

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS, LES TITULAIRES
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Autriche	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Autriche		Avelox 400mg - Infusionslösung	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Belgique	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgique		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Chypre		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grèce	Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
République Tchèque		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne	Avelox 400 mg/ 250 ml infuzní roztok	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Danemark	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Estonie	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Finlande	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
France		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex France	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Allemagne	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avalox 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Grèce	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grèce		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Hongrie	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Hongrie		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Irlande		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Italie		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne	Avalox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Lettonie	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Lituanie	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Luxembourg	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgique		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Malte	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avalox 400mg/250ml Solution for infusion	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Pays-Bas	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Pays-Bas		Avelox 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Pologne		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne	Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Portugal		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
République Slovaque	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		AVELOX 400mg/250ml infúzny roztok	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Slovénie	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovénie		Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Espagne		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne	Muzolil	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Suède	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Allemagne		Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml
Royaume-Uni		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Royaume-Uni	Avelox	400 mg	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg / 250 ml

ANNEXE II

**CONCLUSIONS ET MOTIFS SCIENTIFIQUES D'AVIS FAVORABLE ET DE
MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE
L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'AVALOX ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Le chlorhydrate de moxifloxacine est un agent antibactérien synthétique de la classe des fluoroquinolones. La première présentation de moxifloxacine IV pour le traitement des PAC (Pneumonies acquises dans la Collectivité) en 2002 incluait des données provenant de 550 sujets traités à la moxifloxacine dans deux études cliniques contrôlées, données qui ont été complétées plus tard par 942 sujets supplémentaires de cinq autres études PAC. Le plan de développement clinique pour les cSSSI (infections cutanées-muqueuses pathologiques) a consisté en deux études contrôlées qui étaient à la base de l'autorisation. La moxifloxacine IV (intraveineuse) pour les PAC a été autorisée par PRM (Procédure de Reconnaissance Mutuelle) en deux vagues successives, en 2002 et 2004. La moxifloxacine IV en traitement des cSSSI (infections cutanées-muqueuses pathologiques) a été autorisée en 2005 dans tous les pays qui avaient déjà autorisé la forme intraveineuse d'utilisation pour les PAC. Aucun accord n'ayant été trouvé au 60^{ème} jour de la saisine du CMD(h) (groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées), la procédure a été soumise au CHMP (Comité des médicaments à usage humain). Le besoin de requalifier les conditions d'utilisation constituait le problème principal. Il était considéré que les mêmes restrictions s'appliqueraient aux indications pour les PAC et les cSSTI (infections compliquées de la peau et des tissus mous) déjà adoptées par le CHMP pour la moxifloxacine orale dans le traitement des PAC. La moxifloxacine en perfusion intraveineuse est presque toujours suivie d'un traitement oral et, à ce titre, la restriction d'utilisation pour la moxifloxacine orale doit paraître dans le RCP du produit intraveineux. Le CHMP a adopté une *Liste de questions* qui doit être traitée par le demandeur.

Traitement des cSSSI

Le demandeur a examiné l'efficacité et la sécurité de la thérapie séquentielle intraveineuse/ orale avec moxifloxacine dans le traitement des cSSSI et a conclu que la non-infériorité avait été démontrée, et que les études cliniques et les données de sécurité post-commercialisation n'ont pas démontré que les patients traités à la moxifloxacine présentaient un plus grand risque de morbidité, y compris la morbidité cardiaque et hépatique, que les patients recevant des antibiotiques comparateurs. Le CHMP a pris note de la réponse du demandeur mais a considéré que les données indiquaient que la moxifloxacine n'était probablement pas aussi efficace que la thérapie comparative. Par ailleurs, la limite inférieure de l'IC 95 % des premières analyses a été supérieure ou voisine de -10 %, ce qui renforce l'avis que la moxifloxacine IV/PO ne constitue pas un traitement global optimal pour les cSSSI. Les résultats de la pathogénie n'ont pas révélé de différences potentiellement alarmantes entre les traitements. Cependant, il a été suggéré que la moxifloxacine pouvait ne pas être aussi efficace contre les anaérobies, ce qui pourrait corrélérer avec une activité erratique in-vitro contre les espèces anaérobies. Le plus important est que le taux de réponse pour les infections à staphylocoques était comparable entre les traitements, tout comme l'étaient les réponses pour le nombre relativement faible d'infections à streptocoques de groupe A. D'une manière générale, le CHMP considère que les données concernant l'efficacité de la moxifloxacine IV/PO ne sont pas trop impressionnantes et ce fait doit être soigneusement considéré par rapport au profil de sécurité comme présenté ci-après. Le CHMP considère que le rapport risques-bénéfices pour la moxifloxacine IV/PO dans la gestion des cSSSI n'est avantageux qu'avec une qualification des indications d'utilisation.

Le demandeur a présenté les résultats de deux études, concluant que les réponses bactériologiques à la moxifloxacine allaient dans le sens des réponses cliniques et que les taux d'éradication bactériologique pour la moxifloxacine indiquaient une bonne cohérence entre les deux études. Cependant, le CHMP a maintenu sa position, affirmant que les réponses cliniques et microbiologiques tendent à la conclusion que la moxifloxacine IV/PO ne fait pas partie des traitements optimaux des cSSSI.

Le demandeur a présenté le profil de sécurité de la thérapie séquentielle moxifloxacine IV/orale, de manière globale et spécifique pour les cSSSI et a analysé les données sur l'incidence des événements hépatiques tirées des études cliniques (globales et sur les cSSSI), affirmant qu'il n'y avait pas de différences entre la moxifloxacine et les comparateurs, en ce qui concerne les incidences générales des effets hépatiques indésirables et des effets indésirables du médicament. L'examen cumulatif des

rapports d'effets indésirables du médicament (EIM) spontanés signalant de graves "troubles hépatiques éventuellement liés au médicament" sous IV uniquement ou sous traitement séquentiel IV/oral a suggéré que de sérieux effets hépatiques induits par la moxifloxacine étaient très rares, imprévisibles et idiosyncratiques et que le rapport risques-bénéfices n'a pas changé pour la moxifloxacine IV. Une analyse de la sécurité cardiaque dans les études cliniques sur la thérapie séquentielle IV/orale (générale et sur les cSSSI) a été présentée ainsi qu'une vue d'ensemble de l'incidence des effets indésirables émergents pendant le traitement, pertinents en tant que manifestation de l'arythmie. Le demandeur a ensuite présenté l'examen cumulatif des rapports d'EIM spontanés sur la "prolongation QT/QTc" et les "torsades de pointes" pour l'IV uniquement ou la thérapie séquentielle IV/PO. Le demandeur a conclu qu'il n'y avait aucune différence entre la moxifloxacine et le comparateur quant à la comparaison du nombre total et de la fréquence des rapports sur les troubles hépatiques éventuellement liés au médicament. La fréquence des effets cardiaques indésirables et des effets indésirables était similaire et les études d'observation post-commercialisation et la surveillance post-commercialisation des effets indésirables spontanés n'ont pas prouvé que la moxifloxacine IV/orale est associée à un risque d'apparition d'effets indésirables hépatiques ou cardiaques significativement plus élevé qu'avec la thérapie standard. Le demandeur a accepté la restriction pour les cSSSI à un traitement de deuxième ligne ainsi qu'une mise en garde contre les SARM (Staphylocoques dorés résistant à la méthicilline) à la rubrique 4.4. La formulation suivante a été adoptée:

"Infections cutanées-muqueuses pathologiques uniquement quand il est jugé inapproprié d'utiliser des antibiotiques qui sont communément recommandés pour le traitement initial de cette infection (voir rubrique 4.4)".

Traitement des PAC

Le CHMP était d'avis que l'utilisation de la moxifloxacine IV dans le traitement des PAC devait être qualifiée avec la même formulation que celle utilisée dans l'indication pour les cSSSI. Le CHMP a invité le demandeur à examiner cette question plus en détails. Le demandeur a examiné en profondeur les avantages de la moxifloxacine dans le traitement des PAC nécessitant une thérapie IV initiale, en fournissant des données tirées des études cliniques sur l'efficacité de la moxifloxacine IV/orale, la sécurité hépatique dans la thérapie séquentielle IV/orale et provenant d'études sur la sécurité cardiaque avec la thérapie IV/orale. Le demandeur a conclu que la moxifloxacine a augmenté l'activité contre les souches sensibles à la pénicilline/aux macrolides et les souches résistantes de *S. pneumoniae* (pneumocoques), que la moxifloxacine est active contre les pathogènes associés à la pneumonie atypique et est constamment efficace chez les patients hospitalisés nécessitant une thérapie IV initiale. Le demandeur a également déclaré que les preuves, que la moxifloxacine possédait le meilleur profil PK/PD pour éviter la sélection de la résistance parmi les fluoroquinolones respiratoires actuellement disponibles en Europe, s'accumulaient. Au total, 6 études IV/PO pour le traitement des PAC ont été présentées. Cependant, la mise en commun des données parmi les études a été jugée inappropriée et en général, les données ont suggéré que la moxifloxacine n'était pas aussi efficace qu'un très bon traitement comparatif. Alors qu'il n'y avait aucune bonne raison de rejeter l'indication pour les PAC, le CHMP a jugé que les données, moins qu'impressionnantes, devaient être soigneusement considérées par rapport aux problèmes de sécurité. Le CHMP considère que la totalité des données de sécurité relatives à l'utilisation de la moxifloxacine (IV et orale et IV/PO) doit être prise en compte lors de l'évaluation générale risques-bénéfices et, par conséquent, le profil de sécurité décrit pour l'administration orale s'applique à l'administration intraveineuse, avec l'inquiétude supplémentaire que la différence entre le PK, le patient et les caractéristiques de l'infection pour ceux nécessitant un traitement IV initial n'accroisse probablement tout risque associé à l'administration systémique. Le CHMP a considéré que les effets de la moxifloxacine sur l'intervalle QTc indiquent une corrélation entre la concentration de plasma et le QTc. Les données recueillies pendant les deux premières études PAC montrent que les patients étaient plus susceptibles de voir leur QTc augmenter notablement sous moxifloxacine en intraveineuse. L'analyse des valeurs éloignées du QTc a montré un risque excessif constant pour la moxifloxacine pour les données provenant des études PAC avec données ECG. Des co-morbidités potentielles ne changent pas le fait que l'administration IV comportait un risque excessif par rapport aux comparateurs, y compris dans l'étude chez les sujets plus âgés. Le CHMP reconnaît qu'un médicament prolongeant le QTc ne se traduit pas nécessairement par un risque plus élevé d'EIM cardiaques, y compris l'arythmie. Cependant, à la lumière des données EIM et de sécurité cardiaque soumises par le demandeur, des différences existaient entre les deux groupes de traitement en ce qui

concernait l'incidence des effets indésirables (EI) cliniques qui pouvaient être considérés comme des manifestations cliniques de la prolongation QTc, puisque des incidences plus élevées de tachycardie ventriculaire et d'arrêt cardiaque sont apparues dans le groupe moxifloxacine. Par ailleurs, les données post-commercialisation montrent que des EIM significatifs et graves associés à une prolongation QTc apparaissent réellement. Les données post-commercialisation montrent que les patients ont reçu de la moxifloxacine en dépit des contre-indications et des mises en garde du RCP, par conséquent le renforcement de ces précautions dans le RCP ne provoquera probablement pas un grand changement de comportement. Le fait que la moxifloxacine subisse un métabolisme considérable a engendré des inquiétudes concernant son potentiel hépatotoxique. Les taux de signalement spontané sont plus élevés pour le traitement IV/séquentiel que pour le traitement oral et l'argument du demandeur, selon lequel cela s'explique par la morbidité contextuelle plus élevée dans la population traitée avec IV/PO par comparaison avec ceux traités uniquement avec la moxifloxacine PO, peut être en partie accepté. Cependant, de telles données peuvent indiquer un vrai risque excessif d'hépatotoxicité pour la forme IV. En ce qui concerne le risque des EIM hépatiques associés à la moxifloxacine IV/PO, la morbidité contextuelle plus élevée/la surveillance clinique peut en partie expliquer l'augmentation des taux mais il est vraisemblable qu'il soit lié à une biodisponibilité plus élevée de la formulation IV. Les données indiquent que la moxifloxacine comporte un risque d'hépatotoxicité sévère d'au moins deux fois plus élevé que les comparateurs et le CHMP considère que la constance des évaluations de ce risque constitue un signal fort d'un risque accru d'hépatotoxicité, soutenant une non-utilisation en première ligne dans les indications proposées. En conclusion, les données d'efficacité pour la moxifloxacine IV/PO dans le traitement des PAC et des cSSSI sont jugées suffisantes mais pas extraordinairement convaincantes et laissent entendre que la moxifloxacine IV/PO ne fait pas partie des traitements optimaux pour l'une ou l'autre de ces indications. Le CHMP n'est pas d'accord avec l'argument selon lequel le rapport risques-bénéfices est différent pour les patients nécessitant un traitement IV initial puisqu'il peut être avancé que ces patients courent en réalité un plus grand risque de subir des EIM.

Le demandeur a présenté un résumé de la surveillance de la sensibilité, à la moxifloxacine, des espèces bactériennes pertinentes, et ce, au moyen d'une analyse documentaire systématique. Les données n'ont pas révélé de nouvelle diminution de la sensibilité à la moxifloxacine et le demandeur a conclu que les sensibilités pour les espèces pertinentes étaient correctement représentées dans la section 5.1. du RCP sans tendances ni changements significatifs. Le demandeur a également discuté de la faisabilité d'une surveillance européenne, proposant de mettre en place un plan annuel de surveillance pour recueillir des données concernant la CIM (concentration minimale inhibitrice) dans les pays européens. Le CHMP a considéré que l'analyse documentaire n'était ni valable ni utile. Toute étude de surveillance prospective devrait être très bien conçue, de sorte que les données recueillies d'année en année puissent être comparées à un certain niveau de confiance et la proposition du demandeur ne remplirait pas ce critère. Si de telles données s'avéraient nécessaires, le demandeur devrait travailler sur des projets déjà mis en place, conçus de manière adéquate pour recueillir des données fiables de manière prospective.

Le demandeur a présenté les nombreux facteurs qui affectent l'intervalle QT et a déclaré que si la prolongation de l'intervalle QTc est communément utilisée comme marqueur de substitution pour le risque de développement d'arythmie ventriculaire comme les torsades de pointes (TdP), il n'y a pas de consensus sur le degré de prolongation QT qui est jugé cliniquement significatif. La relation entre les concentrations de moxifloxacine et le changement dans l'intervalle QTc a été examinée dans les études PAC et cSSSI et les essais de Phase III ont suggéré des résultats similaires pour la moxifloxacine et les comparateurs. Dans les études cliniques de Phase III-IV, les taux d'effets cardiaques indésirables, les effets cardiaques indésirables relatifs au médicament et les effets cardiaques indésirables graves étaient similaires pour la moxifloxacine et le comparateur. Cela s'appliquait aux taux d'incidence globale au cours de la thérapie IV/orale et au cours de la thérapie initiale IV. La moxifloxacine intraveineuse n'a pas été associée à une incidence accrue d'événements qui seraient considérés comme des manifestations d'une arythmie relative au QTc. Le demandeur a conclu que la prolongation du QTc rencontrée pour la moxifloxacine ne s'est pas traduite par un risque plus élevé de développer des événements cardiaques, y compris des arythmies, par comparaison avec d'autres agents. Le demandeur a proposé d'insérer une rubrique sur l'intervalle QTc dans la rubrique 4.4, ainsi que les mises en gardes suivantes au début de la rubrique 4.4:

Il est prouvé que la moxifloxacine prolonge l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de certains patients. La magnitude de la prolongation QT peut augmenter avec des concentrations de plasma croissantes en raison de l'injection intraveineuse rapide. Par conséquent, la durée de l'injection ne doit pas être inférieure aux 60 minutes recommandées et la dose de 400 mg en intraveineuse une fois par jour ne doit pas être dépassée. Se reporter aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.

Le demandeur considère que le RCP proposé contient maintenant la mise en garde adéquate quant aux groupes de patients à risque et aux mesures de précaution potentielles à observer avant d'administrer la moxifloxacine IV. Concernant la rubrique 5.2 du RCP, le demandeur a consenti à supprimer la méthode des disques du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) et le critère de concentration critique en CMI pour les bactéries aérobies, mais a retenu les recommandations du CLSI pour les anaérobies dans le RCP, puisqu'il n'y a pas de concentrations critiques en CMI établies par EUCAST (Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens) faisant de la norme CLSI l'unique référence disponible pour guider les médecins. Le CHMP n'est pas d'accord avec les conclusions du demandeur, bien que la mise en garde ait été jugée appropriée. Le texte proposé pour la rubrique 4.4 a été raccourci afin de le rendre plus clair.

Comme il restait encore de nombreux points à clarifier, le CHMP a adopté une *Liste de questions en suspens* à traiter par le demandeur. Le demandeur a apporté d'autres justifications étayant l'indication dans le traitement des PAC.

Efficacité du traitement des PAC

Le demandeur a considéré que la moxifloxacine IV avait démontré sa non-infériorité ou sa supériorité dans six études contrôlées impliquant plus de 1100 patients traités avec la moxifloxacine. La moxifloxacine a prouvé son efficacité contre le *S. pneumoniae* et les pathogènes associés à la pneumonie atypique. Le demandeur a également commenté les données obtenues par le réseau de compétences CAPNETZ. Finalement, le demandeur a déclaré que l'activité supérieure et la pharmacocinétique de la moxifloxacine permettent d'éviter la sélection d'isolats de *S. pneumoniae* résistant aux quinolones. Le CHMP a noté que tandis que les marges de non-infériorité prédéfinie étaient conformes, les données indiquaient que la moxifloxacine IV n'était pas aussi efficace que les meilleurs traitements disponibles. Par ailleurs, les comparaisons effectuées ne sont pas jugées suffisamment solides et la mise en commun des données est inappropriée en raison de la très grande variété des traitements comparatifs et des populations traitées. En ce qui concerne les pathogènes associés à la pneumonie atypique, les données doivent être interprétées avec une extrême prudence. La prévalence de la résistance parmi les pneumocoques est très variable à travers l'Union européenne et cela se reflète dans différentes directives de traitement, y compris la nécessité d'utiliser de fortes doses de bêtalactamines, une thérapie combinée, ou d'utiliser des fluoroquinolones dans certaines régions. Il n'y a pas de données cliniques démontrant que la moxifloxacine est active contre les pneumocoques qui sont insensibles aux autres fluoroquinolones à la suite d'une résistance acquise. Ni les données CAPNETZ ni la méta-analyse n'étaient la conclusion selon laquelle la moxifloxacine est meilleure que les autres traitements alternatifs. Les prédictions PK/PD de la probabilité relative de la sélection de la levofloxacine et de la moxifloxacine pour la résistance sont scientifiquement plausibles mais pas entièrement validées sur le plan clinique. Les tendances décrites nécessitent des années d'observation avant de pouvoir associer clairement l'utilisation de la fluoroquinolone et les schémas de résistance, y compris les schémas de mutation. L'indication restreinte proposée n'exclut pas l'utilisation de la moxifloxacine pour le traitement initial des PAC, si il a y conformité avec les directives locales/régionales/nationales en vigueur. En conclusion, le CHMP accepte que la moxifloxacine soit indiquée pour le traitement des PAC. En dépit des données, il faut se souvenir que la sécurité et le rapport risques-bénéfices constituait le problème principal ayant déclenché la saisine et par conséquent, la conclusion selon laquelle la moxifloxacine possède une efficacité acceptable doit être remplacée dans son contexte.

Sécurité du traitement des PAC

Le demandeur a réitéré que les changements observés dans l'intervalle QTc ne traduisaient pas de risque plus élevé de développer un événement cardiaque clinique. Aucune TdP n'a été signalée chez plus de 15 000 patients impliqués dans des études cliniques et chez plus de 90 000 patients impliqués dans des études post-commercialisation et la fréquence de graves événements cardiaques émergents à

la suite du traitement était similaire à celle du comparateur. Le demandeur a de nouveau présenté les données pour les études PAC communes, déclarant que les effets indésirables et les effets indésirables dus au médicament étaient légèrement moins courants chez les patients traités avec la moxifloxacine. Les expériences toxicologiques n'ont pas indiqué que le foie était un organe cible important pour la moxifloxacine et aucun facteur spécifique de risque d'événement hépatique sévère n'a été identifié. Le CHMP a conservé sa position antérieure puisqu'aucune donnée nouvelle n'a été fournie. De simples comparaisons entre la moxifloxacine et les comparateurs communs sont trompeuses en raison de la diversité des traitements comparatifs utilisés. Une évaluation préalable des effets de la moxifloxacine sur le QTc a montré une corrélation entre la concentration du plasma et le QTc chez des sujets sains. Et les augmentations dans le QTc étaient significativement plus élevées chez les sujets sains âgés post-moxifloxacine versus placebo. Les patients étaient plus susceptibles de connaître une augmentation notable dans le QTc sous moxifloxacine intraveineuse que sous moxifloxacine orale. Les données ECG fournies et l'analyse des valeurs QTc éloignées ont démontré un risque excessif constant de la moxifloxacine dans les études comportant des données ECG. Tous les EI qui pourraient potentiellement refléter une arythmie doivent être pris en compte et par conséquent les inquiétudes concernant l'hépatotoxicité ont été réitérées. Se basant sur la sécurité et le rapport risques-bénéfices, le CHMP maintient sa position selon laquelle les deux indications d'utilisation de la moxifloxacine IV doivent être qualifiées avec la même formulation que l'indication pour les cSSSI.

Le demandeur a participé à une explication orale au CHMP le 29 mai 2009, pendant laquelle l'argumentation du demandeur et les données soumises au préalable dans le cadre de réponses écrites ont été réitérées. Le CHMP a maintenu sa position préalable. Par ailleurs, le demandeur a été invité à s'engager à modifier le RCP pour les comprimés de moxifloxacine, afin de l'aligner sur la forme IV et à préciser clairement que les comprimés peuvent être utilisés pour les cSSSI et les PAC, quelle que soit leur gravité, uniquement lorsque la thérapie IV aura déjà apporté une amélioration importante de l'état du patient, de sorte qu'un passage au traitement oral sera jugé approprié. La formulation à appliquer a été approuvée par le CHMP et communiquée au demandeur.

En conclusion, l'avis du CHMP est que l'efficacité de la moxifloxacine dans les deux indications alléguées n'est pas vraiment impressionnante. Dans plusieurs cas, la limite inférieure de l'IC 95 % autour des différences de traitement dans les études individuelles était à la limite des exemples d'infériorité numérique notable pour la moxifloxacine versus comparateurs. Il n'y a pas d'avantage à attendre de la moxifloxacine par rapport aux fluoroquinolones autorisées dans les indications alléguées, à l'exception de la ciprofloxacine dans le traitement des PAC (en raison de la faible activité inhérente de ciprofloxacine contre *S. pneumoniae*). En particulier, il n'existe pas de preuve clinique pour étayer une affirmation selon laquelle la moxifloxacine peut rester cliniquement active contre les organismes qui ont acquis une sensibilité moindre aux autres fluoroquinolones. Si les données d'efficacité sont suffisantes pour étayer une indication d'utilisation pour les PAC, ils laissent toutefois entendre que la moxifloxacine peut ne pas être aussi efficace que certains traitements alternatifs.

MOTIFS D'AVIS FAVORABLE ET DE MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

En conclusion, le CHMP a jugé que l'utilisation de la moxifloxacine IV pour le traitement des pneumonies acquises dans la collectivité (PAC) ou les infections compliquées de la peau et des tissus mous (cSSTI) doit être qualifiée comme suit:

[Moxifloxacine] 400 mg solution pour injection est indiquée dans le traitement de:

- *Pneumonies acquises dans la collectivité*
- *Infections cutanées-muqueuses pathologiques*

La moxifloxacine ne doit être utilisée que lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser des antibiotiques qui sont couramment recommandés en traitement initial de ces infections.

Les directives officielles sur l'utilisation appropriée des antibiotiques doivent être prises en compte.

Il a été considéré que l'efficacité de la moxifloxacine dans les deux indications alléguées est adéquate.

Le profil de sécurité de la moxifloxacine orale s'applique également à la moxifloxacine intraveineuse et des inquiétudes particulières existent concernant l'hépatotoxicité et les effets indésirables engendrés par les effets de la moxifloxacine sur la conduction cardiaque. Les risques peuvent même être plus importants avec l'utilisation intraveineuse en raison des différences pharmacocinétiques et de la prédisposition plus élevée à développer certains effets indésirables pour les patients aux CAP plus graves et présentant des cSSSI.

Prenant en compte ces considérations, le CHMP ne soutient pas l'affirmation du demandeur selon laquelle la différence dans le rapport risques-bénéfices entre les utilisations orales et intraveineuses justifie une indication non qualifiée pour l'utilisation de la moxifloxacine IV dans le traitement des PAC.

Attendu que

- l'efficacité de la moxifloxacine IV (suivie de PO) dans le traitement des PAC et des cSSTI est établie ; cependant le profil de sécurité de la moxifloxacine intraveineuse lorsqu'elle est utilisée pour traiter les PAC ou les cSSTI soulève quelques inquiétudes, en particulier en ce qui concerne l'hépatotoxicité et les effets sur la conduction cardiaque,
- le rapport risques-bénéfices de l'utilisation de la moxifloxacine pour traiter ces infections a été jugé avantageux uniquement lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser des antibiotiques qui sont couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections,

le CHMP s'est prononcé pour la modification du RCP (Résumé des caractéristiques du produit) et l'approbation des Autorisations de Mise sur le Marché pour lesquelles le Résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont exposés en Annexe III pour Avalox et dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE

Note : Ces RCP, étiquetage et notice correspondent à la version en vigueur au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des Etats membres, en lien avec l'Etat membre de référence, actualiseront l'information produit comme demandé.

Par conséquent, ces RCP, étiquetage et notice peuvent ne pas représenter le texte en vigueur.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avalox et noms associés (voir Annexe 1) 400 mg/250 ml solution pour perfusion
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flacon ou 1 poche de 250 ml contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).
1 ml contient 1.6 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).

Excipient : 250 ml de solution pour perfusion contient 34 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion
Solution limpide, jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Avalox est indiqué dans le traitement des :

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

La moxifloxacin doit être réservée au traitement des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques, habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

400 mg de moxifloxacin, administrée une fois par jour, en perfusion.

Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement oral par la moxifloxacin 400 mg comprimé selon le contexte clinique.

Lors des études cliniques, la plupart des patients ont bénéficié d'un traitement par voie orale dans les 4 jours (pour les pneumonies communautaires) ou dans les 6 jours (pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous). La durée totale recommandée du traitement (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) est de 7 à 14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7 à 21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

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

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

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel.

Enfants et adolescents

La moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents en période de croissance. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacin chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Administration intraveineuse; **perfusion à débit constant sur 60 minutes** (voir aussi rubrique 4.4).

Selon le contexte clinique, la solution pour perfusion peut être administrée par une tubulure en T avec des solutions pour perfusion compatibles (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la moxifloxacin, aux autres quinolones ou à l'un de ses excipients,
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
- Enfants et adolescents en période de croissance,
- 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 moxifloxacin. Pour ces raisons, la moxifloxacin est donc contre indiquée chez les patients présentant :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La moxifloxacin entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'ampleur de cet allongement peut augmenter avec l'augmentation des concentrations plasmatiques due à une vitesse de perfusion intraveineuse rapide. Aussi, la durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à celle recommandée de 60 minutes et la dose intraveineuse de 400 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée. Pour plus de détails, voir ci-dessous et consulter les rubriques 4.3 et 4.5.

- En cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une arythmie cardiaque, avec ou sans documentation ECG, le traitement par la moxifloxacin doit être arrêté.
La moxifloxacin doit être utilisée avec précaution chez tout patient présentant des prédispositions à une arythmie cardiaque (par exemple, une ischémie myocardique aiguë) car il peut présenter un risque plus important de développer une arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un arrêt cardiaque. Voir aussi les rubriques 4.3 et 4.5.
La moxifloxacin doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un traitement hypokaliémiant ou bradycardisant. Voir aussi la rubrique 4.3.

Les femmes et les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des traitements allongeant l'intervalle QTc tels que la moxifloxacine. Aussi, une attention particulière est requise chez ces patients.

- La solution pour perfusion de moxifloxacine est uniquement destinée à une administration intraveineuse. L'administration intra-artérielle doit être évitée car une inflammation tissulaire péri-artérielle a été observée dans les études précliniques en cas de perfusion par cette voie.
- Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise avec les fluoroquinolones, y compris la moxifloxacine. Les 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 la moxifloxacine et de mettre en route un traitement adapté (par exemple, traitement du choc).
- 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. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.
- 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.
- 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 susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène.
- Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudo-membraneuse et une diarrhée à *Clostridium difficile*, 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 suivant l'utilisation de la 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.
- Les patients âgés présentant un trouble de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.
- La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible.
- Un traitement par les quinolones dont la moxifloxacine peut provoquer une inflammation et une rupture tendineuses, en particulier chez les sujets âgés et chez les patients sous corticothérapie. Dès l'apparition d'une douleur ou aux premiers signes d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par la moxifloxacine et mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s).
- 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. Aussi, la moxifloxacine doit être administrée avec précaution chez ce type de patients.
- En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté rapidement.
- Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacine. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par la moxifloxacine.

- L'efficacité clinique de la moxifloxacine dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites, des abcès majeurs et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie.
- Cet antibiotique contient 787 mg (approximativement 34 mmol) de sodium par dose dont il faut tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Le traitement par moxifloxacine peut interférer avec la recherche de *Mycobacterium* sp en inhibant la croissance bactérienne et en entraînant des résultats faussement négatifs.
- La moxifloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En cas d'infections suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1).

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

Interactions avec des médicaments

Un effet additif d'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacine et d'autres médicaments qui peuvent 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 moxifloxacine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3):

- antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- neuroleptiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride),
- antidépresseurs tricycliques,
- certains antimicrobiens (sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine),
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine),
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphémanil).

La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un traitement hypokaliémiant ou bradycardisant.

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

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

Modifications de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (International Normalised Ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral.

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

Des études d'interaction *in vitro* avec le cytochrome P-450 confirment ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P-450 est improbable.

Interaction avec l'alimentation

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. En raison du risque 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).

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de données cliniques et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones, le traitement par moxifloxacine est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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, 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 observés lors des essais cliniques avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg par jour par voie orale ou IV, sont énumérés ci-dessous selon les catégories de fréquence :

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

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			

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
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
Affections du système immunitaire			
	Réactions allergiques (voir rubrique 4.4)	Réactions anaphylactiques dont très rare choc pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4) Œdème allergique / Œdème de Quincke (y compris œdème laryngé pouvant mettre en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
	Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie	
Affections psychiatriques			
	Réactions d'anxiété Hyperactivité psychomotrice/agitation	Instabilité émotionnelle Dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à des actes d'auto-agression) Hallucinations	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des actes d'auto-agression)
Affections du système nerveux			
Céphalées Sensations vertigineuses	Parosmies et Dysosmies Perversion du goût (y compris perte du goût dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (particulièrement insomnie) Tremblements Vertiges Somnolence	Hypoesthésies Perversion de l'odorat (y compris perte de l'odorat) Cauchemars Troubles de la coordination (y compris troubles de la marche en particulier dus aux étourdissements ou aux vertiges) Convulsions (y compris grand mal) (voir rubrique 4.4) Troubles de l'attention Troubles de la parole Amnésie	Hyperesthésies

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
Affections oculaires			
	Troubles visuels y compris diplopie et vision floue (en particulier au cours de réactions du SNC (voir rubrique 4.4))		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
		Acouphènes	
Affections cardiaques			
Allongement de l'intervalle QT chez des patients hypokaliémiques (voir rubrique 4.4)	Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4) Palpitations Tachycardie Fibrillation auriculaire Angor Vasodilatation	Tachyarythmies ventriculaires Syncope (ex : pertes brutales et brèves de connaissance) Hypertension Hypotension	Arythmies cardiaques (non spécifiées) Torsade de Pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Dyspnée (y compris asthme)		
Affections gastro-intestinales			
Nausées Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée	Anorexie Constipation Dyspepsie Flatulence Gastrite Augmentation de l'amylasémie	Dysphagie Stomatites Colites associées aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse associée dans de très rares cas à des complications mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Affections 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)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
	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)

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
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
	Arthralgies Myalgies	Tendinites (voir rubrique 4.4) Crampes musculaires Fasciculations	Rupture des tendons (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)
Affections 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			
Réactions au site d'injection	Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue) Douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités) Sudation (Thrombo-)phlébite au site de perfusion	Œdème	

Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence plus élevée dans le sous-groupe des patients traités par voie intraveineuse, avec ou sans traitement oral séquentiel:

Fréquents: augmentation des gamma-GT

Peu fréquents: tachyarythmies ventriculaires, hypotension, œdème, colite associée à l'antibiotique (y compris colite pseudomembraneuse, dans de très rares cas associée à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital; voir rubrique 4.4), crises convulsives y compris des crises de grand mal (voir rubrique 4.4), hallucinations, altération de la fonction rénale (dont augmentation de l'urée et de la créatinine), insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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: perte de vision transitoire, hypernatrémie, hypercalcémie, hémolyse, rhabdomyolyse, réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. Un traitement symptomatique général doit être mis en place. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale ou intraveineuse de 400 mg de moxifloxacine réduira la biodisponibilité plasmatique de celle-ci de plus de 80% ou 20 % respectivement. 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmaco-thérapeutique: antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC: J01MA14.

Mode d'action

La moxifloxacin inhibe les topoisomérases II bactériennes (ADN gyrase et topoisomérase IV) nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

L'activité bactéricide des fluoroquinolones est concentration-dépendante. Les études de pharmacodynamie avec les fluoroquinolones sur des modèles d'animaux infectés et chez l'homme montrent que le premier facteur déterminant de l'efficacité est le rapport AUC₂₄/CMI.

Mécanisme de résistance

La résistance aux fluoroquinolones se développe par mutations de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. D'autres mécanismes peuvent inclure une surexpression des pompes d'efflux, une imperméabilité et une protection de l'ADN gyrase par une protéine. Une résistance croisée peut être attendue entre la moxifloxacin et les autres quinolones. L'activité de la moxifloxacin n'est pas affectée par les mécanismes de résistance spécifiques aux antibiotiques d'autres classes.

Concentrations critiques

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la moxifloxacin (31 janvier 2006) :

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> 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
*Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques 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).		

Sensibilité bactérienne

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
ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B) Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> et <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groupe A)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Prevotella</i> sp.
<u>Autres</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
(RESISTANCE ACQUISE ≥ 10 %)
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</u>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Activité démontrée de façon satisfaisante au cours des études cliniques ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) a une probabilité importante d'être résistant aux fluoroquinolones. Un taux de résistance à la moxifloxacin > 50% a été rapporté pour <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline. [#] Les souches productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu) sont habituellement aussi résistantes aux fluoroquinolones.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 400 mg sur 1 heure, le pic de concentration plasmatique d'environ 4,1 mg/L est atteint à la fin de la perfusion, ce qui correspond à une augmentation moyenne d'environ 26% par rapport aux valeurs observées après administration orale (3,1 mg/L). L'AUC d'environ 39 mg·h/L après administration intraveineuse n'est que légèrement supérieure à celle observée après une administration orale (35 mg·h/L), conformément à une biodisponibilité absolue d'environ 91%.

Chez les patients, un ajustement posologique de la moxifloxacin intraveineuse en fonction de l'âge et du sexe n'est pas requis.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques orales allant de 50 à 1200 mg, jusqu'à 600 mg en dose unique intraveineuse, ainsi que jusqu'à 600 mg, une fois par jour, pendant 10 jours.

Distribution

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

Des concentrations maximales de 5,4 mg/kg et 20,7 mg/l (moyennes géométriques) ont été atteintes dans la muqueuse bronchique et dans le liquide alvéolaire, 2.2 heures après une dose orale. La concentration maximale correspondante dans les macrophages alvéolaires était de 56,7 mg/kg. Des concentrations de 1,75 mg/l dans le liquide de bulle ont été observées 10 heures après administration intraveineuse. Des concentrations de la fraction non liée de l'antibiotique, identiques aux concentrations plasmatiques, ont été retrouvées dans le liquide interstitiel, avec une valeur maximale de 1.0 mg/L (moyenne géométrique) obtenue environ 1.8 heures après administration intra-veineuse.

Métabolisme :

La moxifloxacin subit une biotransformation de Phase II et est excrétée par les voies rénale (approximativement 40 %) et biliaire/fécale (approximativement 60%) à l'état inchangé mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites significatifs pour l'homme et tous deux sont microbiologiquement inactifs.

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

Elimination :

La 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. Suite à une perfusion intraveineuse de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée est approximativement de 22 % dans l'urine et de 26 % dans les fèces. La dose retrouvée (sous forme inchangée et métabolites) est approximativement de 98 % après administration intraveineuse. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit. L'administration conjointe de moxifloxacin et de ranitidine ou de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacin.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études conventionnelles à doses répétées, la moxifloxacin révèle une toxicité hépatique et hématologique chez les rongeurs et non-rongeurs. Des effets toxiques sur le système nerveux central ont été observés chez les singes. Ces effets apparaissent après une administration de doses élevées de moxifloxacin ou à la suite d'un traitement prolongé.

Chez les chiens, des doses orales élevées (≥ 60 mg/kg) associées à des concentrations plasmatiques ≥ 20 mg/L ont provoqué des modifications de l'électrorétinogramme et dans des cas isolés, une atrophie rétinienne.

Après administration intraveineuse, les effets indiquant une toxicité systémique étaient les plus prononcés, lorsque la moxifloxacin était injectée en bolus (45 mg/kg); mais ils n'ont pas été observés, lorsque la moxifloxacin (40 mg/kg) était administrée en perfusion lente sur 50 minutes.

Après injection intra-artérielle, des modifications inflammatoires des tissus mous péri-artériels ont été observées suggérant que l'administration intra-artérielle de moxifloxacin doit être évitée.

La moxifloxacin est génotoxique sur des tests *in vitro* utilisant des bactéries ou des cellules de mammifères. Les tests *in vivo* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité en dépit de l'utilisation de très fortes doses de moxifloxacin. La moxifloxacin n'a pas montré de potentiel carcinogène sur un essai d'initiation/promotion effectué chez le rat.

In vitro, la moxifloxacin a révélé des propriétés cardiaques électrophysiologiques qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT à des concentrations élevées.

Après administration intraveineuse de moxifloxacin à des chiens (30 mg/kg perfusés sur 15, 30 ou 60 minutes), il a été montré que le degré d'allongement de l'intervalle QT était nettement fonction de la vitesse de perfusion, à savoir : plus la durée de perfusion était courte, plus l'allongement de l'intervalle QT était important. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a pas été observé à une dose de 30 mg/kg perfusée sur 60 minutes.

D'après les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe, la moxifloxacin franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez le rat (p.o. et IV) et le singe (p.o.) n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ni de troubles de la fertilité suite à l'administration de moxifloxacin. Une incidence légèrement augmentée des malformations vertébrales et costales a été observée chez les fœtus de lapins mais uniquement à une dose (20 mg/kg en IV) qui était associée à une toxicité maternelle sévère. Chez le singe et le lapin, il a été observé à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines, une augmentation de l'incidence des avortements.

Les quinolones, dont la moxifloxacin, sont connues pour provoquer des lésions du cartilage des principales articulations diarthrodiales chez l'animal immature.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Les solutions suivantes ne sont pas compatibles avec la moxifloxacin solution pour perfusion :

Solutions de chlorure de sodium 10% et 20%

Solutions de bicarbonate de sodium 4,2% et 8,4%.

Cet antibiotique ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poche polyoléfine : 3 ans

Flacon verre : 5 ans

Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poches polyoléfine avec embout en polypropylène contenues dans un suremballage en aluminium.

Boîtes en carton contenant 5 et 12 poches de 250 ml.

Flacons en verre incolore (type 2) fermés par un bouchon en chlorobutyl. Le flacon de 250 ml est disponible en conditionnement de 1 et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce produit est un produit à usage unique. Toute solution non utilisée doit être détruite.

Les solutions pour perfusion suivantes sont compatibles avec la moxifloxacine 400 mg solution pour perfusion : eau pour préparations injectables, chlorure de sodium 0,9%, chlorure de sodium 1 M, glucose 5%/10%/40%, xylitol 20%, solution de Ringer, solution contenant du lactate de sodium (solution de Hartmann, solution de Ringer lactate).

La moxifloxacine solution pour perfusion ne doit pas être perfusée en même temps que d'autres médicaments.

Ne pas utiliser si des particules sont visibles dans la solution ou si la solution présente un trouble.

Si la solution est conservée à basse température, un précipité peut se former qui se redissout à température ambiante. Il est par conséquent recommandé de ne pas stocker la solution pour perfusion dans le réfrigérateur.

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE ET ÉTIQUETTE – FLACON VERRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avalox et noms associés (voir Annexe 1) 400 mg/250 ml solution pour perfusion
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Moxifloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon de 250 ml contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).
1ml contient 1.6 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique (ajustement du pH), de l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables.
Teneur en sodium : 34 mmol/250 ml

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de 250 ml de solution pour perfusion
Composant d'un multi-pack

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.
Perfuser à une vitesse constante sur 60 minutes
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Détruire toute solution non utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UN MULTIPACK – FLACON VERRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avalox et noms associés (voir Annexe 1) 400 mg/250 ml solution pour perfusion

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Moxifloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon de 250 ml contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).

1ml contient 1.6 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique (ajustement du pH), de l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables.

Teneur en sodium : 34 mmol/250 ml

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 flacons de 250 ml de solution pour perfusion

Multi-pack

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.

Perfuser à une vitesse constante sur 60 minutes.

Lire la notice avant utilisation.

Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Détruire toute solution non utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

SUREMBALLAGE ET POCHE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avalox et noms associés (voir Annexe 1) 400 mg/250 ml solution pour perfusion
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Moxifloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 poche de 250 ml contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).
1ml contient 1.6 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique (ajustement du pH), de l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables.
Teneur en sodium : 34 mmol/250 ml

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 poche de 250 ml de solution pour perfusion

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.
Perfuser à une vitesse constante sur 60 minutes.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Détruire toute solution non utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON POUR SUREMBALLAGE - POCHE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avalox et noms associés (voir Annexe 1) 400 mg/250 ml solution pour perfusion
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Moxifloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 poche de 250 ml contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).
1ml contient 1.6 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique (ajustement du pH), de l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables :
Teneur en sodium : 34 mmol/250 ml

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 poches de 250 ml de solution pour perfusion
12 poches de 250 ml de solution pour perfusion

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.
Perfuser à une vitesse constante sur 60 minutes.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Détruire toute solution non utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Avalox et noms associés (voir Annexe 1) 400 mg/250 ml solution pour perfusion

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Substance active : Moxifloxacin

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

[A compléter au niveau national]

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Avalox et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Avalox ?
3. Comment utiliser Avalox ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Avalox ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE AVALOX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Avalox contient de la moxifloxacin comme substance active qui appartient à la famille des antibiotiques appelés les fluoroquinolones. Avalox agit en tuant les bactéries responsables des infections, si ces bactéries sont sensibles à la moxifloxacin.

Avalox est indiqué chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons (pneumonie) contractées en dehors de l'hôpital
- infections de la peau et des tissus mous.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER AVALOX ?

Consultez votre médecin si vous ne savez pas si vous appartenez à l'un des groupes de patients décrits ci-dessous.

N'utilisez jamais AVALOX

- Si vous êtes allergique à la substance active, la moxifloxacin, à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones ou à l'un des composants contenus dans Avalox (voir rubrique 6 : *Informations supplémentaires*).
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- Si vous êtes un enfant ou un adolescent en période de croissance.
- Si vous avez déjà eu des problèmes de tendons survenus à la suite d'un traitement avec des quinolones (voir rubrique *Faites attention avec ...* et la rubrique 4. *Effets indésirables éventuels*).

- Si vous présentez certaines modifications anormales de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement du tracé électrique du cœur) d'origine congénitale ou dues à une maladie,
- Si vous avez un déséquilibre électrolytique, notamment un taux faible de potassium dans le sang (hypokaliémie) non corrigé par un traitement médical.
- Si vous avez un rythme cardiaque très lent (bradychardie).
- Si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque.
- Si vous avez eu des anomalies du rythme cardiaque (arythmies).
- Si vous prenez d'autres médicaments qui provoquent des anomalies de l'ECG (voir rubrique *Prise d'autres médicaments*).
- Si vous avez une maladie sévère du foie ou une augmentation de certaines enzymes du foie (transaminases) de plus de 5 fois la normale.

Faites attention avec Avalox

Avant d'utiliser Avalox pour la première fois

- Avalox peut temporairement modifier votre ECG, pouvant provoquer, dans de très rares cas, des troubles du rythme cardiaque mettant en jeu le pronostic vital. Si vous êtes une femme ou si vous êtes âgé(e) vous pouvez être plus sensible à des modifications de l'ECG. Si l'apport sanguin de votre cœur est insuffisant, consultez votre médecin avant qu'Avalox ne vous soit administré car il peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque.
- Si vous prenez actuellement un médicament pouvant provoquer une baisse du taux de potassium dans le sang, consultez votre médecin avant de recevoir Avalox car il peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque.
- Si vous présentez des palpitations ou des irrégularités du rythme cardiaque durant la période de traitement, Avalox doit être arrêté et vous devez informer votre médecin immédiatement.
- Si vous souffrez d'épilepsie ou d'une affection qui peut provoquer des convulsions, informez votre médecin avant de recevoir Avalox.
- Si vous souffrez de myasthénie, la prise d'Avalox pourrait aggraver les symptômes de votre maladie. Si vous pensez en être atteint(e), consultez immédiatement votre médecin.
- Si vous-même ou un membre de votre famille souffrez d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (maladie héréditaire rare), vous devez informer votre médecin, qui vous dira si vous pouvez utiliser Avalox.

Durant l'utilisation d'Avalox

- Le risque d'anomalies cardiaques peut augmenter avec la dose et la vitesse de perfusion dans vos veines.
- Avalox doit uniquement être administré par voie intraveineuse (dans les veines) et ne doit pas être administré dans les artères.
- Il existe un risque rare de réaction allergique subite et sévère (réaction ou choc anaphylactique), même après la première prise, se manifestant par : oppression thoracique, étourdissements, malaise ou évanouissements ou sensation de vertige en position debout. Si vous présentez ces symptômes, le traitement par Avalox solution pour perfusion doit être arrêté immédiatement.
- Avalox peut provoquer une rapide et sévère inflammation du foie qui peut aboutir à une insuffisance hépatique pouvant mettre la vie en jeu ((et dans certains cas être fatale), voir la rubrique 4. *Effets indésirables éventuels*). Consultez votre médecin avant de poursuivre le traitement si vous éprouvez soudainement une sensation de mal-être ou si vous remarquez un jaunissement du blanc des yeux, des urines foncées, des démangeaisons, une tendance au saignement, des troubles de la pensée ou des insomnies..
- Si une réaction cutanée ou des cloques et/ou une desquamation (décollement de la peau), et/ou des réactions affectant les muqueuses apparaissent (voir rubrique 4 *Effets indésirables éventuels*), contactez immédiatement votre médecin avant de poursuivre le traitement.

- Vous pouvez présenter une diarrhée pendant ou après le traitement avec des antibiotiques y compris avec Avalox. Si elle devient sévère ou persistante ou si vous remarquez du sang ou des mucosités dans vos selles, Avalox doit être arrêté immédiatement et vous devez consulter votre médecin. Dans ce cas, vous ne devez pas prendre de médicaments qui arrêtent ou ralentissent le transit intestinal.
- Si vous êtes âgé et atteint d'une insuffisance rénale, veillez à boire suffisamment car la déshydratation peut aggraver l'insuffisance rénale.
- Avalox peut occasionnellement provoquer une douleur et une inflammation des tendons, notamment si vous êtes âgé(e) ou si vous êtes actuellement traité(e) avec des corticoïdes. Aux premiers signes de douleur ou d'inflammation, Avalox doit être arrêté, vous devez mettre le(s) membre(s) atteint(s) au repos et consulter immédiatement votre médecin.
- En cas d'apparition de trouble de la vision ou de toute autre manifestation oculaire sous traitement, consultez immédiatement un ophtalmologiste.
- Les antibiotiques de la famille des quinolones peuvent rendre votre peau beaucoup plus sensible au soleil ou aux rayons ultra-violets (UV). Vous devez éviter une exposition prolongée au soleil ou à la lumière solaire intense et vous ne devez pas utiliser de cabine de bronzage ou d'autres types de lampes UV pendant que vous recevez Avalox.
- Il existe une expérience limitée sur l'utilisation séquentielle (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) d'Avalox dans le traitement des infections des poumons (pneumonies) acquises en dehors de l'hôpital.
- L'efficacité d'Avalox dans le traitement des brûlures sévères, des infections des tissus profonds, des ulcères majeurs purulents (abcès) et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite (infection osseuse) n'a pas été établie.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous prenez Avalox et d'autres médicaments qui ont un effet sur le cœur, il y a un risque accru de modification de votre rythme cardiaque. Aussi, Avalox ne doit pas être associé avec les médicaments suivants : médicaments qui appartiennent au groupe des antiarythmiques (Ex : quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), les neuroleptiques (Ex : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride), les antidépresseurs tricycliques, certains antimicrobiens (Ex : sparfloxacine, érythromycine intraveineuse, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine), certains antihistaminiques (Ex : terfénadine, astémizole, mizolastine) et d'autres médicaments (Ex : cisapride, vincamine intraveineuse, bépripil et diphémanil).

Si en même temps qu'Avalox vous prenez des médicaments qui peuvent abaisser le taux de potassium dans le sang ou qui peuvent ralentir le rythme cardiaque, une attention particulière est nécessaire car cela peut augmenter le risque de troubles graves du rythme cardiaque.

Si vous prenez actuellement des anticoagulants oraux (Ex : warfarine), il sera peut-être nécessaire que votre médecin contrôle vos paramètres de coagulation.

Aliments et boissons

L'effet d'Avalox n'est pas influencé par la prise de nourriture, y compris les produits laitiers.

Grossesse et allaitement

Avalox ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Avalox peut provoquer des étourdissements ou une sensation de vertiges ou des évanouissements de courte durée. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser une machine.

Informations importantes concernant certains composants d'Avalox

Ce médicament contient 787 mg (approximativement 34 mmol) de sodium par dose. Si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium, veuillez informer immédiatement votre médecin.

3. COMMENT UTILISER AVALOX?

Avalox vous sera toujours administré par un médecin ou un professionnel de santé.

La dose habituelle chez l'adulte est d'un flacon **poche** une fois par jour.

Avalox est destiné à une administration intraveineuse. Votre médecin doit veiller à ce que la perfusion se fasse à un débit constant sur 60 minutes.

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les personnes âgées, les personnes de faible poids corporel et les patients présentant des problèmes rénaux.

Le médecin décidera pendant combien de temps il conviendra d'utiliser Avalox. Dans certains cas, votre médecin peut débuter le traitement avec Avalox solution pour perfusion et le poursuivre avec Avalox comprimés.

La durée du traitement dépend du type d'infection et de votre réponse au traitement, mais les durées recommandées d'utilisation sont les suivantes:

- Infection des poumons (pneumonie) contractée en dehors de l'hôpital : 7-14 jours

La plupart des patients atteints de pneumonie ont bénéficié d'un traitement oral par Avalox comprimés dans les 4 jours.

- Infections de la peau et des tissus mous : 7-21 jours

Pour les patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous, la durée moyenne du traitement intraveineux a été d'environ 6 jours et la durée moyenne totale du traitement (perfusion suivie de comprimés) a été de 13 jours.

Il est important de respecter la durée du traitement même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et vous pouvez rechuter ou votre état peut s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

La dose et la durée de traitement recommandées ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 2. *Quelles sont les informations à connaître ..., Faites attention avec ...*).

Si vous avez utilisé plus d'Avalox que vous n'auriez dû

Si vous craignez d'avoir reçu trop d'Avalox, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Avalox

Si vous craignez qu'une dose d'Avalox ait été oubliée, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Avalox

Si l'utilisation de ce médicament est interrompue trop tôt, il se peut que votre infection ne soit pas totalement guérie. Consultez votre médecin si vous souhaitez arrêter le traitement avec Avalox solution pour perfusion ou Avalox comprimé avant la fin du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Avalox peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés pendant le traitement avec Avalox. La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes :

Très fréquent :	touche plus de 1 patient sur 10
Fréquent :	touche de 1 à 10 patients sur 100
Peu fréquent :	touche de 1 à 10 patients sur 1 000
Rare :	touche de 1 à 10 patients sur 10 000
Très rare :	touche moins de 1 patient sur 10 000
Fréquence indéterminée :	qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Infections

Fréquent :	Infections par des bactéries résistantes ou des champignons (infections orales et vaginales dues à <i>Candida</i>)
------------	---

Système sanguin et lymphatique

Peu fréquent :	Diminution du taux de globules rouges, diminution du taux de globules blancs, diminution de certains globules blancs (neutrophiles), diminution ou augmentation des cellules sanguines nécessaires à la coagulation (plaquettes), augmentation de certains globules blancs (éosinophiles), augmentation de la valeur d'un test de coagulation sanguine (INR)
Très rare :	Diminution de la valeur d'un test de coagulation sanguine (INR)

Réactions allergiques

Peu fréquent :	Réaction allergique
Rare :	Réaction allergique sévère généralisée d'apparition brusque dont choc anaphylactique pouvant menacer la vie dans de très rares cas (difficulté à respirer, chute de la tension artérielle, pouls rapide), œdème allergique (incluant un œdème des voies respiratoires pouvant menacer la vie)

Modifications des constantes biologiques

Peu fréquent :	Elévation des lipides dans le sang (graisses)
Rare :	Elévation de la glycémie (sucre dans le sang), élévation du taux d'acide urique dans le sang

Affections psychiatriques

Peu fréquent:	Anxiété, nervosité /agitation
Rare :	Instabilité émotionnelle, dépression (entraînant dans de rares cas des actes autodestructeurs), hallucinations
Très rare :	Sensation de détachement (« ne pas se sentir soi-même »), réaction psychotique (pouvant conduire à des actes autodestructeurs)

Système nerveux

Fréquents :	Maux de tête, étourdissements
Peu fréquent:	Sensation de fourmillements (piqûres d'aiguilles) et/ou d'engourdissement, modifications du goût (perte du goût dans de très rares cas), confusion et désorientation, troubles du sommeil (particulièrement insomnie), tremblements, sensation de vertiges (« tête qui tourne » ou chutes), somnolence
Rare :	Altération de la sensibilité cutanée, modifications de l'odorat (y compris perte d'odorat), rêves anormaux, troubles de l'équilibre et manque de coordination (dus aux étourdissements), convulsions, problèmes de concentration, troubles de la parole, perte de mémoire partielle ou totale
Très rare :	Augmentation de la sensibilité cutanée

Yeux

Peu fréquent :	Troubles visuels (y compris vision double ou floue)
----------------	---

Oreilles

Rare :	Sifflements ou bruits dans les oreilles
--------	---

Système cardiovasculaire

Fréquent:	Modification de l'activité électrique du cœur (ECG) chez les patients présentant une hypokaliémie (diminution du taux de potassium dans le sang)
Peu fréquent:	Modification de l'activité électrique du cœur (ECG), palpitations, rythme cardiaque rapide et irrégulier, anomalies sévères du rythme cardiaque, angine de poitrine, bouffées vasomotrices (rougeur du visage)
Rare :	Rythme cardiaque anormalement rapide, évanouissements, hypertension ou hypotension
Très rare :	Rythme cardiaque anormal, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes), arrêt cardiaque (voir rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître <i>avant de prendre Avalox</i>)

Système respiratoire

Peu fréquent :	Difficulté à respirer y compris asthme
----------------	--

Systèmes gastro-intestinal

Fréquent:	Nausées, vomissements, douleurs gastriques et abdominales, diarrhée
Peu fréquent:	Perte d'appétit, flatulences et constipation, indisposition gastrique (indigestion/brûlures d'estomac), inflammation de l'estomac, élévation d'une enzyme digestive spécifique dans le sang (amylase)
Rare :	Difficulté à avaler, inflammation de la bouche, diarrhée sévère contenant du sang et/ou des mucosités (colite due aux antibiotiques y compris les colites pseudomembraneuses) qui peut être associée dans de très rares cas à des complications pouvant menacer la vie

Foie

Fréquent :	Augmentation d'enzymes hépatiques spécifiques dans le sang (transaminases)
Peu fréquent:	Insuffisance hépatique (dont augmentation d'une enzyme hépatique spécifique dans le sang (LDH)), augmentation de la bilirubine dans le sang, élévation d'enzymes hépatiques spécifiques dans le sang (gamma-glutamyl transférase et/ou phosphatases alcalines)
Rare :	Ictère (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau), hépatite
Très rare :	Rapide et sévère inflammation du foie (hépatite fulminante) qui peut aboutir à une insuffisance hépatique sévère pouvant mettre la vie en jeu (et dans certains cas être fatale)

Peau

Peu fréquent :	Démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, peau sèche
Très rare :	Altérations de la peau et des muqueuses (vésicules douloureuses dans la bouche ou le nez ou sur le pénis ou dans le vagin), syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell pouvant menacer la vie

Système musculaire et articulaire

Peu fréquent:	Douleurs articulaires, douleurs musculaires
Rare :	Douleur et gonflement des tendons (tendinites), crampes musculaires, contraction anormale des muscles
Très rare :	Rupture d'un tendon, inflammation des articulations, rigidité musculaire, aggravation des symptômes de la myasthénie

Reins

Peu fréquent :	Déshydratation
Rare :	Troubles du fonctionnement du rein (avec élévation de certains résultats d'examen de laboratoire (créatinine et urée), insuffisance rénale

Effets indésirables généraux

Peu fréquent :	Sensation de mal-être (principalement faiblesse ou fatigue), douleurs notamment dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités, transpiration excessive
Rare :	Oedème (des mains, des pieds, des chevilles, des lèvres, de la bouche, de la gorge)

Site de perfusion

Fréquent :	Douleur ou inflammation au site d'injection
Peu fréquent :	Inflammation des veines

Les symptômes suivants se sont manifestés avec une fréquence plus élevée dans le groupe de patients traités par voie intraveineuse :

Fréquent :	Augmentation de la concentration d'une certaine enzyme hépatique dans le sang (gamma-glutamyl-transférase)
Peu fréquent:	Rythme cardiaque anormalement rapide, hypotension, oedème (des mains, des pieds, des chevilles, des lèvres, de la bouche, de la gorge), diarrhée sévère contenant du sang et/ou des mucosités (colite due aux antibiotiques) qui, dans de très rares cas, peut engendrer des complications et mettre en cause le pronostic vital, convulsions, hallucinations, troubles rénaux (y compris augmentation de certains résultats d'examen de laboratoire comme l'urée et la créatinine), insuffisance rénale.

D'autres effets indésirables pourraient très rarement se produire au cours d'un traitement avec Avalox dans la mesure où ils ont été observés avec d'autres médicaments de la famille des quinolones : perte de vision transitoire, élévation des taux sanguins de sodium, élévation des taux sanguins de calcium, destruction accélérée des globules rouges, réactions musculaires avec altération des cellules musculaires, augmentation de la sensibilité au soleil ou aux U.V.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant grave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien immédiatement avant de recevoir une nouvelle dose.

5. COMMENT CONSERVER AVALOX ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Avalox après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du flacon poche et sur le carton.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

Ce produit est un produit à usage unique. Toute solution non utilisée doit être détruite.

Lors d'un stockage à basse température, un précipité peut se former qui se redissout à température ambiante.

Ne pas utiliser si des particules sont visibles dans la solution ou si la solution présente un trouble.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Avalox

- La substance active est la moxifloxacin. Chaque flacon poche contient 400 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate. 1 ml contient 1.6 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique (ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Avalox et contenu de l'emballage extérieur

Avalox est une solution pour perfusion limpide, de couleur jaune.

Avalox est conditionné dans des boîtes en carton contenant un flacon en verre de 250 ml avec un bouchon en caoutchouc. Conditionnements en boîtes de 1 et 5 flacons.

Avalox est conditionné dans des boîtes en carton contenant des poches en polyoléfine de 250 ml munies d'un embout en polypropylène et scellées dans un suremballage en aluminium. Conditionnements en boîtes de 5 et 12 poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche:	Avelox
Belgique:	Avelox
Chypre:	Avelox
République tchèque :	Avelox
Danemark:	Avelox

Estonie:	Avelox
Finlande:	Avelox
France:	Izilox
Allemagne:	Avalox
Grèce:	Avelox
Hongrie:	Avelox
Irlande:	Avelox
Italie:	Avalox
Lettonie :	Avelox
Lithuanie:	Avelox
Luxembourg:	Avelox
Malte:	Avalox
Pays-Bas:	Avelox
Pologne:	Avelox
Portugal:	Avelox
Slovaquie :	Avelox
Slovénie:	Avelox
Espagne:	Muzolil
Suède:	Avelox
Royaume-Uni :	Avelox

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Avalox peut être administré par une tubulure en T avec les solutions suivantes :
eau pour préparations injectables, chlorure de sodium 0,9%, chlorure de sodium 1 M, glucose
5%/10%/40%, xylitol 20%, solution de Ringer, solution contenant du lactate de sodium (solution de
Hartmann, solution de Ringer lactate).

La moxifloxacine solution pour perfusion ne doit pas être perfusée concomitamment avec d'autres
médicaments.

Les solutions suivantes ne sont pas compatibles avec Avalox :

Solutions de chlorure de sodium 10% et 20%

Solutions de bicarbonate de sodium 4,2% et 8,4%.