important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par Avelox. Dans ce type de situation, l'administration de préparations antipéristaltiques est contre-indiquée.

Les patients ayant des antécédents familiaux de déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou qui souffrent de cette pathologie sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Avelox doit donc être administré avec prudence chez ce type de patients.

Il a été démontré que les quinolones peuvent occasionner des réactions de photosensibilité chez certains patients. Des études ont cependant établi que la moxifloxacine est caractérisée par un risque plus faible d'induction de photosensibilité. Il y a néanmoins lieu de recommander aux patients traités par moxifloxacine d'éviter de s'exposer aux rayons UV ou à la lumière solaire intense et/ou de prendre des bains de soleil prolongés durant le traitement.

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques, y compris des cas survenus après la première administration, ont été très rarement signalés. Des réactions anaphylactiques peuvent très rarement évoluer vers un choc menaçant le pronostic vital, dans certains cas après la première administration. Quand cela survient, la prise

de moxifloxacine doit être interrompue et un traitement approprié doit être mis en route (p. ex. traitement du choc).

Grossesse et allaitement:

La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Les études de reproduction conduites chez le rat et le singe n'ont pas révélé de signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité. Toutefois, comme avec les autres quinolones, la moxifloxacine a provoqué des lésions du cartilage des articulations de soutien d'animaux immatures. Les données précliniques indiquent que la moxifloxacine est sécrétée dans le lait maternel. L'administration de la moxifloxacine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

Interactions avec d'autres médicaments

Un effet additif de la moxifloxacine et des médicaments cités ci-dessous sur l'allongement de l'espace QT ne peut pas être exclu : anti-arythmiques de classe IA (p.ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ou anti-arythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), neuroleptiques (p.ex. phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride), antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-infectieux (sparfloxacine, érythromycine intraveineuse, pentamidine, agents anti-malariaux en particulier l'halofantrine), certains anti-histaminiques (terféndine, astémizole, mizolastine), autres (cisapride, vincamine intraveineuse, bépripil, difémanil). Cet effet peut mener à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointe. Pour ces raisons, la moxifloxacine est contre-indiquée chez les patients déjà traités par ces médicaments (voir rubrique "Contre-indications").

Un intervalle d'environ 6 heures doit être observé entre l'administration de l'Avelox et la prise d'agents contenant des cations bivalents ou trivalents (c.-à-d. antiacides à base de magnésium ou d'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate et les produits contenant du fer ou du zinc).

Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine a conduit à une augmentation d'environ 30% des pics de concentration plasmatique (C_{max}) de digoxine, sans influencer sur l'AUC ou les taux plasmatiques minimaux. Aucune précaution particulière n'est requise en cas d'utilisation concomitante de moxifloxacine et de digoxine.

Lors d'études conduites chez les diabétiques (volontaires), l'administration concomitante de l'Avelox et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21% des pics de concentration plasmatique de glibenclamide. En théorie, la combinaison glibenclamide/moxifloxacine pourrait mener à une hyperglycémie légère et passagère. Cependant, les modifications pharmacocinétiques observées pour le glibenclamide n'ont pas entraîné de modification des paramètres pharmacodynamiques (glycémie, insulémie). On n'a donc pas observé d'interaction cliniquement significative entre la moxifloxacine et le glibenclamide.

Modifications de l'INR (international normalized ratio)

Un grand nombre de cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients traités par des agents antibactériens, en particulier les fluoroquinolones, les macrolides, les tétracyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient semblent être des facteurs de risque.

Dans ces conditions, il est difficile de juger si l'atteinte infectieuse ou l'agent antibactérien sont à l'origine de la survenue d'une perturbation de l'INR. Une règle de prudence pourrait être de contrôler plus fréquemment l'INR. Si nécessaire, la dose de l'anticoagulant oral devra être adaptée de façon adéquate.

Malgré le fait qu'aucun résultat négatif n'ait été observé dans une étude d'interaction entre la moxifloxacine et la warfarine chez des volontaires sains, les règles de prudence décrites ci-dessus doivent être appliquées de la même manière en cas d'utilisation de warfarine comme en cas d'utilisation d'autres anticoagulants.

Aucune interaction ne s'est produite entre moxifloxacine et les médicaments suivants (administrés de façon concomitante) : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux ou théophylline.

Des expériences *in vitro* avec des enzymes du P-450 humain appuient ces données. Au vu de ces résultats, une interaction métabolique sous la médiation des enzymes du P-450 semble improbable.

Remarque : l'étude d'interaction avec la théophylline a été menée à des doses de moxifloxacine de 2 x 200 mg.

Interactions avec l'alimentation

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

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

Les fluoroquinolones peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (p.ex. vertiges).

Il y a lieu de recommander aux patients d'être attentifs à leurs réactions à la moxifloxacine avant de se livrer à des occupations, telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine.

Surdosage:

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de moxifloxacine. Aucune mesure spécifique lors d'un surdosage accidentel n'est recommandée. Il convient de mettre en place un traitement symptomatique général.

Conservation:

Les comprimés Avelox devront être stockés dans les récipients d'origine, à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver hors de portée des enfants.

Stabilité:

Les comprimés ne doivent plus être utilisés au-delà de la date de péremption.

La date de péremption figure sur l'emballage et le blister de la façon suivante EX: mois - année. La date de péremption correspond toujours au premier jour du mois indiqué.

Délivrance:

Sur prescription médicale.

Date du premier enregistrement/renouvellement d'enregistrement:

21/06/99

Date de la dernière mise à jour (partielle) de la notice:

19/07/01

Prix:

5 compr. : € 27,47 (B) / 10 compr. : 45,34 (B) / 80 compr. : us. hosp. (Bh).