MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr VIGAMOX MD

Solution ophtalmique de moxifloxacine

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

Stérile

Antibactérien (ophtalmique)

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date de préparation :
4 mai 2004

Date de révision :
1 décembre 2017

N° de contrôle de soumission : 204458

Version Novartis :
5 mai 2023

VIGAMOX est une marque déposée.
La moxifloxacine est un ingrédient utilisé sous licence de Bayer en vertu d'une permission.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....8
SURDOSAGE.....8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 8
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION 10

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 11
ÉTUDES CLINIQUES 11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 12
MICROBIOLOGIE.....15
TOXICOLOGIE 18
RÉFÉRENCES 21

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 23

PrVIGAMOXMD
Solution ophtalmique de moxifloxacine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Ophtalmique (topique)	Solution/ 0,5 % w/v de moxifloxacine (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)	Acide borique, chlorure de sodium et eau purifiée. Peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VIGAMOXMD (solution ophtalmique de moxifloxacine) est indiqué 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

Pour réduire l'apparition d'une résistance bactérienne et maintenir l'efficacité de VIGAMOX et des autres antibactériens, limiter l'utilisation de VIGAMOX au traitement des infections qui sont causées ou fortement soupçonnées d'être causées par des bactéries sensibles. En choisissant ou en changeant un traitement antibactérien, on doit tenir compte des résultats des cultures et des données de sensibilité. En l'absence de telles données, les données épidémiologiques et les tendances de sensibilité locales peuvent aider à choisir un traitement empirique.

Personnes âgées (>65 ans) :
On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les

autres patients adultes.

Enfants (< 1 an) :
L'innocuité et l'efficacité de VIGAMOX ne sont pas établies chez les patients de moins de 1 an.

CONTRE-INDICATIONS

VIGAMOX est contre-indiqué chez les patients qui:

- sont hypersensibles au moxifloxacine, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant (pour la liste complète, voir la section « Formes posologiques, composition et présentation » de la monographie de produit).
- sont hypersensibles à d'autres quinolones.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Informations générales
Utilisation oculaire uniquement

VIGAMOX n'est pas destiné à l'injection dans l'œil.

VIGAMOX ne devrait pas être injecté sous la conjonctive ni ne devrait être introduit directement dans la chambre antérieure de l'œil.

La prescription de VIGAMOX en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'être bénéfique au patient et risque de favoriser l'apparition de bactéries résistantes.

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 œdème angioneurotique (y compris œdème 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 moxifloxacine, 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), vascularite, 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 aplasique, thrombocytopénie, y compris purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopénie ou autres anomalies hématologiques.

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.

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

L'administration de VIGAMOX 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 normal avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Ophtalmologique

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

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'y a eu aucune étude concernant les effets de l'administration oculaire de VIGAMOX sur la fertilité.

Populations particulières

Femmes enceintes: Étant donnée l'absence d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte; VIGAMOX ne devrait être utilisé durant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque pour le fœtus.

VIGAMOX n'a fait l'objet d'aucune étude chez des femelles gravides. Les études de la moxifloxacine administrée par les voies orale et intraveineuse à des femelles gravides indiquent que la moxifloxacine n'est pas tératogène. On a observé une diminution du poids fœtal à la naissance et un léger retard dans le développement du squelette uniquement aux doses supérieures à 4000 fois la dose ophtalmique quotidienne totale maximum recommandée chez l'humain (voir TOXICOLOGIE).

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

Personnes âgées (> 65 ans) :
On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Enfants (< 1 ans):
L'innocuité et l'efficacité de VIGAMOX ne sont pas établies chez les patients de moins de 1 an.

Enfants et adolescents (< 18 ans):
On n'a pas évalué l'effet de VIGAMOX sur les articulations portantes. On a montré que l'administration orale de certaines quinolones, dont la moxifloxacine, causait une arthropathie chez des chiens Beagle immatures (voir TOXICOLOGIE). On ignore quelle peut être l'importance de ces observations pour l'humain.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament lors des études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés au cours de ces études ne correspondent pas nécessairement à ceux observés dans la pratique. On ne doit pas les comparer aux taux observés lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables observées lors des études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

Lors d'études cliniques portant sur 1 068 sujets / patients, VIGAMOX était administré 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 VIGAMOX, 6,6 % des sujets / patients (71/1 068) 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 VIGAMOX.

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

Réactions indésirables moins fréquentes durant les études cliniques (≤ 1 %)
Troubles oculaires : conjonctivite, défaut de l'épithélium cornéen, douleur oculaire, hémorragie

conjonctivale, hyperémie oculaire, kératoconjonctivite sèche, œdème des paupières, sensation anormale dans l'œil;
Troubles généraux et au point d'administration: sensation de corps étranger;
Investigations: augmentation de l'alanine aminotransférase, coloration de la cornée;
Troubles du système nerveux: dysgueusie, maux de tête;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: douleur au niveau du pharyngé-larynx.

Réactions indésirables observées après 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, œdème 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec VIGAMOX. Les renseignements dont on dispose sur l'utilisation concomitante de VIGAMOX et d'autres produits ophtalmiques sont limités.

Interactions avec d'autres médicaments
Après administration orale, on n'a observé avec la moxifloxacine 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 moxifloxacine. Selon les études *in vitro*, la moxifloxacine 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.

La moxifloxacine peut être chélatée par des ions polyvalents tels Mg^{++}, Al^{+++}, Fe^{++} et Zn^{++}.

Il peut se produire une inflammation et une rupture de tendons lors d'un traitement générale par la fluoroquinolone avec la moxifloxacine, en particulier dans les cas de traitement concomitant par des corticostéroïdes (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Réactions musculo-

squelettiques).

Les interactions du médicament avec les aliments, les plantes médicinales et les tests de laboratoire n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

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

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, administrer la dose oubliée le plus tôt possible. Continuer le traitement en prenant la dose suivante tel que prévu.

Administration

Pour éviter la contamination de l'extrémité du compte-gouttes et de la solution, veiller à ce que l'extrémité du compte-gouttes ne touche ni les paupières, ni les zones avoisinantes ni aucune autre surface.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucun renseignement de surdosage de VIGAMOX chez l'humain. Un surdosage topique de VIGAMOX 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 moxifloxacine 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 VIGAMOX 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'un flacon.

Contacter le centre antipoison régional si on soupçonne un surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La moxifloxacine 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 moxifloxacine 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 VIGAMOX, de la moxifloxacine passe dans la circulation générale. On a mesuré la concentration de moxifloxacine dans le plasma chez 21 sujets adultes (hommes et femmes) recevant aux 8 heures une dose topique bilatérale de VIGAMOX, 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 1 600 et 1 000 fois plus faibles que les C_{max} et ASC moyennes mesurées après des doses orales thérapeutiques de 400 mg de moxifloxacine. La demi-vie de la moxifloxacine dans le plasma était estimée à 13 heures. La moxifloxacine est largement distribuée dans l'organisme et est excrétée inchangée dans les fèces ou dans l'urine ou sous la forme de glucuroconjugués ou de sulfoconjugués.

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 VIGAMOX dans les deux yeux, pour un total de 10 doses. Les concentrations moyennes dans les larmes 5 minutes après les première et dernière doses topiques 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.

Populations et conditions particulières

Personnes âgées : On a étudié les effets de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine orale. Les concentrations plasmatiques étaient 24 à 29 % plus élevée chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Toutefois, les différences étaient minimisées par la normalisation en fonction du poids corporel.

Sexe : On a observé une différence entre les sexes pour la C_{max} et l'ASC en régime stationnaire. Toutefois, lorsqu'elles étaient ajustées en fonction du poids corporel, les différences étaient minimisées et sans pertinence clinique (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).

Race : L'analyse des sous-groupes par race (race blanche, race asiatique) n'a révélé aucune différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques moyens au régime stationnaire pour la moxifloxacine (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine orale n'étaient pas notablement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à

modérée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine orale n'étaient pas notablement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à température comprise entre 4º C et 25º C. Jeter le flacon 28 jours après l'ouverture. Ranger le produit hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

Chaque mL de VIGAMOX contient :
Ingrédient médicinal: Moxifloxacine 0,5 % (5,45 mg de chlorhydrate de moxifloxacine, équivalent à 5 mg de moxifloxacine base)
Agent de conservation: Aucun. Le produit se conserve seul.
Ingrédients non médicinaux: acide borique, chlorure de sodium et eau purifiée. Peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

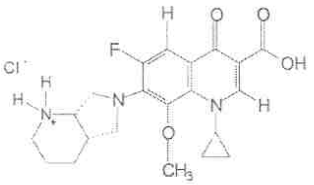
VIGAMOX est isotonique et formulé à pH 6,8, avec une osmolalité de 290 mOsm/kg environ.

VIGAMOX est conditionné dans le système, qui comporte un flacon de 3 mL de solution ophtalmique stérile, un compte-gouttes en polyéthylène naturel de faible densité et un capuchon blanc en polypropylène. La protection contre l'effraction est assurée par un dispositif de fermeture à jupe immobilisée par le revêtement de la bouteille, qui se sépare du bouchon à l'ouverture. Si, après avoir enlevé le bouchon, le collet indicateur d'effraction est détaché, l'enlever complètement avant d'utiliser le produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance active

Nom commun:	Chlorhydrate de moxifloxacine
Nom chimique:	Monochlorhydrate, acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-*6H*-pyrrolol [3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinoléine carboxylique. La moxifloxacine diffère des autres quinolones par la fonction méthoxy en position 8 et par le groupe diazabicyclononyl configuré *S,S* à la position 7.
Formule et masse moléculaires:	$C_{21}H_{24}FN_3O_4$•HCl; 437,9 g/mol
Formule structurelle:	
Propriétés physico-chimiques:	Le chlorhydrate de moxifloxacine est une poudre cristalline jaune pâle à jaune.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et conception des études

Le Tableau 1 résume les données démographiques des patients pour les deux études pertinentes à l'évaluation de l'efficacité de VIGAMOX. Globalement, ces données sont représentatives de la population susceptible de recevoir ce médicament.

Tableau 1- Résumé des données démographiques des patients participant aux études cliniques

Nº d'étude	Conception	Posologie, voie d'administration et durée	Durée du traitement	Nombre de patients (en intention de traiter)
C-00-55	Double insu, randomisée, contrôlée par l'excipient	VIGAMOX 0,5 % : 1 goutte, 3 fois/jour Excipient : 1 goutte, 3 fois/jour	4 jours	ITT = 544 270 : VIGAMOX 3 fois/jour 274 : excipient 3 fois/jour
C-00-46	Double insu, randomisée, contrôlée par substance active	VIGAMOX 0,5 % : 1 goutte, 3 fois/jour Ocuflox : 1 goutte, 4 fois/jour	4 jours	ITT = 554 277 : VIGAMOX 3 fois/jour 277 ; Ocuflox 4 fois/jour

Résultat des études

Lors de deux études multicentriques contrôlées, randomisées, à double insu, 547 patients ont reçu VIGAMOX 3 fois par jour pendant 4 jours. L'administration de VIGAMOX* 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'animal:

On a déterminé les concentrations de moxifloxacine dans les tissus oculaires chez le lapin pigmenté après l'administration topique bilatérale d'une dose unique de 30 µL d'une solution ophtalmique à 0,3 % de moxifloxacine (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 ± 3,8 mcg/g et de 1,78 ± 0,39 mcg/mL, respectivement; elles étaient atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Dans l'iris-corps ciliaire, la C_{max} de moxifloxacine était de 10,4 ± 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine radiomarquée chez le lapin pigmenté après l'administration unilatérale d'une dose unique de 30 µL d'une solution à 0,3 % de moxifloxacine 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 ± 2,8 mcg/g, 2,54 ± 0,40 mcg/g, 1,36 ± 0,33 mcg/mL et 7,54 ± 3,34 mcg/g. Le tableau 2 résume les concentrations maximums et les demi-vies dans les tissus oculaires.

Tableau 2: Concentrations maximums et demi-vies de la moxifloxacine radiomarquée dans les tissus oculaires de lapin pigmentés

Tissu	C_{max} (mcg équivalents/g) ± É.-T.	**$t_{½}$ (heures)**
Cornée	10,6 ± 2,8	92
Conjonctive	2,54 ± 0,40	43
Humeur aqueuse	1,36 ± 0,33	5,6
Iris-corps ciliaire	7,54 ± 3,34	649
Cristallin	0,08 ± 0,06	37
Sclérotique antérieure	2,86 ± 1,01	1 080
Sclérotique postérieure	0,09 ± 0,03	92
Choroïde	0,441 ± 0,178	872
Rétine	0,066 ± 0,016	48

On a mesuré la concentration de moxifloxacine dans le film lacrymal chez le lapin pigmenté (n = 3) après l'administration unilatérale d'une dose unique de 30 µL d'une solution ophtalmique à 0,3 % de moxifloxacine. La concentration moyenne de moxifloxacine 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 ± 1,50 mcg/mL 6 heures après l'administration. Le tableau 3 résume les données de concentration dans les larmes.

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

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

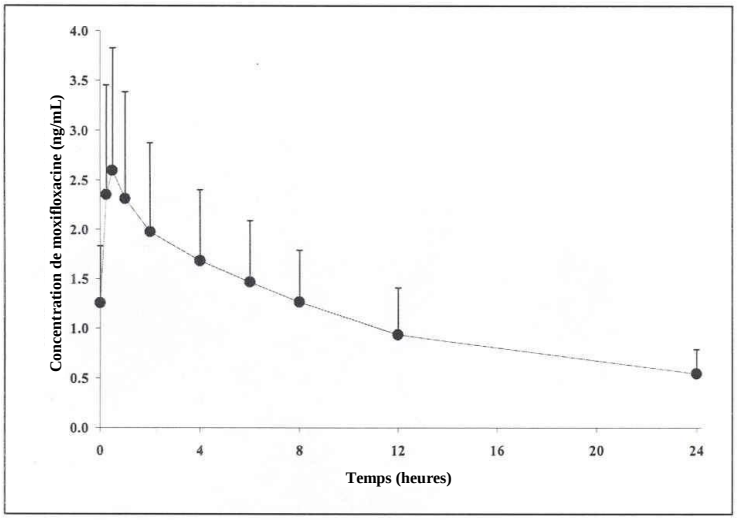
Pharmacocinétique chez l'humain:

On a étudié la concentration dans le plasma chez 21 sujets (hommes et femmes) auxquels on a administré VIGAMOX dans les deux yeux toutes les 8 heures, pour un total de 13 doses. Les résultats montrent une concentration mesurable de moxifloxacine (≥0,75 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 moxifloxacine dans le plasma après la dernière dose.

Les estimations moyennes de la C_{max} et de l'ASC en régime stationnaire étaient de 2,7 ng/mL et de 41,9 ng·h/mL, respectivement. Les estimations des paramètres en régime stationnaire pour la C_{max} et pour l'ASC étaient au moins 1 600 et 1 000 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 moxifloxacine. La demi-vie plasmatique de la moxifloxacine 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 moxifloxacine. 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 moxifloxacine dans le plasma après la dernière dose oculaire de VIGAMOX* chez des sujets en bonne santé



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

Les concentrations moyennes dans les larmes 5 minutes après les première et dernière doses topiques 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 concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la plupart des pathogènes communs de la conjonctivite au cours de la période de 24 heures.

Élimination et métabolisme:
La moxifloxacine 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 glycuroconjugués 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 VIGAMOX. L'exposition générale à la moxifloxacine observée après l'administration topique oculaire de VIGAMOX 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine 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 particulières :
La pharmacocinétique de VIGAMOX n'a fait l'objet d'aucune étude chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Par contre, la pharmacocinétique de la moxifloxacine administrée par voie orale a fait l'objet d'une étude chez les patients de ces populations particulières.

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine 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 VIGAMOX chez les insuffisants hépatiques.

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 x 10^{-11} et 1,8 x 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 4), tant *in vitro* que dans les infections cliniques aux États-Unis et en Inde (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Tableau 4: 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				
Staphylococcus aureus	49	≤ 0,016 - 2,0	0,06	1,0
Staphylococcus epidermidis	119	≤ 0,016 - 2,0	0,06	0,25
Staphylococcus haemolyticus	22	0,03 - 2,0	0,13	1,0
Staphylococcus hominis	11	0,06 - 1,0	0,06	0,13
Streptococcus pneumoniae	42	0,03 - 0,25	0,13	0,25
Streptococcus, groupe *viridans*	22	0,06 - 2,0	0,25	0,25
Aérobies Gram-négatifs				
Espèces *Acinetobacter*	15	≤ 0,016 - 0,25	0,03	0,06
Haemophilus influenzae	68	≤ 0,016 - 0,25	0,06	0,13

On dispose aussi des données *in vitro* suivantes (tableau 5), mais on ignore quelle peut être leur signification clinique quant aux infections ophtalmiques. L'innocuité et l'efficacité de VIGAMOX utilisé 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 5) n'est fournie qu'à titre de guide pour aider à évaluer le traitement potentiel des infections de la conjonctive. *In vitro*, la

moxifloxacine atteint une 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 5: Sensibilité des isolats de conjonctivite bactérienne à la moxifloxacine

Espèces bactériennes	N	Intervalle de CMI (mcg/mL)	CMI_{50} (mcg/mL)	CMI_{90} (mcg/mL)
Aérobies Gram-positifs				
Bacillus cereus	15	0,032 - 0,25	0,13	0,13
Espèces *Corynebacterium*	35	0,016 - 16	0,25	2,0
Espèces *Kocuria*	11	0,25 - 0,50	0,25	0,50
Micrococcus luteus	35	0,03 - 1,0	0,5	1,0
Staphylococcus capitis	68	0,03 - 1,0	0,13	0,25
Staphylococcus caprae	13	0,06 - 0,13	0,06	0,13
Staphylococcus lugdunensis	36	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Staphylococcus pasteuri	15	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Staphylococcus saprophyticus	18	0,13 - 0,25	0,13	0,25
Staphylococcus warneri	10	0,06 - 0,13	0,13	0,13
Streptococcus mitis	76	0,06 - 0,25	0,13	0,25
Streptococcus oralis	10	0,13 - 0,25	0,13	0,25
Streptococcus parasanguinis	18	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Aérobies Gram-négatifs				
Acinetobacter baumannii	23	0,03 - 0,50	0,13	0,25
Acinetobacter junii	27	0,03 - 8,0	0,06	0,13
Acinetobacter schindleri	10	0,03 - 0,06	0,03	0,06
Acinetobacter ursingii	10	0,06 - 1,0	0,25	0,50
Citrobacter koseri	12	0,016 - 0,25	0,03	0,13
Enterobacter hormaechei	13	0,06 - 8,0	0,13	0,5
Escherichia coli	21	0,03 - 32	0,06	1,0
Klebsiella pneumoniae	17	0,06 - 2,0	0,13	0,5
Moraxella osloensis	13	0,03 - 0,25	0,06	0,25
Moraxella catarrhalis	25	0,06 - 0,13	0,06	0,13
Pseudomonas stutzeri	67	0,03 - 2,0	0,25	0,50
Serratia marcescens	20	0,25- 2,0	0,5	1,0
Stenotrophomonas maltophilia	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 moxifloxacine. Les tests standardisés de sensibilité générale ne sont possiblement pas appropriés pour prévoir l'efficacité clinique dans le traitement de la conjonctivite.

TOXICOLOGIE

Études Oculaires topiques: On a évalué des solutions ophtalmiques de moxifloxacine dans le cadre d'études oculaires topiques à doses répétées chez le lapin pigmenté et chez le singe cynomolgus (voir tableau 6).

Tableau 6: Résultats des études oculaires topiques

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Lapin pigmenté / 4 mâles, 4 femelles	0,5 %, 1 %, 3 % (80 µL, 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 µL, 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 moxifloxacine (voir tableau 7). Les doses quotidiennes de moxifloxacine évaluées au cours de cette étude sont notablement plus fortes que la dose quotidienne recommandée de VIGAMOX.

Tableau 7: 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 moxifloxacine / 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 moxifloxacine 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 1 300 fois la dose de solution ophtalmique VIGAMOX chez l'humain)

Études de doses uniques et de doses répétées par voie orale et i.v.: Le tableau 8 résume les résultats des études de doses uniques de moxifloxacine par voie orale et intraveineuse. Le tableau 9 résume les études de doses répétées de moxifloxacine administrées par voie générale comportant des évaluations oculaires. Les doses quotidiennes de moxifloxacine évaluées au cours de ces études étaient notablement plus fortes que la dose quotidienne recommandée pour VIGAMOX.

Tableau 8: 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 WU/mâle WU/femelle WU/mâle WU/femelle	5	p.o. p.o. i.v. i.v. p.o. p.o. i.v. i.v.	Approx. 435 Approx. 758 (440-1 305) Approx. 105 (84-132) Approx. 130 (116-145) Approx. 1 320 Approx. 1 320 Approx. 112 Approx. 146
Singe	Cynomolgus/ Mâle	2	p.o.	Approx. 1 500

Tableau 9: Études de doses répétées administrées 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-cataractogenèse; 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine dans la souche TA 102 utilisant le même test pourrait être due à l'inhibition de l'ADN-gyrase. La moxifloxacine 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine. Toutefois, lors d'une étude accélérée utilisant des initiateurs et des promoteurs, la moxifloxacine n'a montré aucune activité carcinogène après 38 semaines d'administration orale à 500 mg/kg/jour.

Reproduction et tératologie: La moxifloxacine 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 moxifloxacine ne s'est pas montrée tératogène lors de l'administration à des rates gravides durant l'organogenèse 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 fœtal et un léger ralentissement du développement du squelette fœtal. Lorsque la moxifloxacine radiomarquée au ^{14}C était administrée par voie orale à des rates gravides, la radioactivité 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.

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 4 300 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 fœtus 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 moxifloxacine (approximativement 860 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain) diminuait le taux de gestation et le poids fœtal 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 *grlA, grlB, 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. Pharmaockinetics 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, Kubitza 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.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVIGAMOXMD
Solution ophtalmique de moxifloxacine
0,5% p/v (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PrVIGAMOXMD** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VIGAMOX**.

Pourquoi VIGAMOX est-il utilisé?
VIGAMOX est un antibiotique utilisé pour traiter l'infection bactérienne de l'œil (« œil rose »).

Comment VIGAMOX agit-il?
VIGAMOX est un antibiotique qui stoppe la croissance des bactéries. Il tue les bactéries et réduit les infections oculaires.

Quels sont les ingrédients de VIGAMOX?
Ingrédients médicinaux : Moxifloxacine à 0,5 % p/v (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)
Ingrédients non médicinaux : Acide borique, chlorure de sodium, eau purifiée. Peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

VIGAMOX est offert sous les formes posologiques qui suivent :
VIGAMOX est une solution jaune-vert transparente, fournie dans un flacon ovale de 3 mL en plastique.

Ne prenez pas VIGAMOX si vous êtes:
- Allergique à la moxifloxacine ou à l'un quelconque des autres ingrédients de VIGAMOX (voir **Quels sont les ingrédients de VIGAMOX**).
- Allergique à d'autres quinolones.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VIGAMOX, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.
Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- Si vous avez une réaction allergique (voir **Effets secondaires graves et mesure à prendre**). Arrêtez de prendre VIGAMOX et consultez un médecin immédiatement.
- Si votre infection empire. Arrêtez de prendre VIGAMOX et consultez un médecin immédiatement. Comme c'est le cas avec tous les antibiotiques, l'utilisation prolongée de

VIGAMOX peut augmenter le risque d'avoir d'autres infections. N'utilisez PAS VIGAMOX plus longtemps que ne le recommande votre médecin.

- Si vos tendons deviennent douloureux ou gonflent. Arrêtez de prendre VIGAMOX et consultez un médecin immédiatement. Ce phénomène est plus susceptible de se produire chez les personnes âgées ou prenant des corticostéroïdes en même temps que VIGAMOX.

Autres mises en garde à connaître :

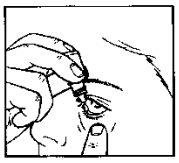
- VIGAMOX peut être utilisé chez les enfants à partir de 1 an. VIGAMOX ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins de 1 an.
- NE portez PAS vos lentilles cornéennes si vous avez une infection oculaire.
- Il se peut que votre vue soit momentanément floue après l'utilisation de VIGAMOX. Ne conduisez pas de véhicule ni n'utilisez de machine tant que votre vue n'est pas redevenue normale.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être ou si vous allaitez ou envisagez de le faire, consultez votre médecin ou le pharmacien avant d'utiliser VIGAMOX.
- Les antibactériens comme VIGAMOX ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont inefficaces contre les infections virales, comme le rhume. Même si vous commencez à vous sentir mieux au début du traitement, vous devez continuer de prendre VIGAMOX exactement tel que prescrit. L'utilisation erronée ou abusive de VIGAMOX peut se traduire par une prolifération de bactéries que VIGAMOX ne pourra pas tuer (résistance). Dans ce cas, il se peut que VIGAMOX devienne inefficace pour vous à l'avenir. Vous ne devez pas partager vos médicaments.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VIGAMOX :

- Avertissez votre médecin ou le pharmacien :
  - si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de produits achetés sans ordonnance;
  - si vous utilisez d'autres produits pour les yeux;
  - si vous prenez des corticostéroïdes, car cela pourrait augmenter le risque d'apparition de douleur ou d'enflure dans vos tendons.

Comment prendre VIGAMOX :



1. Ayez un flacon de VIGAMOX et un miroir à portée de la main.
2. Lavez-vous les mains.

3. Ouvrez le flacon, en veillant à ce que le compte-gouttes ne touche ni l'œil, ni les paupières, ni les zones oculaires avoisinantes ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer la solution.
4. Saisissez le flacon entre le pouce et les autres doigts en le pointant vers le bas.
5. Inclinez la tête en arrière.
6. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller.
7. Approchez l'extrémité du flacon de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
8. **Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche rien, ni votre œil, ni votre paupière,** pour ne pas risquer de contaminer les gouttes.
9. Serrez doucement le flacon pour faire tomber une goutte de VIGAMOX.
10. Si à goutte tombe à côté de l'œil, essuyez-la et essayez de nouveau.
11. Si vous devez mettre des gouttes dans les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre œil.
12. Rebouchez hermétiquement le flacon après l'utilisation.

Dose habituelle :
Appliquez une goutte dans l'œil affecté ou dans les deux yeux trois fois par jour (matin, midi et soir), sauf indication contraire de votre médecin.

Utilisez VIGAMOX pendant sept jours ou aussi longtemps que vous le recommande votre médecin.

Surdosage :
Si vous mettez trop de solution dans votre œil, rincez l'œil avec de l'eau tiède pour chasser toute la solution. Ne remettez pas de goutte de VIGAMOX jusqu'au moment de la dose suivante.

Si vous avalez VIGAMOX accidentellement, consultez votre médecin ou le pharmacien.

Si vous croyez avoir pris trop de VIGAMOX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié une dose, appliquez la dose oubliée dès que possible et continuez de prendre le médicament aux moments prévus. Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez de nouveau.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VIGAMOX?
En prenant VIGAMOX, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires oculaires communs lors de l'utilisation de VIGAMOX comprennent les suivants :

- légères sensations de brûlure ou de piqûre;
- démangeaisons ou rougeur.

Les autres effets secondaires oculaires moins fréquents comprennent :

- yeux secs;
- sensation de pression, sensations désagréables, inflammation de la cornée, ruptures de vaisseaux sanguins dans la partie blanche de l'œil, gonflement de l'œil ou des paupières, vision floue;
- réduction passagère de la vision;
- douleur, inflammation de la surface de l'œil ou des paupières, yeux fatigués, rougeur des paupières;
- yeux larmoyants, sensibilité à la lumière, écoulement.

Vous pouvez aussi avoir des réactions dans d'autres régions du corps, en particulier :

- goût désagréable;
- maux de tête;
- maux de gorge;
- résultats anormaux aux analyses sanguines qui évaluent le foie;
- sensation cutanée anormale;
- vomissements;
- sensations désagréables dans le nez;
- étourdissements;
- irrégularité du rythme cardiaque;
- essoufflement;
- nausées;
- réaction allergique;
- rougeur ou démangeaison de la peau;
- éruption cutanée ou urticaire.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
INCONNU Réaction allergique sévère : • gonflement des mains, • des pieds, • des chevilles, • du visage, • des lèvres, • de la bouche ou de la gorge, • difficulté à respirer, • fièvre, • éruption cutanée			✓

ouurticaire ou • grosses ampoules remplies de liquide, • plaies			

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :
Conserver le produit entre 4° C et 25° C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas VIGAMOX après la date de péremption (EXP sur l'emballage). Jetez le flacon 28 jours après son ouverture.

Pour en savoir davantage au sujet de VIGAMOX, vous pouvez :
- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
  - Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche), le site Web du fabricant www.novartis.ca, ou en téléphonant le 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 1 décembre 2017
Version Novartis : 5 mai 2023

VIGAMOX est une marque déposée.
La moxifloxacine est un ingrédient utilisé sous licence de Bayer en vertu d'une permission.