|  |  |
| --- | --- |
| Moxifloxacine comprimé  | **PHARMACOCINÉTIQUE** |

*Absorption et biodisponibilité :*

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

La pharmacocinétique est 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 de 0,6 mg/l. A l'état d'équilibre, l'exposition entre deux administrations est approximativement 30 % plus élevée qu'après la 1re dose.

*Distribution :*

La moxifloxacine 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 (Vss) 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 moxifloxacine 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(a) mg/l  | 1,7(a)  |
| 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 mg/l(b)  | 0,8-1,4(b)(c)  |
| Appareil génital féminin(d)  | 10,2 mg/kg(e)  | 1,72(e)  |

(a)  10 heures après administration.

(b)  Concentration de la fraction non liée.

(c)  De 3 à 36 heures après administration.

(d)  Administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg.

(e)  A la fin de la perfusion.

*Métabolisme :*

La moxifloxacine subit une biotransformation de phase II et est excrétée par les voies rénale et biliaire/fécale à l'état inchangé, mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les 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 moxifloxacine est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min, suggérant une réabsorption tubulaire 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 moxifloxacine.

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.

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine 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).

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.