

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr SANDOZ MOXIFLOXACIN

Solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin

0,5 % p/v de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacin)

Stérile

Antibactérien (ophtalmique)

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision:
le 30 novembre 2015

Contrôle : 189653

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}SANDOZ MOXIFLOXACIN

Solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La moxifloxacin est une fluoroquinolone synthétique antibactérienne, active *in vitro* contre une large gamme de pathogènes oculaires Gram-positifs et Gram-négatifs, de micro-organismes atypiques et d'anaérobies.

L'action antibactérienne de la moxifloxacin résulte de l'inhibition de la topoisomérase II (ADN-gyrase) et de la topoisomérase IV. L'ADN-gyrase est une enzyme essentielle qui intervient dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme qui joue un rôle clé dans la partition de l'ADN chromosomique lors de la division des cellules bactériennes (voir MICROBIOLOGIE).

Pharmacocinétique / pharmacodynamie : Après l'administration topique de la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin, la moxifloxacin passe dans la circulation générale. On a mesuré la concentration de moxifloxacin dans le plasma chez 21 sujets adultes (hommes et femmes) recevant aux 8 heures une dose topique bilatérale de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin, pour un total de 13 doses. Les C_{max} et ASC moyennes en régime stationnaire étaient de 2,7 ng/mL et de 41,9 ng·h/mL, respectivement. Ces paramètres d'exposition générale étaient au minimum 1600 et 1000 fois plus faibles que les C_{max} et ASC moyennes mesurées après des doses orales thérapeutiques de 400 mg de moxifloxacin. La demi-vie de la moxifloxacin dans le plasma était estimée à 13 heures. La moxifloxacin est largement distribuée dans l'organisme et est excrétée inchangée dans les fèces ou dans l'urine ou sous la forme de glycuconjugés ou de sulfoconjugés.

On a étudié la concentration dans le film lacrymal chez 31 volontaires adultes en bonne santé (hommes et femmes), auxquels on a administré aux 8 heures 1 goutte de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin dans les deux yeux, pour un total de 10 doses. Les concentrations moyennes dans les larmes 5 minutes après la première et la dernière dose topique étaient de 46,0 mcg/mL et 55,2 mcg/mL, respectivement. Ensuite, la concentration diminuait rapidement de façon biphasique, la moyenne se plaçant entre 1 et 4 mcg/mL durant la période de prélèvement de 1 à 8 heures. Les jours 2 à 4, la concentration moyenne dans les larmes le matin, avant la première dose, dépassait 4 mcg/mL. Les études menées chez l'animal indiquent une pénétration dans la conjonctive et les tissus oculaires, avec fixation

prolongée à la mélanine.

INDICATIONS ET UTILISATIONS

La solution ophtalmique Sandoz Moxifloxacin (chlorhydrate de moxifloxacin) est indiquée pour le traitement de la conjonctivite bactérienne causée par des souches sensibles des organismes suivants chez les patients à partir de 1 an :

Aérobies Gram-positifs

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus groupe *viridans*

Aérobies Gram-négatifs

Espèces *Acinetobacter*

Haemophilus influenzae

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin est contre indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la moxifloxacin, à d'autres quinolones ou à tout composant du médicament (voir INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES).

MISES EN GARDE

Utilisation oculaire uniquement.

La solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin n'est pas destinée à l'injection dans l'oeil.

La solution Sandoz Moxifloxacin ne devrait pas être injectée sous la conjonctive ni ne devrait être introduite directement dans la chambre antérieure de l'oeil.

On a signalé, chez des patients recevant des quinolones par voie générale, des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves, occasionnellement fatales, parfois après la première dose. Certaines réactions s'accompagnaient d'un collapsus cardio-vasculaire, d'une perte de conscience, d'un oedème angioneurotique (y compris oedème laryngé, pharyngé ou facial), l'obstruction des voies aériennes, une dyspnée, de l'urticaire et des démangeaisons. S'il se produit une réaction allergique à la moxifloxacin, arrêter le médicament. Les réactions d'hypersensibilité aiguës graves peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Il faut administrer de l'oxygène et maintenir la perméabilité des voies aériennes selon les indications

cliniques.

Des réactions graves, parfois mortelles, certaines dues à l'hypersensibilité, d'autres à une étiologie incertaine, ont été signalées avec tous les antibiotiques oraux. Ces réactions, qui peuvent être intenses, se produisent en général après l'administration de plusieurs doses. Les manifestations cliniques comprennent un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, éruption cutanée ou réactions dermatologiques intenses (p. ex., nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie inflammatoire allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie, y compris anémie hémolytique et anémie aplastique, thrombocytopénie, y compris purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie ou autres anomalies hématologiques.

PRÉCAUTIONS

Générales : Comme pour d'autres anti-infectieux, l'utilisation prolongée peut se traduire par une prolifération de micro-organismes non sensibles, en particulier de champignons. En cas de surinfection, arrêter l'utilisation et commencer un traitement de remplacement. Chaque fois que le jugement clinique l'indique, procéder à un examen oculaire sous grossissement, par exemple avec la lampe à fente, et, si cela est approprié, à une coloration par la fluorescéine.

En général, il faut avertir les patients qui présentent des signes et symptômes de conjonctivite bactérienne qu'ils ne doivent pas porter de lentilles cornéennes.

Il peut se produire une inflammation et une rupture de tendons lors d'un traitement général par la fluoroquinolone avec la moxifloxacin, en particulier chez les patients âgés et chez ceux traités en même temps par des corticostéroïdes. Il convient d'arrêter le traitement par la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin au premier signe d'inflammation des tendons.

Il n'y a eu aucune étude concernant les effets de l'administration oculaire de la solution ophtalmique chlorhydrate de moxifloxacin sur la fertilité.

L'administration de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin peut brouiller momentanément la vue ou causer d'autres troubles visuels momentanés qui peuvent réduire la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Si la vue du patient devient floue à l'instillation du médicament, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Renseignements destinés aux patients : Éviter de contaminer l'extrémité du compte-gouttes par contact avec les yeux, les doigts ou d'autres sources de contamination.

On a associé des réactions d'hypersensibilité aux quinolones administrées par voie générale, même après une seule dose. Le patient doit arrêter immédiatement le médicament et contacter son médecin au premier signe d'éruption cutanée ou de réaction d'allergie.

La solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin n'a fait l'objet d'aucune étude pour déterminer le potentiel de production d'arthropathie chez l'animal. On a montré que la moxifloxacin et d'autres membres de la classe des quinolones causaient une arthropathie chez les chiens Beagle immatures après administrés par voie orale (voir TOXICOLOGIE).

Interactions médicamenteuses : Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin. La moxifloxacin peut avoir un effet chélateur sur les ions polyvalents tels Mg^{++} , Al^{+++} , Fe^{++} et Zn^{++} . Les renseignements dont on dispose sur l'utilisation concomitante de la solution Sandoz Moxifloxacin et d'autres produits ophtalmiques sont limités.

Après administration orale, on n'a observé avec la moxifloxacin aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique avec la théophylline, la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux ou la glyburide. On a montré que la théophylline, la digoxine, le probénécide et la ranitidine ne modifiaient pas la pharmacocinétique de la moxifloxacin. Selon les études *in vitro*, la moxifloxacin n'inhibe pas les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP1A2, ce qui indique qu'elle est peu susceptible d'altérer la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces isoenzymes du cytochrome P450.

Femmes enceintes : Étant donnée l'absence d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte, la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin ne devrait être utilisée durant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque pour le fœtus.

La solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin n'a fait l'objet d'aucune étude chez des femelles gravides. Les études de la moxifloxacin administrée par les voies orale et intraveineuse à des femelles gravides indiquent que la moxifloxacin n'est pas tératogène. On a observé chez le rat et le lapin une diminution du poids fœtal à la naissance et un léger retard dans le développement du squelette fœtal après l'administration orale et intraveineuse, respectivement, de moxifloxacin. On a observé chez le singe une incidence accrue de fœtus de petite taille à la suite de l'administration orale de moxifloxacin (voir TOXICOLOGIE). Après avoir administré par voie orale de la moxifloxacin radiomarquée au ^{14}C à des rates gravides, on a constaté que le carbone radioactif passait dans le placenta et était modérément absorbé par le fœtus. Le rapport de l'ASC (0 à 24 h) du plasma fœtal à l'ASC du plasma maternel était de 0,656.

Comme d'autres membres de la classe des quinolones, la moxifloxacin a causé une arthropathie chez des chiens Beagle immatures après administration orale. On ignore quelle peut être l'importance de ces observations pour l'humain (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : La moxifloxacin est excrétée dans le lait des rates après administration orale et intraveineuse. Une mère qui allaite son enfant tout en utilisant la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin expose l'enfant à un risque d'effets inconnus de la moxifloxacin. Elle doit donc décider d'arrêter d'allaiter l'enfant ou d'arrêter la solution Sandoz Moxifloxacin, compte tenu de l'importance du traitement pour elle et du risque pour l'enfant (voir TOXICOLOGIE).

Utilisation en pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin ne sont pas établies chez les patients de moins de 1 an.

On n'a pas évalué l'effet de la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin sur les articulations portantes. On a montré que l'administration orale de certaines quinolones, dont la moxifloxacin, causait une arthropathie chez les animaux immatures (voir TOXICOLOGIE).

Utilisation en gériatrie : On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors d'études cliniques portant sur 1068 sujets / patients, la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin était administrée 2 fois par jour pendant 3 jours, 3 fois par jour pendant 4 à 14 jours et 8 fois par jour pendant 14 jours. Durant le traitement par la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin, 6,6 % des sujets / patients (71/1068) ont eu des réactions indésirables reliées au traitement, dont 2 seulement (0,2 %) ont arrêté leur participation à l'étude. On n'a signalé aucune réaction indésirable grave, ophtalmique ou générale, reliée à la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin.

Réactions indésirables durant les études cliniques

Les réactions indésirables reliées au traitement le plus souvent signalées étaient les suivantes : irritation oculaire momentanée (3,9 %) (sensations de brûlure et/ou de piquûre) et prurit oculaire (1,1 %).

Les réactions indésirables reliées au traitement d'incidence comprise entre 0,1 % et moins de 1,0 % étaient les suivantes :

Troubles oculaires : hyperémie oculaire, kératoconjonctivite sèche, sensation anormale dans l'oeil, gêne oculaire, défaut de l'épithélium cornéen, conjonctivite, hémorragie conjonctivale, baisse de l'acuité visuelle, oedème des paupières, douleur oculaire.

Troubles généraux et au point d'administration : sensation de corps étranger.

Investigations : coloration de la cornée, augmentation de l'alanine aminotransférase.

Troubles du système nerveux : dysgueusie, maux de tête.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur au niveau du pharyngo-larynx.

Réactions indésirables post-commercialisation

Voici des réactions indésirables, identifiées dans des rapports spontanés et lors d'études cliniques ultérieures :

Troubles hématologiques et lymphatiques : diminution de l'hémoglobine.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles oculaires : cellules dans la chambre antérieure, asthénopie, blépharite, oedème de la conjonctive, dépôts cornéens, trouble de la cornée, infiltrats cornéens, yeux secs, endophtalmite, érythème de la paupière, écoulement oculaire, irritation et gonflement

oculaire, kératite, production accrue de larmes, photophobie, kératite ponctuée, kératite ulcéreuse, vision floue, réduction de l'acuité visuelle.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (sans autre précision).

Troubles du système nerveux : étourdissements, paresthésie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, gêne nasale.

Troubles cutanés et sous cutanés : érythème, prurit, éruption cutanée, urticaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose d'aucun renseignement de surdosage de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin chez l'humain. Un surdosage topique de solution Sandoz Moxifloxacin peut-être résolu par rinçage des yeux à l'eau tiède.

Lors d'une étude d'administration orale (par gavage) chez le singe, des doses de chlorhydrate de moxifloxacin atteignant 15 mg/kg/jour n'ont produit aucune toxicité. De telles doses sont 10 fois plus fortes (au minimum) que l'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon de 3 mL de solution Sandoz Moxifloxacin par un enfant de 10 kg.

On ne s'attend à aucun effet toxique en cas de surdosage oculaire ou d'ingestion accidentelle du contenu d'une bouteille.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

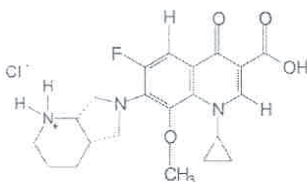
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée pour les patients à partir de 1 an est de 1 goutte dans l'oeil, ou dans les deux yeux si les deux yeux sont infectés, 3 fois par jour, pendant 7 jours.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

- Substance active :** Chlorhydrate de moxifloxacin
- Nom commun :** Chlorhydrate de moxifloxacin
- Nom chimique :** Monochlorhydrate, acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolol [3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinoléine carboxylique. La moxifloxacin diffère des autres quinolones par la fonction méthoxy en position 8 et par le groupe diazabicyclononyl configuré *S,S* à la position 7.

Formule structurale :



Formule moléculaire : C₂₁H₂₄FN₃O₄•HCl

Poids moléculaire : 437,9

Description : Le chlorhydrate de moxifloxacin est une poudre cristalline jaune pâle à jaune. La moxifloxacin diffère des autres quinolones du fait qu'elle présente une fonction méthoxy à la position 8 et un groupe diazabicyclononyl configuré *S,S* à la position 7.

Composition : Chaque mL de solution ophtalmique Sandoz Moxifloxacin (chlorhydrate de moxifloxacin) renferme 5,45 mg de chlorhydrate de moxifloxacin, équivalent à 5 mg de moxifloxacin base. **Contenu : substance active :** moxifloxacin 0,5 % (5000 mcg/mL); **agent de conservation :** aucun. Le produit se conserve seul. **Substances inactives :** chlorure de sodium, acide borique et eau purifiée. Peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

La solution Sandoz Moxifloxacin est isotonique et formulée à pH 6,8, avec une osmolalité de 290 mOsm/kg environ.

Stabilité et recommandations d'entreposage : Entreposer à température comprise entre 4° C et 25° C. Jeter le flacon 28 jours après l'ouverture.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

La solution ophtalmique Sandoz Moxifloxacin (chlorhydrate de moxifloxacin) 0,5 % est

conditionnée dans le système DROP-TAINER^{MD}, qui comporte un flacon de 3 mL de solution ophtalmique stérile, une bouteille compte-gouttes en polyéthylène naturel de faible densité et un capuchon blanc en polypropylène. L'inviolabilité est assurée par un manchon serré autour du col et du capuchon du flacon.

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS -
SOLUTION OPHTALMIQUE SANDOZ MOXIFLOXACIN
(CHLORHYDRATE DE MOXIFLOXACINE)**

Solution Sandoz Moxifloxacin à 0,5 %
Chlorhydrate de moxifloxacin
Pour le traitement des infections oculaires.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre ou à utiliser ce médicament.

- Lisez attentivement ce dépliant, qui contient des renseignements importants pour vous.
- Si vous avez d'autres questions, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou au pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement. N'en donnez à personne d'autre. Il pourrait être nocif pour une autre personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.
- Conservez soigneusement ces renseignements. Vous pourriez en avoir besoin ultérieurement.

LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ET LES AUTRES MÉDICAMENTS

Signalez à votre médecin ou au pharmacien tout autre médicament que vous prenez (ou que vous avez pris récemment). N'oubliez pas de mentionner les médicaments en vente libre, achetés sans ordonnance.

N'utilisez aucun autre produit ophtalmique avec la solution Sandoz Moxifloxacin, à moins que votre médecin ne vous le prescrive.

La prise concomitante de Sandoz Moxifloxacin et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter le risque de développement d'une douleur et/ou d'une inflammation dans les tendons.

QUEL EST CE MÉDICAMENT QU'ON M'A PRESCRIT?

La solution Sandoz Moxifloxacin contient un antibiotique fluoroquinolone, la moxifloxacin. La solution Sandoz Moxifloxacin est un médicament oculaire en gouttes pour traiter la conjonctivite bactérienne (appelée aussi parfois « oeil rose »), une infection du blanc de l'œil, et agit en tuant les bactéries causant l'infection.

QUE CONTIENT LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ET COMMENT SE PRÉSENTE-T-ELLE?

La solution ophtalmique Sandoz Moxifloxacin contient 0,5 % de moxifloxacin (sous forme de base), du chlorure de sodium, de l'acide borique et de l'eau purifiée. De très petites quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutées pour ajuster le pH (degré d'acidité) à un niveau normal.

La solution Sandoz Moxifloxacin est fournie en bouteilles ovales en plastique contenant 3 mL de solution Sandoz Moxifloxacin. La solution Sandoz Moxifloxacin est une solution claire jaune verdâtre.

QUAND DEVRAIS-JE ÉVITER D'UTILISER LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ?

Si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à la moxifloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des ingrédients détaillés à la section « QUE CONTIENT LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ET COMMENT SE PRÉSENTE-T-ELLE? ». N'utilisez pas la solution Sandoz Moxifloxacine plus longtemps que ne vous l'a prescrit votre médecin. Si l'infection s'aggrave, communiquez le plus tôt possible avec votre médecin.

LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT IMPOSENT-ILS DES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES?

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous allaitez un enfant, consultez votre médecin ou le pharmacien avant d'utiliser la solution Sandoz Moxifloxacine.

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS SPÉCIALES À PRENDRE POUR LES ENFANTS?

La solution Sandoz Moxifloxacine peut être utilisée chez les enfants à partir de 1 an. Le dosage est le même pour les enfants et pour les adultes et est détaillé à la section « Comment utiliser la solution Sandoz Moxifloxacine »

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS À PRENDRE POUR LES PATIENTS DE 65 ANS ET PLUS?

La solution Sandoz Moxifloxacine peut être utilisée en toute sécurité par les patients de plus de 65 ans. Toutefois, les patients âgés peuvent être exposés à un risque accru de développement d'une douleur ou d'un gonflement dans les tendons.

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES EN CAS DE PROBLÈMES RÉNAUX OU HÉPATIQUES?

La solution Sandoz Moxifloxacine peut être utilisée en toute sécurité par les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques.

PEUT-ON CONDUIRE PENDANT QU'ON UTILISE LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ?

Si votre vision devient floue momentanément ou si vous notez une gêne temporaire quand vous instillez la solution Sandoz Moxifloxacine, attendez que ces symptômes aient disparu avant de prendre le volant ou d'opérer une machine.

PEUT-ON PORTER DES LENTILLES CORNÉENNES PENDANT QU'ON UTILISE LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ?

Vous ne devriez pas porter de lentilles cornéennes si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection oculaire.

COMMENT UTILISER LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ?

La posologie normale est de 1 goutte dans l'œil (les yeux) affecté(s), trois fois par jour (le matin, l'après-midi et le soir), à moins que votre médecin ne vous ait donné d'autres instructions. N'instillez la solution Sandoz Moxifloxacine dans les deux yeux que si votre médecin vous l'a prescrit. Utilisez la solution Sandoz Moxifloxacine pendant 7 jours ou aussi

longtemps que vous l'a prescrit votre médecin.

Si vous avez oublié d'administrer le médicament, faites-le le plus tôt possible et continuez les administrations régulières. Si la goutte tombe à côté de l'oeil, essayez de nouveau.

Pour tenir propre l'extrémité du compte-gouttes et la solution, veillez à ce que le compte-gouttes ne touche, ni l'oeil, ni la paupière, ni aucune autre surface. Refermez hermétiquement le flacon après l'utilisation.

Prenez le flacon de solution Sandoz Moxifloxacin et placez-vous devant un miroir.

Lavez-vous les mains.

Débouchez le flacon en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes. Saisissez le flacon entre le pouce et d'autres doigts, compte-gouttes vers le bas.

Penchez la tête en arrière. Abaissez la paupière avec un doigt (propre), de manière à former une pochette entre la paupière et l'oeil. C'est là que doit tomber la goutte.

Approchez l'extrémité du compte-gouttes de l'oeil. Aidez-vous du miroir au besoin.

Veillez à ce que l'extrémité du compte-gouttes ne touche, ni l'oeil, ni la paupière, ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer le produit.

Pressez doucement le flacon pour faire tomber une goutte de solution Sandoz Moxifloxacin.

Si vous devez traiter les deux yeux, procédez de la même manière pour l'autre oeil.

La solution Sandoz Moxifloxacin ne doit être utilisée qu'en gouttes oculaires.

QUE DOIS-JE FAIRE SI J'AI INSTILLÉ UNE QUANTITÉ EXCESSIVE DE SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ?

Si vous avez instillé trop de solution dans un oeil, enlevez toute la solution avec de l'eau tiède. Ne remettez pas de médicament pour le moment; attendez l'administration normale suivante.

En cas d'ingestion ou d'injection accidentelle de la solution Sandoz Moxifloxacin, consultez votre médecin ou le pharmacien.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES DE LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN?

La solution Sandoz Moxifloxacin a des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets sont parfois désagréables, mais la plupart disparaissent dans peu de temps. Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets ne soient sérieux. Si les effets secondaires vous préoccupent, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.

Pendant que vous utilisez la solution Sandoz Moxifloxacin, vous pouvez noter certaines des réactions oculaires suivantes (ou toutes ces réactions) : légère sensation de brûlure ou de

piqûre momentanée, démangeaison, rougeur, sécheresse, sensation de pression, inconfort, ulcère de la cornée, irritation ou altération de la cornée, rupture de vaisseaux sanguins dans la partie blanche de l'oeil, oedème de l'oeil ou des paupières, vision brouillée, baisse momentanée de la vision, douleur, inflammation de la surface oculaire ou des paupières, fatigue des yeux, rougeur des paupières, larmoiement, sensibilité à la lumière, écoulement de l'œil ou autres irritations oculaires.

Vous pouvez également avoir des réactions dans d'autres régions du corps, en particulier : altération du goût, goût amer ou désagréable dans la bouche, maux de tête, irritation et inflammation de la gorge, changement des enzymes hépatiques, réaction allergique, rougeur cutanée ou prurit, éruption cutanée ou urticaire, après l'administration des gouttes, sensation cutanée anormale, vomissements, sensation désagréable dans le nez, étourdissement, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou nausées.

Certains patients peuvent présenter d'autres effets secondaires non listés ci-dessus.

Si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans ce document, arrêtez l'administration de la solution Sandoz Moxifloxacin et appelez immédiatement votre médecin ou le pharmacien; conformez-vous à leurs instructions.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les canadiens signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

PENDANT COMBIEN DE TEMPS PEUT-ON CONSERVER LA SOLUTION SANDOZ MOXIFLOXACIN ?

Rangez les gouttes dans un endroit sécuritaire, hors de la portée et de la vue des enfants.

Entreposez le produit entre 4° C et 25° C.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration (indiquée par « EXP » sur le flacon et sur la boîte). Jetez le flacon 28 jours après l'avoir ouvert.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

Communiquez avec votre médecin ou avec le pharmacien.

FABRICANT

Sandoz Canada Inc.

145 Jules-Léger

Boucherville, QC, Canada

J4B 7K8

MICROBIOLOGIE

La moxifloxacine est active *in vitro* contre une grande variété de micro-organismes Gram-positifs et Gram-négatifs.

L'activité antibactérienne de la moxifloxacine est due à l'inhibition de la topoisomérase II (ADN-gyrase) et de la topoisomérase IV. L'ADN-gyrase est une enzyme essentielle qui intervient dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme connue pour son rôle clé dans la partition de l'ADN chromosomique durant la division cellulaire des bactéries. La présence de la volumineuse bicycloamine en substitution à la position C-7 bloque l'efflux actif de l'antibactérien par la cellule, un mécanisme proposé pour expliquer la résistance aux fluoroquinolones.

Les concentrations de moxifloxacine égales à deux fois la CMI sont bactéricides pour la plupart des souches de *Staphylococcus aureus*, de *Streptococcus pneumoniae* et d'*Haemophilus influenzae*. Les concentrations dépassant nettement le double de la CMI se sont montrées bactéricides pour les souches d'*Escherichia coli*, tandis que celles supérieures à dix fois la CMI sont bactéricides pour *Streptococcus pyogenes*.

Résistance : Le mécanisme de résistance aux quinolones, dont la moxifloxacine, est différent de celui des macrolides, des aminoglycosides, des tétracyclines ou des β -lactamines. De ce fait, la moxifloxacine peut être active contre les pathogènes résistants à ces antibiotiques, lesquels peuvent être actifs contre les pathogènes résistants à la moxifloxacine. Il n'y a pas de résistance croisée entre la moxifloxacine et ces classes d'antibiotiques. On a observé une résistance croisée entre la moxifloxacine administrée par voie générale et certaines autres quinolones.

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine apparaît lentement, à la suite de mutations successives de plusieurs gènes, et se produit *in vitro* avec une fréquence générale comprise entre moins de 1×10^{-11} et $1,8 \times 10^{-9}$ dans une souche de *Staphylococcus aureus* et dans une souche de *Streptococcus pneumoniae*.

On a montré que la moxifloxacine était active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants (voir tableau 1), tant *in vitro* que dans les infections cliniques aux États-Unis et en Inde, comme le décrit la section INDICATIONS ET UTILISATIONS:

Tableau 1 : Activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques

Pathogènes	N	Intervalle de CMI (mcg/mL)	CMI ₅₀ (mcg/mL)	CMI ₉₀ (mcg/mL)
Aérobies Gram-positifs				
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	≤ 0,016 - 2,0	0,06	1,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	119	≤ 0,016 - 2,0	0,06	0,25
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	22	0,03 - 2,0	0,13	1,0
<i>Staphylococcus hominis</i>	11	0,06 - 1,0	0,06	0,13
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	42	0,03 - 0,25	0,13	0,25
<i>Streptococcus</i> , groupe <i>viridans</i>	22	0,06 - 2,0	0,25	0,25

Pathogènes	N	Intervalle de CMI (mcg/mL)	CMI ₅₀ (mcg/mL)	CMI ₉₀ (mcg/mL)
Aérobies Gram-négatifs				
Espèces <i>Acinetobacter</i>	15	≤ 0,016 - 0,25	0,03	0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	68	≤ 0,016 - 0,25	0,06	0,13

On dispose aussi des données *in vitro* suivantes (tableau 2), mais on ignore quelle peut être leur signification clinique quant aux infections ophtalmiques. L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin utilisée dans le traitement des infections ophtalmiques dues à ces micro-organismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études adéquates et bien contrôlées. Les micro-organismes suivants sont considérés comme sensibles lorsque l'évaluation se base sur les « points critiques » généraux. Mais on n'a établi aucune corrélation entre les « points critiques » généraux *in vitro* et l'efficacité ophtalmique. La liste des micro-organismes (tableau 2) n'est fournie qu'à titre de guide pour aider à évaluer le traitement potentiel des infections de la conjonctive. *In vitro*, la moxifloxacin atteint une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure ou égale à 2 mcg/mL (sensibilité au « point critique » général) contre la plupart (au moins 90 %) des souches d'isolats oculaires suivantes:

Tableau 2 : Sensibilité des isolats de conjonctivite bactérienne à la moxifloxacin

Espèces bactériennes	N	Intervalle de CMI (mcg/mL)	CMI ₅₀ (mcg/mL)	CMI ₉₀ (mcg/mL)
Aérobies Gram-positifs				
<i>Bacillus cereus</i>	15	0,032 - 0,25	0,13	0,13
Espèces <i>Corynebacterium</i>	35	0,016 - 16	0,25	2,0
Espèces <i>Kocuria</i>	11	0,25 - 0,50	0,25	0,50
<i>Micrococcus luteus</i>	35	0,03 - 1,0	0,5	1,0
<i>Staphylococcus capitis</i>	68	0,03 - 1,0	0,13	0,25
<i>Staphylococcus caprae</i>	13	0,06 - 0,13	0,06	0,13
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	36	0,06 - 1,0	0,13	0,25
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	15	0,06 - 1,0	0,13	0,25
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	18	0,13 - 0,25	0,13	0,25
<i>Staphylococcus warneri</i>	10	0,06 - 0,13	0,13	0,13
<i>Streptococcus mitis</i>	76	0,06 - 0,25	0,13	0,25
<i>Streptococcus oralis</i>	10	0,13 - 0,25	0,13	0,25
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	18	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Aérobies Gram-négatifs				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	0,03 - 0,50	0,13	0,25
<i>Acinetobacter junii</i>	27	0,03 - 8,0	0,06	0,13
<i>Acinetobacter schindleri</i>	10	0,03 - 0,06	0,03	0,06
<i>Acinetobacter ursingii</i>	10	0,06 - 1,0	0,25	0,50
<i>Citrobacter koseri</i>	12	0,016 - 0,25	0,03	0,13
<i>Enterobacter hormaechei</i>	13	0,06 - 8,0	0,13	0,5
<i>Escherichia coli</i>	21	0,03 - 32	0,06	1,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	0,06 - 2,0	0,13	0,5
<i>Moraxella osloensis</i>	13	0,03 - 0,25	0,06	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	25	0,06 - 0,13	0,06	0,13
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	67	0,03 - 2,0	0,25	0,50
<i>Serratia marcescens</i>	20	0,25 - 2,0	0,5	1,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	0,25 - 2,0	0,5	2,0

Tests de sensibilité : Il n'y a actuellement aucune norme approuvée par la NCCLS pour l'évaluation de la sensibilité *in vitro* des isolats de conjonctive aux antibiotiques topiques, y compris la moxifloxacin. Les tests standardisés de sensibilité générale ne sont possiblement pas appropriés pour prévoir l'efficacité clinique dans le traitement de la conjonctivite.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique chez l'animal

On a déterminé les concentrations de moxifloxacin dans les tissus oculaires chez le lapin pigmenté après l'administration topique bilatérale d'une dose unique de 30 mcL d'une solution ophtalmique à 0,3 % de moxifloxacin (n = 3 lapins échantillonnés à chaque point). Les concentrations maximums moyennes (C_{max}) dans la cornée et dans l'humeur aqueuse étaient de $12,5 \pm 3,8$ mcg/g et de $1,78 \pm 0,39$ mcg/mL, respectivement; elles étaient atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Dans l'iris-corps ciliaire, la C_{max} de moxifloxacin était de $10,4 \pm 5,6$ mcg/g à 1 heure, baissant lentement par rapport à celle des autres tissus, du fait probablement de la fixation à la mélanine (caractéristique des fluoroquinolones). L'accumulation de moxifloxacin dans les tissus oculaires après plusieurs doses n'a fait l'objet d'aucune étude. La concentration maximum dans le plasma était faible (0,01 mcg/mL environ) et diminuait rapidement.

On a aussi étudié la distribution de la moxifloxacin radiomarquée chez le lapin pigmenté après l'administration unilatérale d'une dose unique de 30 mcL d'une solution à 0,3 % de moxifloxacin marquée au ^{14}C (n = 4 lapins échantillonnés à chaque point). Les valeurs moyennes de la C_{max} dans la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse et l'iris-corps ciliaire étaient respectivement, $10,6 \pm 2,8$ mcg/g, $2,54 \pm 0,40$ mcg/g, $1,36 \pm 0,33$ mcg/mL et $7,54 \pm 3,34$ mcg/g. Le tableau 3 résume les concentrations maximums et les demi-vies dans les tissus oculaires.

Tableau 3 : Concentrations maximums et demi-vies de la moxifloxacin radiomarquée dans les tissus oculaires de lapin pigmentés

Tissu	C_{max} (mcg équivalents/g) \pm É.-T.	$t_{1/2}$ (heures)
Cornée	$10,6 \pm 2,8$	92
Conjonctive	$2,54 \pm 0,40$	43
Humeur aqueuse	$1,36 \pm 0,33$	5,6
Iris-corps ciliaire	$7,54 \pm 3,34$	649
Cristallin	$0,08 \pm 0,06$	37
Sclérotique antérieure	$2,86 \pm 1,01$	1 080
Sclérotique postérieure	$0,09 \pm 0,03$	92
Choroïde	$0,441 \pm 0,178$	872
Rétine	$0,066 \pm 0,016$	48

On a mesuré la concentration de moxifloxacin dans le film lacrymal chez le lapin pigmenté (n = 3) après l'administration unilatérale d'une dose unique de 30 mcL d'une solution ophtalmique à 0,3 % de moxifloxacin. La concentration moyenne de moxifloxacin était de 366 ± 214 mcg/mL au premier point d'échantillonnage, 1 minute après l'administration. Elle

diminuait ensuite rapidement, pour n'être plus que de 20 mcg/mL environ 5 minutes après l'administration. La concentration dans le film lacrymal était de $1,73 \pm 1,50$ mcg/mL 6 heures après l'administration. Le tableau 4 résume les données de concentration dans les larmes.

Tableau 4 : Concentration de moxifloxacin dans les larmes après l'administration d'une solution à 0,3 % de moxifloxacin à des lapins pigmentés

Temps après l'administration (minutes)	Concentration moyenne \pm É.-T. (mcg/mL)	Taille de l'échantillon
1	366 \pm 214	3
2	74,2 \pm 70,6	3
3	60,9 \pm 11,9	3
5	23,7 \pm 17,2	3
10	19,4 \pm 4,03	3
20	23,4 \pm 11,6	3
30	10,3 \pm 3,6	3
45	1,21 \pm 0,65	3
60	7,14 \pm 6,12	3
90	2,69 \pm 1,32	3
120	7,27 \pm 9,96	2*
180	1,67 \pm 1,06	2*
360	1,73 \pm 1,50	2*

* 1 des 3 échantillons était au-dessous de la limite de quantification du dosage. Pour le calcul de la moyenne, on a affecté à ces échantillons une valeur moitié de la limite de quantification ($1 \text{ mcg/mL}/2 = 0,5 \text{ mcg/mL}$).

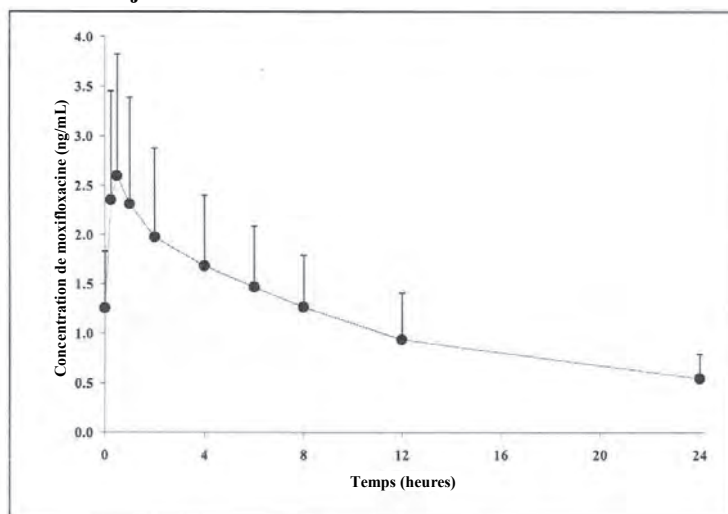
Pharmacocinétique chez l'humain

On a étudié la concentration dans le plasma chez 21 sujets (hommes et femmes) auxquels on a administré la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin dans les deux yeux toutes les 8 heures, pour un total de 13 doses. Les résultats montrent une concentration mesurable de moxifloxacin ($\geq 0,75 \text{ ng/mL}$) dans le plasma chez 16 des 21 sujets 4 heures après la première dose et chez tous les sujets, après la dernière dose. La figure 1 montre la concentration moyenne de moxifloxacin dans le plasma après la dernière dose.

Les estimations moyennes de la C_{max} et de l'ASC en régime stationnaire était de $2,7 \text{ ng/mL}$ et de $41,9 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$, respectivement. Les estimations des paramètres en régime stationnaire pour la C_{max} et pour l'ASC étaient au moins 1600 et 1000 fois plus faibles respectivement que les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC mesurées après des doses thérapeutiques orales de 400 mg de moxifloxacin. La demi-vie plasmatique de la moxifloxacin en régime stationnaire a été évaluée à 13 heures.

L'analyse des sous groupes par race (race blanche, race asiatique) n'a révélé aucune différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques moyens en régime stationnaire pour la moxifloxacin. On a observé par contre des différences entre les sexes pour la C_{max} et l'ASC en régime stationnaire. Un ajustement tenant compte du poids corporel a minimisé ces différences, devenues sans importance clinique.

Figure 1: Concentration moyenne (+É.-T.) de moxifloxacin dans le plasma après la dernière dose oculaire de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin chez des sujets en bonne santé



On a étudié la concentration de moxifloxacin dans le film lacrymal chez 31 volontaires adultes en bonne santé (hommes et femmes), auxquels on a administré 1 goutte de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin dans les deux yeux aux 8 heures, pour un total de 10 doses.

Les concentrations moyennes dans les larmes 5 minutes après la première et la dernière dose topique étaient de 46,0 mcg/mL et 55,2 mcg/mL, respectivement. Ensuite, la concentration diminuait rapidement de façon biphasique, la moyenne s'étalant approximativement entre 1 et 4 mcg/mL au cours de la période de prélèvement de 1 à 8 heures. Les jours 2 à 4, la concentration moyenne dans les larmes le matin, avant l'administration, dépassait 4 mcg/mL, démontrant qu'elle est supérieure à la CMI pour la plupart des pathogènes communs de la conjonctivite au cours de la période de 24 heures.

Élimination et métabolisme : La moxifloxacin est largement distribuée dans les tissus de l'organisme et 50 % environ se fixe aux protéines sériques. Les études chez l'animal indiquent une certaine pénétration dans les tissus de la conjonctive et dans les tissus oculaires, avec fixation prolongée à la mélanine. Quelque 45 % environ d'une dose orale est excrétée sous forme inchangée et le reste essentiellement sous la forme de glycuconjugués et de sulfoconjugués dans les fèces et l'urine. Le système enzymatique du cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme du médicament.

Interactions médicamenteuses : Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse de type pharmacocinétique n'a été menée avec la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin. L'exposition générale à la moxifloxacin observée après l'administration topique oculaire de la solution de Sandoz Moxifloxacin étant faible, les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes par fixation aux protéines, élimination rénale ou métabolisme hépatique sont très peu probables après l'administration oculaire topique. La moxifloxacin peut avoir un effet chélateur pour les ions polyvalents tels Mg^{++} , Al^{+++} , Fe^{++} et

Zn⁺⁺.

Les études *in vitro* avec les isoenzymes du cytochrome P450 ont démontré que la moxifloxacin ne n'inhibait pas les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP1A2. Il est donc peu probable qu'elle puisse altérer la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes.

Populations spéciales : La pharmacocinétique de la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin n'a fait l'objet d'aucune étude chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Par contre, la pharmacocinétique de la moxifloxacin administrée par voie orale a fait l'objet d'une étude chez les patients de ces populations spéciales.

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacin orale ne sont pas notablement altérés par une insuffisance rénale légère, moyenne ou grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin chez les insuffisants rénaux.

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacin orale n'étaient pas notablement altérés chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes Child-Pugh A et B). Aucune étude n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe Child-Pugh C). Étant donné la faible exposition générale en cas d'administration topique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin chez les insuffisants hépatiques.

Études cliniques

Lors de deux études multicentriques contrôlées, randomisées, à double insu, 547 patients ont reçu la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin 3 fois par jour pendant 4 jours. L'administration de la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin s'est traduite par la guérison clinique le jour 5 ou 6 chez 66 à 69 % des patients traités pour conjonctivite bactérienne. Le taux de succès microbiologique avec éradication des pathogènes initiaux allait de 84 à 94 % lors de la visite de vérification de la guérison (jour 9). À noter que, lors des études sur les anti-infectieux, il n'y a pas toujours de corrélation entre l'éradication microbiologique et l'issue clinique.

TOXICOLOGIE

Études Oculaires topiques : On a évalué des solutions ophtalmiques de moxifloxacin dans le cadre d'études topiques à doses répétées chez le lapin pigmenté et chez le singe cynomolgus (voir tableau 5).

Tableau 5 : Résultats des études topiques

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Lapin pigmenté / 4 mâles, 4 femelles	0,5 %, 1 %, 3 % (80 mcL, unilatérale, 4 fois par jour) / topique (oculaire)	1 mois	Potentiel d'irritation oculaire faible; aucun effet oculaire ou général notable
Singe cynomolgus / 4 mâles, 4 femelles	0,5 %, 1 %, 3 % (80 mcL, unilatérale, 6 fois par jour les jours 1 à 16, 3 fois par jour par la suite) / topique (oculaire)	3 mois	Potentiel d'irritation oculaire faible; aucun effet oculaire ou général notable

Étude de toxicité oculaire : On a mené chez le chien une étude spéciale de toxicité oculaire après administration générale (voie orale) de moxifloxacin (voir tableau 6). Les doses quotidiennes de moxifloxacin évaluées au cours de cette étude sont notablement plus fortes que la dose quotidienne recommandée de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin.

Tableau 6 : Résultats de l'étude de toxicité oculaire

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Chien Beagle / 4 mâles	30, 60, 90 mg/kg de moxifloxacin / orale 100 mg/kg d'acide nalidixique (témoin actif) / orale	2 semaines (avec 8 semaines de récupération)	↓ de l'amplitude moyenne de groupe des ondes a et b à 60 et 90 mg/kg de moxifloxacin et avec l'acide nalidixique. Histopathologie : atrophie légère à marquée des couches nucléaire et plexiforme externes et des couches de cônes et bâtonnets chez deux animaux sous dose forte Concentration sans effet observable = 30 mg/kg par voie orale (plus de 1300 fois la dose de solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin chez l'humain)

Études de doses uniques et de doses répétées par voie orale et IV : Le tableau 7 résume les résultats des études de doses uniques de moxifloxacin par voie orale et intraveineuse. Le tableau 8 résume les études de doses répétées de moxifloxacin administrées par voie générale comportant des évaluations oculaires. Les doses quotidiennes de moxifloxacin évaluées au cours de ces études étaient notablement plus fortes que la dose quotidienne recommandée pour la solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacin.

Tableau 7 : Études de doses uniques administrées par la voie générale

Espèce	Souche / sexe	Nombre / groupe	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg de poids (IC 95 %)
Souris	NMRI/mâle NMRI/femelle NMRI/mâle NMRI/femelle	5	PO PO IV IV	Approx. 435 Approx. 758 (440-1305) Approx. 105 (84-132) Approx. 130 (116-145)

Espèce	Souche / sexe	Nombre / groupe	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg de poids (IC 95 %)
	WU/mâle		PO	Approx. 1320
	WU/femelle		PO	Approx. 1320
	WU/mâle		IV	Approx. 112
	WU/femelle		IV	Approx. 146
Singe	Cynomolgus/ Mâle	2	PO	Approx. 1500

Tableau 8 : Études de doses répétées administrée par la voie générale

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Rat Wistar/ 15 mâles, 15 femelles	0, 20, 100, 500, 750 mg/kg / orale, par gavage	13 semaines pour tous les groupes; 1 groupe examiné après une période de récupération de 4 semaines	↓ gain de poids à 100, 500, 750 mg/kg (mâles). Évaluations oculaires (ophtalmo-scope indirect et lampe à fente) sans particularité. ↑ASAT, ALAT, LDH à 500, 750 mg/kg (mâles), 750 mg/kg (femelles). Histopath. sans particularité. Niveau sans effet indésirable : femelles 100 mg/kg, mâles 20 mg/kg
Rat Wistar/ 20 mâles, 20 femelles	0, 20, 100, 500 mg/kg / orale, par gavage	28 semaines	↓ gain de poids à 500 mg/kg (deux sexes). ↑ASAT, ALAT, LDH, bilirubine à 500 mg/kg (mâles). Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect et lampe à fente) sans particularité. Histopath. à 500 mg/kg (deux sexes) : thyroïde 500 mg/kg (mâles). Niveau sans effet indésirable : femelles 100 mg/kg, mâles 20 mg/kg
Jeunes chiots Beagle / 4 mâles, 4 femelles	0, 10, 30, 90 mg/kg / p.o.	4 semaines	Vacuolisation du cortex sous-capsulaire (ophtalmoscope indirect et lampe à fente) à 90 mg/kg. Aucun signe de co-cataractogénèse; allongement de l'intervalle QT à 90 mg/kg. Histopath. chondropathie à 30 et 90 mg/kg
Jeunes chiots Beagle / 2 mâles, 2 femelles	0, 10, 30, 90 mg/kg / p.o.	4 semaines	Vomissements, salivation, ↓ du gain de poids à 90 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité. Histopath. bulles dans le cartilage articulaire à 30 et 90 mg/kg
Singe rhésus / 3 mâles, 3 femelles	0, 100, 150 mg/kg / orale, par gavage	4 semaines	↓ gain de poids à 150 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité. Histopath. foie et moelle osseuse à 100 et 150 mg/kg
Singe rhésus / 4 mâles, 4 femelles	0, 15, 45, 135 mg/kg / orale, par gavage	13 semaines	Salivation à 15 mg/kg. Salivation, vomissements, ↓ gain de poids à 135 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité. Niveau sans effet indésirable : 15 mg/kg
Singe rhésus / 4 mâles, 4 femelles	0, 15, 45, 135 mg/kg / orale, par gavage	26 semaines	1 cas de mort à 135 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité; ↑ ALAT et GLDH à 45 mg/kg. Histopath. foie et moelle osseuse à 135 mg/kg; Niveau sans effet indésirable : 15 mg/kg

Mutagénicité : La moxifloxacin ne s'est pas montrée mutagène pour quatre souches bactériennes utilisées dans le test d'Ames de réversion chez *Salmonella*. Comme pour les autres quinolones, la réponse positive observée avec la moxifloxacin dans la souche TA 102 utilisant le même test pourrait être due à l'inhibition de l'ADN-gyrase. La moxifloxacin ne s'est pas montrée mutagène lors du test de mutation génique CHO/HGPRT sur cellules de mammifères. Le même test effectué avec des cellules v79 a donné des résultats équivoques.

La moxifloxacin a montré une activité clastogène lors du test d'aberration chromosomique sur cellules v79, mais n'a pas induit de synthèse non programmée de l'ADN dans des cultures d'hépatocytes de rat. On n'a observé de signe de génotoxicité *in vivo* ni lors du test du micronoyau ni dans le test du dominant létal chez la souris.

Activité carcinogène : Il n'y a eu aucune étude de longue durée chez l'animal pour déterminer le potentiel carcinogène de la moxifloxacin. Toutefois, lors d'une étude accélérée utilisant des initiateurs et des promoteurs, la moxifloxacin n'a montré aucune activité carcinogène après 38 semaines d'administration orale à 500 mg/kg/jour.

Reproduction et tératologie : La moxifloxacin n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats, mâles et femelles, aux doses orales atteignant 500 mg/kg/jour, soit approximativement 21 700 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain.

La moxifloxacin ne s'est pas montrée tératogène lors de l'administration à des rates gravides durant l'organogénèse aux doses orales atteignant 500 mg/kg/jour (approximativement 21 700 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain); toutefois, on a observé une diminution du poids foetal et un léger ralentissement du développement du squelette foetal. On n'a noté aucun signe d'activité tératogène chez des femelles de singe cynomolgus gravides après l'administration de doses orales atteignant 100 mg/kg/jour (approximativement 4300 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain). On a observé à la dose de 100 mg/kg/jour une incidence accrue de foetus plus petits. Lors d'une étude orale du développement péri / postnatal chez le rat, les effets marginaux observés à la dose de 500 mg/kg/jour comprenaient : prolongement de la grossesse, augmentation de la mortalité prénatale, réduction du poids à la naissance et diminution de l'indice de survie. On a observé une mortalité maternelle à la dose de 500 mg/kg/jour.

Lors d'une étude par voie intraveineuse chez le lapin, on a constaté qu'une dose de 20 mg/kg de moxifloxacin (approximativement 860 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain) diminuait le taux de gestation et le poids foetal et ralentissait l'ossification.

RÉFÉRENCES

1. Blondeau JM. A review of the comparative *in-vitro* activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new 'respiratory quinolones'. J Antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl B:1-11.
2. Blondeau JM, Felmingham D. *In vitro* and *in vivo* activity of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens. Clin Drug Invest 1999;18:57-78.
3. Boswell FJ, Andrews JM, Wise R, Dalhoff A. Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):43-9.
4. Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg PR, Huynh HK, Almer L, Nilius A, Flamm R, Doern GV. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:680-8.
5. Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. Chemotherapy 1996; 42:410-25.
6. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1721-9.
7. Esposito S, Noviello S, Ianniello F. Comparative *in vitro* activity of older and newer fluoroquinolones against respiratory tract pathogens. Chemotherapy 2000;46:309-314.
8. Jones ME, Sahm DF, Martin N, Scheuring S, Heisig P, Thornsberry C, Kohrer K, Schmitz F-J. Prevalence of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* mutations in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to different fluoroquinolones and originating from worldwide surveillance studies during 1997-1998 respiratory season. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(2):462-6.
9. Klepser ME, Ernst EJ, Petzold R, Rhomberg P, Doern GV. Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a dynamic *in vitro* model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:673-8.
10. Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. Am J Ophthalmol 2002;133:463-6.
11. Pong A, Thomson KS, Moland, ES, Chartrand SA, Sanders CC. Activity of moxifloxacin against pathogens with decreased susceptibility to ciprofloxacin. J

Antimicrob Chemother 1999;44(5):621-7.

12. Schedletzky H, Wiedemann B, Heisig P. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl B:31-7.
13. Schmitz FJ, Hofmann B, Hansen B, Scheuring S, Luckefahr M, Klootwijk M, Verhoef J, Fluit A, Heinz HP, Kohrer K, Jones ME. Relationship between ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin and moxifloxacin (BAY 12-8039) MICs and mutations in *grrA*, *grrB*, *gyrA* and *gyrB* in 116 unrelated clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1998;41: 41-484.
14. Siefert HM, Domdey-Bette A, Henninger K, Hucke F, Kohlsdorfer C, Stass HH. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):69-76.
15. Stass H, Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):83-90.
16. Tankovic J, Bachoual R, Ouabdesselam S, Boudjadja A, Soussy C-J. *In vitro* activity of moxifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of aerobic gram-negative bacilli and *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother 1999; 43:19-23.
17. Alcon Canada Inc. Monographie de produit: VIGAMOX. Numéro de contrôle : 183976. Date de révision: 20 juillet 2015.