

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Moxifloxacin..... 400,00 mg

Sous forme de chlorhydrate de moxifloxacin..... 436,32 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale, en forme de capsule, rouge foncé avec l'impression « E 18 » sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg comprimé pelliculé doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacin, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1).

MOXIFLOXACINE ARROW peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacin chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes :

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

MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale/hépatique

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

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.

Population pédiatrique

La moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans). 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

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée d'administration

La durée recommandée du traitement par MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg, comprimé pelliculé, est la suivante :

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

Les essais cliniques ont porté sur une durée maximale de traitement par MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg comprimé pelliculé de 14 jours.

Traitement séquentiel (administration intraveineuse suivie d'une administration orale)

Dans les essais cliniques avec traitement séquentiel, la majorité des patients ont bénéficié d'un relais oral dans les 4 jours (pneumonies communautaires) ou les 6 jours (infections compliquées de la peau et des tissus mous) qui ont suivi le début du traitement par voie IV. La durée totale de traitement (IV puis oral) recommandée, est de 7-14 jours pour les pneumonies communautaires, et de 7-21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients âgés de moins de 18 ans.
- Antécédents de tendinopathie associés à un traitement par 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 électrolytiques, 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

Le bénéfice d'un traitement par moxifloxacin, en particulier pour les infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc

La moxifloxacin entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'analyse d'électrocardiogrammes réalisés lors du programme de développement clinique montre sous moxifloxacin un allongement de l'intervalle QTc de 6 msec \pm 26 msec, soit 1,4% comparé à la valeur basale. L'intervalle QTc à l'état basal ayant tendance à être plus long chez les femmes que chez les hommes, celles-ci peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Les patients âgés peuvent également être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT.

Les médicaments hypokaliémisants doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacin (voir aussi rubriques 4.3 et 4.5).

La moxifloxacin sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes (en particulier les femmes et les patients âgés) telle qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT en raison d'une possible augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et d'arrêt cardiaque (voir aussi la rubrique 4.3). L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée.

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

Réactions d'hypersensibilité et allergiques

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise avec les fluoroquinolones, y compris la moxifloxacin. Des réactions anaphylactiques, y compris lors de la première prise, peuvent conduire à un choc engageant le pronostic vital. Si des signes cliniques de réactions d'hypersensibilité sévères apparaissent, le traitement par la moxifloxacin doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré (par exemple, traitement du choc).

Troubles hépatiques sévères

Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxacin (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.

Réactions cutanées bulleuses sévères

Des cas de réactions cutanées bulleuses, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec la moxifloxacin (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.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacin doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène. En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacin doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles et sensitivo-motrices, se manifestant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse, ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones dont la moxifloxacin. Afin de prévenir une évolution vers un état irréversible, il doit être conseillé aux patients traités par la moxifloxacin de consulter leur médecin avant de poursuivre leur traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, brûlures, fourmillements, engourdissements ou faiblesse apparaissent (voir rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques

Des réactions psychiatriques peuvent apparaître même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacin. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacin doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladies psychiatriques.

Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite

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 moxifloxacin ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suite à l'utilisation de moxifloxacin. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacin, 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.

Patients atteints de myasthénie

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

Inflammation et rupture des tendons

Une inflammation et une rupture des tendons (particulièrement du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec un traitement par les quinolones dont la moxifloxacin, dès les premières 48 heures mais également jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture des tendons est augmenté chez le patient âgé et chez les patients sous corticothérapie. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par moxifloxacin, mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s) et consulter immédiatement leur médecin afin de mettre en place un traitement approprié (ex : immobilisation) (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacin avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubrique 4.7 et 4.8).

Troubles de la glycémie

Comme avec toutes les fluoroquinolones, des troubles de la glycémie, incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, ont été rapportés avec la moxifloxacin. Chez les patients traités par la moxifloxacin,

les troubles de la glycémie sont apparus principalement chez les patients diabétiques âgés recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple une sulfonurée) ou par l'insuline. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Prévention des réactions de photosensibilité

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

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Patientes présentant une infection gynécologique haute

Un traitement par MOXIFLOXACINE ARROW 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé chez les patientes ayant une infection gynécologique haute compliquée (par exemple, associée à un abcès tubo-ovarien ou pelvien) pour laquelle un traitement par voie intraveineuse est indiqué.

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

Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières

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

Interférence avec les tests biologiques.

Un traitement par moxifloxacine peut interférer avec la recherche de *Mycobacterium* spp. en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs sur des prélèvements de patients prenant de la moxifloxacine.

Patients avec infections à SARM

La moxifloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En cas d'infection suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

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

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique (par exemple, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension, une athérosclérose connue).

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

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

Interactions avec des médicaments

Un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacin et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacin et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3) :

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

La moxifloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (par exemple diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques, laxatifs et lavements [à fortes doses], corticoïdes, amphotéricine B) ou induire une bradycardie cliniquement significative.

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

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

Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacin 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 moxifloxacin et de digoxine.

Lors d'études menées chez les patients diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacin orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des C_{max} de glibenclamide.

L'association de glibenclamide et de moxifloxacin peut théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulïnémie). Aucune interaction cliniquement significative n'a donc été constatée entre la moxifloxacin 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, ciclosporine ou itraconazole.

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

Interaction avec l'alimentation

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

4.6. Fertilité, 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 donnée disponible chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée clinique et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien par les fluoroquinolones observé chez des animaux immatures, l'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par moxifloxacine (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, les fluoroquinolones dont la moxifloxacine peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (exemple : sensations vertigineuses, perte de vision soudaine et transitoire, voir rubrique 4.8) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables observés dans les essais cliniques avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg (administration par voie orale, traitement séquentiel) et issus de rapports post-commercialisation sont énumérés ci-dessous classés selon les catégories de fréquence :

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

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies ainsi :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes organes (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations	Surinfections bactériennes ou fongiques dues à un micro-organisme résistant telles que candidoses			

Classe de systèmes organes (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
	orales ou vaginales			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Leucopénie Neutropénie Thrombopénie Thrombocytémie Eosinophilie sanguine Diminution du taux de prothrombine/augmentation de l'INR		Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR Agranulocytose
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir rubrique 4.4)	Réactions anaphylactiques dont très rare choc pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4) Œdème allergique / Œdème de Quincke (y compris œdème laryngé pouvant mettre en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie	Hypoglycémie
Affections psychiatriques		Réactions d'anxiété Hyperactivité psychomotrice/agitation	Instabilité émotionnelle Dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à des actes d'auto-agression, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) Hallucinations	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des actes d'auto-agression tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses	Par- et Dysesthésies Perversion du goût (y compris perte du goût dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (particulièrement insomnie)	Hypoesthésies Perversion de l'odorat (y compris perte de l'odorat) Cauchemars Troubles de la coordination (y	Hyperesthésies

Classe de systèmes organes (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		Tremblements Vertiges Somnolence	compris troubles de la marche en particulier dus aux étourdissements ou aux vertiges) Convulsions (y compris grand mal) (voir rubrique 4.4) Troubles de l'attention Troubles de la parole Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie	
Affections oculaires		Troubles visuels y compris diplopie et vision floue (en particulier au cours de réactions du SNC (voir rubrique 4.4)		Perte de vision transitoire (en particulier au cours de réactions neurologiques (voir rubriques 4.4 et 4.7).
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Troubles de l'audition y compris surdité (généralement réversible)	
Affections cardiaques	Allongement de l'intervalle QT chez des patients hypokaliémiques (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4) Palpitations Tachycardie Fibrillation auriculaire Angor	Tachyarythmies ventriculaires Syncope (ex : brèves pertes de connaissance)	Arythmies cardiaques (non spécifiées) Torsade de Pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires		Vasodilatation	Hypertension Hypotension	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée (y compris asthme)		

Classe de systèmes organes (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée	Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire Constipation Dyspepsie Flatulence Gastrite Augmentation de l'amylasémie	Dysphagie Stomatites Colites associées aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse associée dans de très rares cas à des complications mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
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)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Myalgies	Tendinites (voir rubrique 4.4) Crampes musculaires Fasciculations Faiblesse musculaire	Rupture des tendons (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)
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.)	

Classe de systèmes organes (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue) Douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités) Sudation	Œdème	

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacin : hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, rhabdomyolyse, réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour vos questions d'information médicale ou signalement de pharmacovigilance ou de matériovigilance, contactez : Arrow Génériques

Par téléphone : 04.72.71.63.97

Par e-mail :

o Pour toute question d'information médicale : infomed@arrow-generiques.com

o Pour tout signalement de pharmacovigilance : PV@arrow-generiques.com

4.9. Surdosage

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale de 400 mg de moxifloxacin réduira la biodisponibilité plasmatique de celle-ci de plus de 80 %. L'utilisation précoce de charbon peut s'avérer utile pour prévenir l'augmentation excessive des taux plasmatiques de moxifloxacin en cas de surdosage par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC : J01MA14.

Mécanisme d'action

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

L'activité bactéricide de la moxifloxacin résulte de l'inhibition des topoisomérases II (ADN gyrase) et topoisomérase IV nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Il semble que le groupement C8-méthoxy contribue à renforcer l'activité et à exercer une moindre sélection de mutants résistants chez les bactéries à Gram positif comparativement à ce qui est observé

sur le groupement C8-H. La présence du volumineux substituant bicycloamine en position C-7 empêche un efflux actif associé aux gènes *norA* ou *pmrA* observés chez certaines bactéries à Gram positif.

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

Effet sur la flore intestinale humaine

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

Mécanisme de résistance

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

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine se développe lentement, par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomérase II, ADN gyrase et topoisomérase IV. La moxifloxacine est peu affectée par les mécanismes d'efflux actifs des microorganismes à Gram positif.

Une résistance croisée est observée avec d'autres fluoroquinolones. Toutefois, comme chez certaines espèces bactériennes à Gram positif, la moxifloxacine inhibe avec la même activité les topoisomérases II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones mais rester sensibles à la moxifloxacine.

Concentrations critiques

Concentrations critiques de l'EUCAST et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacine (01.01.2018) :

Microorganismes	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
<i>Staphylococci</i> à coagulase négative	≤ 0.25 mg/l ≥ 28 mm	>0.25 mg/ml < 28 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> des Groupes A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	> 0.5 mg/l < 19 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0.25 mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium spp</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 25 mm	> 0.5 mg/l < 25 mm
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,25 mg/l	> 0.25 mg/l

* Ces concentrations critiques sont uniquement utilisées pour les espèces n'ayant pas de concentrations critiques propres à l'espèce ou de recommandations (un tiret ou une note) dans le tableau des concentrations critiques spécifiques par espèce.

Sensibilité microbienne

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

Classes
<u>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u> Aérobies à Gram positif <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (mécilline-sensible) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B) Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> et <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groupe A) Groupe de <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>) Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> * et <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> * Anaérobies <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. Autres <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> (RESISTANCE ACQUISE ≥ 10%) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (mécilline-résistant) +

Aérobies à Gram négatif <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *
Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> *
<u>ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram négatif <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

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

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

Distribution

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

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

Tissu	Concentration	Rapport site/plasma
Plasma	3.1 mg/l	-
Salive	3.6 mg/l	0.75-1.3
Liquide de bulle	1.6 ¹ mg/l	1.7 ¹
Muqueuse bronchique	5.4 mg/kg	1.7-2.1
Macrophages alvéolaires	56.7 mg/kg	18.6-70.0
Liquide alvéolaire	20.7 mg/l	5-7
Sinus maxillaire	7.5 mg/kg	2.0
Sinus ethmoïdal	8.2 mg/kg	2.1
Polypes nasaux	9.1 mg/kg	2.6
Liquide interstitiel	1.0 ² mg/l	0.8-1.4 ^{2,3}
Appareil génital féminin*	10.2 ⁴ mg/kg	1.72 ⁴

*Administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg.

¹10 h après administration.

²Concentration de la fraction non liée.

³De 3 à 36 heures après administration.

⁴A la fin de la perfusion.

Biotransformation

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

Dans le cadre d'études *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.

Élimination

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

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

L'administration concomitante de ranitidine et de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacin.

Personnes âgées et patients de faible poids corporel

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

D'après les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe, la moxifloxacine franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez le rat (p.o. et IV) et le singe (p.o.) n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ni de troubles de la fertilité.

Une incidence légèrement augmentée des malformations vertébrales et costales a été observée chez les fœtus de lapins mais uniquement à une dose (20 mg/kg en IV) qui était associée à une toxicité maternelle sévère. Chez le singe et le lapin, il a été observé à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines, une augmentation de l'incidence des avortements.

Chez le rat, on a constaté une diminution du poids fœtal, une fœtoléthalité, un léger allongement de la durée de la gestation et une activité spontanée accrue chez quelques nouveau-nés des deux sexes, à des doses de l'ordre de 63 fois la dose maximale recommandée exprimée en mg/kg, équivalentes aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone (K-30), stéarate de magnésium.

Pelliculage du comprimé : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1, 5, 7, 10, 14, 25, 50, 70, 80 et 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Flacon (PEHD) de 30 et 1000 comprimés, muni d'une fermeture (PP).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 301 138 0 6 : Boîte de 5 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
Prix : 6.76 €
Remb. Sec. Soc. 65%
Spécialité agréée aux coll.
- 34009 301 138 2 0 : Boîte de 7 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
Prix : 9.48 €
Remb. Sec. Soc. 65%
Spécialité agréée aux coll.

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

29/09/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15/01/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

MOXIFLOXICINE ARROW 400 mg, comprimé pelliculé – V04-02/2019

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.