

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FUCITHALMIC®

Acide fusidique

Gouttes ophtalmiques visqueuses à 1 %

Antibiotique ophtalmique topique

Amdipharm Limited
Temple Chamber, 3 Burlington Road,
Dublin, Dublin 4, Irlande

Date de révision :
8 mai 2014

Distribué par : Methapharm Inc.
Brantford, Ontario, N3S 7X6

Num. de contrôle : 173659

Révision n° : 01

Amdipharm détient la licence d'utilisation de la marque de commerce déposée FUCITHALMIC®

PrFUCITHALMIC®

Acide fusidique

Gouttes ophtalmiques visqueuses à 1 %

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique ophtalmique topique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses contient de l'acide fusidique qui est un antibiotique. L'activité antibactérienne de l'acide fusidique résulte de l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. L'acide fusidique perturbe le transfert des acides aminés sur les ribosomes de l'acide-ARNt vers la protéine. L'acide fusidique peut être bactériostatique ou bactéricide en fonction de la taille de l'inoculum. Bien que les cellules bactériennes cessent de se diviser quasiment deux minutes après le contact *in vitro* avec l'antibiotique, la synthèse de l'ADN et de l'ARN se poursuit pendant, respectivement, 45 minutes et 1 à 2 heures. La structure de l'acide fusidique ressemble à celle d'un stéroïde mais il ne présente aucune activité pharmacologique de type stéroïdien (par exemple, des effets hormonaux ou anti-inflammatoires).

FUCITHALMIC est une suspension microcristalline à 1 % d'acide fusidique dans un gel carbomère. La formule à libération prolongée de FUCITHALMIC assure un contact prolongé avec l'œil. Les études pharmacologiques chez l'homme ont montré qu'une heure après l'administration d'une seule goutte de FUCITHALMIC dans le cul-de-sac oculoconjonctival de l'œil, les concentrations d'acide fusidique dans le liquide lacrymal étaient comprises entre 15,7 et 40 µg/mL. Les concentrations d'acide fusidique étaient comprises entre 1,4 et 5,6 µg/mL 12 heures après l'administration. Des concentrations médianes de 0,3 µg/mL d'antibiotique sont maintenues dans l'humeur aqueuse pendant 12 heures. Considérant que des concentrations oculaires élevées d'acide fusidique sont obtenues après application locale de FUCITHALMIC, les tests de sensibilité standardisés peuvent ne pas être adaptés pour prédire son efficacité clinique.

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

FUCITHALMIC; gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) est indiqué pour le traitement des infections superficielles de l'œil et de ses annexes (c'est-à-dire une conjonctivite) provoquées par des souches de bactéries indiquées, sensibles à l'acide fusidique, chez les adultes et les enfants (≥ 2 ans) : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

Les entérobactéries et *Pseudomonas* sont résistants à l'acide fusidique.

Il n'existe actuellement aucune norme approuvée par le NCCLS pour tester la sensibilité in vitro des isolats conjonctivaux envers les antibiotiques ophtalmiques topiques, incluant l'acide fusidique.

CONTRE-INDICATIONS

FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) (préparation multidose avec conservateur et préparation de dose unitaire sans conservateur) est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'acide fusidique ou à tout autre ingrédient des préparations. Se reporter à la rubrique RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES (section Composition). Le chlorure de benzalkonium présente dans la préparation avec conservateur peut être allergénique. Une présentation en dose unitaire sans agent de conservation de FUCITHALMIC est disponible pour les patients ayant une hypersensibilité suspectée ou connue au chlorure de benzalkonium.

MISES EN GARDE

FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) ne doit pas être injecté dans l'œil.

PRÉCAUTIONS

Un usage prolongé de FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) peut aboutir à la prolifération de germes non sensibles, incluant des mycoses. En cas de survenue d'une surinfection ou d'une résistance au médicament, le traitement doit être interrompu et une thérapie adaptée doit être instaurée. Chaque fois que le jugement clinique l'exige, le patient doit être examiné avec l'aide d'un dispositif grossissant, tel qu'un biomicroscope avec lampe à fente et, s'il y a lieu, une coloration à la fluorescéine.

En cas d'apparition d'une irritation (ou d'une autre sensation de picotements transitoires au moment de l'administration) ou d'une sensibilisation à l'un des composants de FUCITHALMIC, le traitement doit alors être interrompu.

Les lentilles de contact (rigides ou souples) ne doivent pas être portées pendant le traitement avec FUCITHALMIC. Le port de lentilles de contact pendant une infection peut entraîner des lésions oculaires. Le traitement avec FUCITHALMIC en même temps que le port de lentilles de contact n'a pas été étudié au cours des études cliniques. De plus, l'agent de conservation (le chlorure de benzalkonium) présent les flacons multidoses de FUCITHALMIC peut se déposer sur les lentilles de contact.

Les patients doivent être avisés d'éviter une contamination de l'extrémité du tube multidose de FUCITHALMIC par un contact direct avec l'œil, la paupière ou tout autre objet au cours de l'administration.

Grossesse

Il n'y a pas d'études appropriées et bien contrôlées chez des femmes enceintes. De ce fait, l'utilisation de FUCITHALMIC nécessite une évaluation soigneuse des avantages attendus par rapport aux risques éventuels pour le fœtus. Il a été montré que l'acide fusidique traverse la barrière placentaire chez les humains après administration systémique. Les études chez l'animal n'ont pas fait apparaître d'effet tératogène de l'acide fusidique.

Allaitement

Après une administration systémique d'acide fusidique, le médicament a été détecté dans le lait de mères qui allaitaient leurs enfants. L'utilisation de FUCITHALMIC pendant l'allaitement nécessite une évaluation soigneuse des avantages attendus par rapport aux risques éventuels pour le nourrisson qui est allaité.

Utilisation en pédiatrie

Il n'y a pas eu d'étude bactériologique quantitative menée chez des enfants âgés de moins de deux ans; en conséquence, l'efficacité de FUCITHALMIC n'a pas été établie. L'incidence et le spectre des réactions indésirables chez les enfants de moins de deux ans sont comparables à celle des enfants âgés de ≥ 2 ans.

Utilisation chez les nouveau-nés

FUCITHALMIC ne doit pas être utilisé pour le traitement de la conjonctivite néonatale. L'étiologie de la conjonctivite bactérienne chez les nouveau-nés peut être différente de celle des adultes et des enfants. FUCITHALMIC a une activité antibiotique qui ne correspond pas aux germes pathogènes associés à la conjonctivite néonatale (par exemple, Chlamydia, Pseudomonas, Neisseria gonorrhoea, coliformes, etc.). Le traitement des nouveau-nés ne doit pas être empirique, mais, au contraire, reposer sur un diagnostic de conjonctivite établie après culture d'échantillons conjonctivaux.

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'expérience d'étude clinique de l'utilisation concomitante de FUCITHALMIC et d'autres préparations ophtalmiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables liés aux médicaments (événements jugés possiblement ou probablement liés à FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses [acide fusidique]) ont été rapportés chez 6,4 % des patients d'études cliniques (n = 1214 patients étudiés), ayant nécessité l'arrêt du traitement dans 1,1 % des cas. La réaction la plus fréquente a été une sensation de picotements ou d'irritation transitoire au moment de l'administration (3,4 % des patients). La sévérité a été habituellement légère et l'arrêt du traitement n'a pas été nécessaire.

Au cours des études cliniques, les effets indésirables du médicament rapportés chez < 1 % des patients inclus, notamment : sensation de brûlure transitoire et/ou larmolement, sensation douloureuse de l'œil, œdème de la paupière, paupière collante, vision temporairement brouillée immédiatement après l'administration, céphalées et aggravation de la conjonctivite. Les réactions rapportées par $\leq 0,1$ % des patients incluent : réaction allergique localisée, apparition de lithiases dans les culs-de-sac conjonctivaux, abcès de la paupière, douleurs oculaires, fatigue des yeux, éruption cutanée, urticaire, candidose oropharyngée, infection thoracique, amygdalite, énurésie, perte d'appétit et vomissements.

Des réactions d'hypersensibilité au FUCITHALMIC ont été rarement décrites est caractérisées par de l'urticaire (localisée ou généralisée). Aucune hypersensibilité croisée entre l'acide fusidique et d'autres antibiotiques n'a été signalée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

On ne dispose pas d'expérience de surdosage avec FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes et enfants (≥ 2 ans) : Instiller 1 goutte de FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) dans le cul-de-sac conjonctival des deux yeux tous les 12 heures (c'est-à-dire, une application 2 fois par jour) pendant 7 jours.

Si une guérison clinique n'a pas été obtenue après 7 jours de traitement, le patient doit être réévalué.

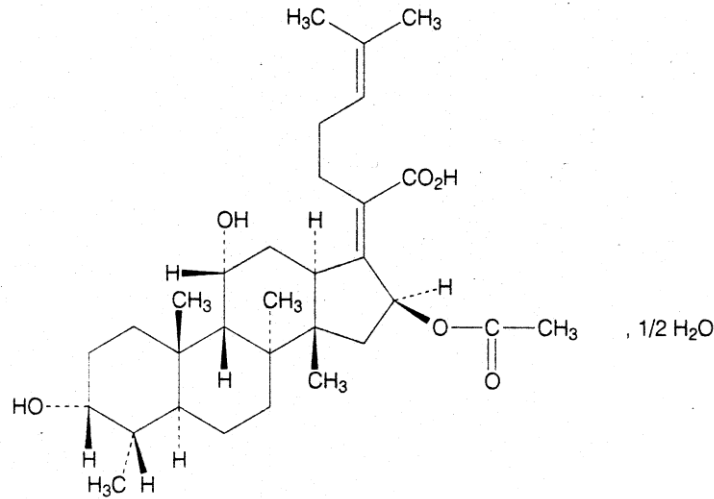
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : hémihydrate d'acide fusidique

Nom chimique : hémihydrate d'acide *ent*-(17*Z*)-16 α -(acétyloxy)-3 β ,11 β -dihydroxy-4 β ,8,14-triméthyl-18-nor-5 β ,10 α -cholesta-17(20),24-dien -21-oïque

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₁H₄₈O₆, 1/2 H₂O

Poids moléculaire : 525,7

Description : Poudre cristalline blanche ou quasi blanche.

Solubilité : Insoluble dans l'eau. Librement soluble dans l'alcool ou le chloroforme.

Composition

LES GOUTTES OPHTALMIQUES VISQUEUSES FUCITHALMIC sont une suspension aqueuse d'acide fusidique dans une formule de gouttes ophtalmiques visqueuses stériles. FUCITHALMIC Dose unitaire (12 compte-gouttes de dose unitaire unique) ne contient pas d'agent de conservation, tandis que FUCITHALMIC en tubes multidose de 5 g contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium.

FUCITHALMIC – gouttes ophtalmiques visqueuses — Dose unitaire (sans agent de conservation):

Acide fusidique	(hémihydrate) :	10 mg/g
Autres ingrédients :	mannitol	47 mg/g
	carbomer	5,4 mg/g
	trihydrate d'acétate sodique	1 mg/g
	hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)	selon les besoins
	eau	q.s. pour 1 mL

FUCITHALMIC – gouttes ophtalmiques visqueuses (avec agent de conservation) :

Acide fusidique	(hémihydrate) :	10 mg/g
Agent de conservation :	chlorure de benzalkonium	0,1 mg/g
Autres ingrédients :	mannitol	47 mg/g
	carbomer	5 mg/g
	EDTA de disodium	0,5 mg/g
	hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)	selon les besoins
	eau	q.s. pour 1 mL

Stabilité et recommandations pour la conservation

Lors de l'utilisation de FUCITHALMIC Dose unitaire, chaque compte-gouttes de dose unitaire doit être jeté après une seule utilisation.

Les tubes de FUCITHALMIC multidose doivent être jetés un mois après la première ouverture du tube.

Conserver à une température comprise entre 2 °C et 25 °C.

DISPONIBILITÉ DES PRÉSENTATIONS

FUCITHALMIC gouttes visqueuses (acide fusidique) est disponible sous deux formes :

FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses - Dose unitaire (0,2 g x 12), une formulation sans agent de conservation en compte-gouttes en plastique à usage unique; et sous forme de FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses, une formulation avec agent de conservation en tubes multidose de 5 g ou 3 g.

INFORMATION POUR LES CONSOMMATEURS

FUCITHALMIC gouttes visqueuses (acide fusidique à 1 %) - Tube multidose

FUCITHALMIC

Cette notice fournit de l'information sur FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses. Lisez soigneusement la notice avant d'utiliser les gouttes ophtalmiques. Si vous avez des questions concernant FUCITHALMIC, questionnez votre médecin ou pharmacien.

Qu'est-ce que FUCITHALMIC?

- FUCITHALMIC est une préparation stérile de gouttes ophtalmiques visqueuses contenant 1 % d'acide fusidique. L'acide fusidique est un antibiotique qui tue les bactéries qui sont souvent responsables d'infections des yeux. La formule visqueuse facilite l'application des gouttes. Toutefois, les gouttes se transforment en liquide limpide au contact du liquide lacrymal de votre œil de sorte que votre vision n'est brouillée que de façon minime.

Posologie

- Appliquez une goutte de FUCITHALMIC dans vos deux yeux deux fois par jour (c'est-à-dire une goutte dans chaque œil, toutes les 12 heures) pendant toute la durée recommandée par votre médecin (habituellement 7 jours). Même si vous n'avez une infection que dans un seul œil, votre médecin pourra vous demander de traiter les deux yeux afin d'éviter la propagation de l'infection. Bien que votre infection puisse commencer à aller mieux après 3 à 5 jours de traitement, il est important de poursuivre l'utilisation de FUCITHALMIC pendant toute la durée recommandée par votre médecin.
- Si votre infection n'a pas disparu après 7 jours de traitement,
- vous devez communiquer avec votre médecin.

Comment dois-je faire pour administrer FUCITHALMIC?



- Comme avec toute préparation oculaire, lavez-vous les mains avant d'administrer FUCITHALMIC
- Retirez le bouchon du tube. Pour administrer FUCITHALMIC, tenez-vous debout ou asseyez-vous confortablement et basculez la tête en arrière. Tenez le tube au-dessus de votre œil.
- Tirez délicatement votre paupière inférieure vers le bas et pressez sur le tube pour faire tomber une goutte dans votre paupière inférieure comme le montre l'illustration. Un miroir peut s'avérer utile et vous aider lors de l'administration des gouttes.
- Veillez à ne pas toucher l'embout du tube avec votre œil ou sur une autre surface pour éviter la contamination du contenu du tube.
- FUCITHALMIC sort du tube sous forme d'une unique goutte visqueuse qui se transforme rapidement en liquide dans votre œil.
- Si les gouttes sont destinées à des enfants, vous pouvez mettre les gouttes dans leurs yeux quand ils sont allongés ou endormis.

Que dois-je faire si j'oublie de mettre les gouttes?

- Si vous oubliez d'utiliser FUCITHALMIC à l'heure indiquée, utilisez-le dès que vous vous en souvenez. Puis, continuez comme avant.

Précautions

- Communiquez avec votre médecin si votre infection oculaire s'aggrave pendant le traitement ou s'il n'y a aucun signe d'amélioration.
- Important! Ne portez pas de lentilles de contact (rigides ou souples) pendant que vous traitez une infection de l'œil avec FUCITHALMIC. Porter des lentilles de contact pendant que vous avez une infection oculaire pourrait être nocif pour vos yeux. De plus, l'agent de conservation risque d'endommager vos lentilles de contact.
- Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous tombez enceinte pendant le traitement avec FUCITHALMIC. Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter.

- Cessez d'utiliser FUCITHALMIC et communiquez avec votre médecin si vous suspectez une réaction allergique.
- Signalez tout signe de réaction indésirable à votre médecin.

Réactions indésirables

- FUCITHALMIC est généralement associé à très peu de réactions indésirables. Vous pouvez ressentir une légère sensation de piqure, d'irritation ou de brûlure, ou vos yeux peuvent se remplir de larmes pendant un bref instant quand vous appliquez les gouttes la première fois.
- Vous pouvez remarquer une poudre blanche autour de votre œil qui se forme au fur et à mesure que la goutte sèche. Cela est tout à fait normal et n'est pas nocif. Vous pouvez essuyer la poudre pour l'éliminer avec un tissu doux ou un tampon de coton.

Entreposage

- Conservez FUCITHALMIC – gouttes ophtalmiques visqueuses entre 2 °C et 25 °C.
- Conservez ce médicament, comme tout médicament, hors de la portée des enfants.
- Le tube multidose FUCITHALMIC doit être jeté un mois après avoir été ouvert pour la première fois.

FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses, tube multidose, contient : acide fusidique (1 %), chlorure de benzalkonium (agent de conservation) (0,01 %), trihydrate d'acétate sodique, mannitol, carbomer, hydroxyde de sodium et eau.

FUCITHALMIC gouttes visqueuses (acide fusidique à 1 %) — Compte-gouttes de dose unitaire

FUCITHALMIC

Cette notice fournit de l'information sur FUCITHALMIC – gouttes ophtalmiques visqueuses. Lisez soigneusement la notice avant d'utiliser les gouttes ophtalmiques. Si vous avez des questions concernant FUCITHALMIC, questionnez votre médecin ou pharmacien.

Qu'est-ce que FUCITHALMIC?

- FUCITHALMIC est une préparation stérile de gouttes ophtalmiques visqueuses contenant 1 % d'acide fusidique. L'acide fusidique est un antibiotique qui tue les bactéries qui sont souvent responsables d'infections des yeux. La formule visqueuse facilite l'application des gouttes. Toutefois, les gouttes se transforment en liquide limpide au contact du liquide lacrymal de votre œil de sorte que votre vision n'est brouillée que de façon minime.

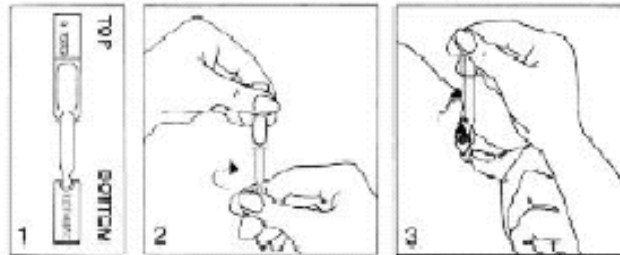
Posologie

- Appliquez une goutte de FUCITHALMIC dans vos deux yeux deux fois par jour (c'est-à-dire une goutte dans chaque œil, toutes les 12 heures) pendant toute la durée recommandée par votre médecin (habituellement 7 jours). Même si vous n'avez une infection que dans un seul œil, votre médecin pourra vous demander de traiter les deux yeux afin d'éviter la propagation de l'infection. Bien que votre infection puisse commencer à aller mieux après 3 à 5 jours de traitement, il est important de poursuivre l'utilisation de FUCITHALMIC pendant toute la durée recommandée par votre médecin.
- Si votre infection n'a pas disparu après 7 jours de traitement, vous devez communiquer avec votre médecin.

Comment dois-je faire pour administrer FUCITHALMIC?

- Comme avec toute préparation oculaire, lavez-vous les mains avant d'administrer FUCITHALMIC.
- Ouvrez le sachet en pellicule d'aluminium et prenez un compte-gouttes en le séparant de la bande. Chaque compte-gouttes contient suffisamment de FUCITHALMIC pour deux gouttes (une dans chaque œil). En tenant la partie plate du compte-gouttes, dévissez le fond comme montré sur les images 1 et 2. Tenez-vous debout ou asseyez-vous confortablement et basculez la tête en arrière. Tirez délicatement votre paupière inférieure vers le bas. En tenant le compte-gouttes au-dessus de

vos yeux, pressez-le délicatement pour faire tomber une goutte dans votre paupière inférieure comme illustré sur l'image 3. Puis pressez pour faire tomber la deuxième goutte dans votre autre œil en procédant de la même façon. Un miroir peut s'avérer utile et vous aider lors de l'administration des gouttes.



- Veillez à ne pas toucher l'embout du compte-gouttes avec votre œil ou sur une autre surface pour éviter une contamination. Vous pouvez souhaiter appliquer FUCITHALMIC dans l'œil le moins infecté en premier, afin d'éviter la propagation des bactéries d'un œil à l'autre.
- FUCITHALMIC sort du compte-gouttes sous forme d'une unique goutte visqueuse qui se transforme rapidement en liquide dans votre œil.
- Si les gouttes sont destinées à des enfants, vous pouvez mettre les gouttes dans leurs yeux quand ils sont allongés ou endormis.

Que dois-je faire si j'oublie de mettre les gouttes?

- Si vous oubliez d'utiliser FUCITHALMIC à l'heure correcte, utilisez-le dès que vous vous en souvenez. Puis, continuez comme avant.

Précautions

- Communiquez avec votre médecin si votre infection oculaire s'aggrave pendant le traitement ou s'il n'y a aucun signe d'amélioration.
- Important! Ne portez pas de lentilles de contact (rigides ou souples) pendant que vous traitez une infection de l'œil avec FUCITHALMIC. Porter des lentilles de contact pendant que vous avez une infection oculaire pourrait être nocif pour vos yeux.
- Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous tombez enceinte pendant le traitement avec FUCITHALMIC. Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter.

- Cessez d'utiliser FUCITHALMIC et communiquez avec votre médecin si vous suspectez une réaction allergique.
- Signalez tout signe de réaction indésirable à votre médecin.

Réactions indésirables

- FUCITHALMIC est généralement associé à très peu de réactions indésirables. Vous pouvez ressentir une légère sensation de piqure, d'irritation ou de brûlure, ou vos yeux peuvent se remplir de larmes pendant un bref instant quand vous appliquez les gouttes la première fois.
- Vous pouvez remarquer une poudre blanche autour de votre œil qui se forme au fur et à mesure que la goutte sèche. Cela est tout à fait normal et n'est pas nocif. Vous pouvez essuyer la poudre pour l'éliminer avec un tissu doux ou un tampon de coton.

Entreposage

- Conservez FUCITHALMIC – gouttes ophtalmiques visqueuses entre 2 °C et 25 °C.
- Conservez ce médicament, comme tout médicament, hors de la portée des enfants.
- Pendant l'utilisation de FUCITHALMIC Dose unitaire, chaque compte-gouttes de dose unitaire doit être utilisé immédiatement après son ouverture puis jeté après une seule utilisation.

FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses - Compte-gouttes de doses unitaires contient 12 compte-gouttes de doses unitaires contenant chacun 0,2 g de médicament. FUCITHALMIC Dose unitaire contient de l'acide fusidique (1 %) sans aucun agent de conservation. Les ingrédients non médicamenteux sont, notamment : trihydrate d'acétate sodique, mannitol, carbomer, hydroxyde de sodium et eau.

MICROBIOLOGIE

L'activité microbiologique de FUCITHALMIC – gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) est attribuée à l'acide fusidique.

Études in vitro

L'acide fusidique est un antibiotique à spectre étroit. L'acide fusidique a une activité antibactérienne

puissante contre des bactéries Gram positif et des espèces de *Neisseria*. L'acide fusidique est surtout connu pour son activité contre les staphylocoques, qu'il s'agit de staphylocoques coagulase positifs ou négatifs, indépendamment de la résistance à la méthicilline et aux pénicillines apparentées. L'acide fusidique est actif contre des types de *Haemophilus*, mais n'a pratiquement aucune activité antibactérienne contre d'autres germes Gram négatif, tels qu'*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* et *Salmonella*. Les mycoses sont également insensibles à l'action de l'acide fusidique. L'efficacité de l'acide fusidique contre différents micro-organismes est détaillée dans le Tableau 1.

Les micro-organismes associés à la conjonctivite et sensibles à l'acide fusidique sont, notamment, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Il n'existe pas de données sur l'efficacité clinique de l'acide fusidique contre *Chlamydia trachomatis*. La sensibilité *in vitro* d'un éventail d'isolats cliniques d'origine canadienne associés à une conjonctivite est présentée dans le Tableau 2.

La sensibilité *in vitro* à l'acide fusidique en rapport avec un traitement antibiotique systémique est habituellement déterminée par les méthodes de diffusion de disques de Kirby-Bauer contenant 10 µg de fusidate de sodium. La sensibilité de *Staph. aureus* à l'acide fusidique a été habituellement interprétée comme une zone d'inhibition de la croissance égale ou supérieure à 20 mm de diamètre, correspondant à une concentration minimum inhibitrice (CMI) de 2 µg/mL ou moins. Les germes sont habituellement qualifiés de résistants quand la zone d'inhibition de la croissance est égale ou inférieure à 19 mm diamètre (CMI > 2 µg/mL). Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'homme ont montré que les concentrations d'acide fusidique dans le liquide lacrymal étaient comprises entre 15,7 et 40 µg/mL 1 heure après l'administration d'une seule goutte de FUCITHALMIC et entre 1,4 et 5,5 µg/mL 12 heures après l'administration. Considérant que des concentrations élevées d'acide fusidique sont obtenues dans le liquide lacrymal après application locale de FUCITHALMIC, les tests de sensibilité standardisés peuvent ne pas être adaptés pour prédire son efficacité clinique. Il n'existe actuellement aucune norme approuvée par le NCCLS pour tester la sensibilité *in vitro* des isolats conjonctivaux envers les antibiotiques topiques, incluant l'acide fusidique.

Tableau 1. Spectre antimicrobien de l'acide fusidique

Micro-organismes	CMI 90 %*	Plage de CMI*	Plage de CBM*
Gram positif			
Staph. aureus (sensibles à la méthicilline)	0,06	0,007-0,195	0,097-25,0
Staph. aureus (résistant à la méthicilline)	0,12	0,015-8,0	0,040-12,5
Staph. epi. (sensible à la méthicilline)	0,25	0,024-8,0	0,024-12,5
Staph. epi. (résistant à la méthicilline)	0,50	0,03 ≥ 32	ND
Corynebacterium diphtheriae	0,0044 (a)	ND	ND
Clostridium tetani	0,05 (a)	ND	ND
Clostridium perfringens	0,5	0,06- 1,0	ND
Propionibacterium acnes	1,0	≤ 0,06-2,0	ND
Autres esp. de Corynebacterium	2,0	≤ 0,04-12,5	ND
Clostridium difficile	2,0	≤ 0,25-64	ND
Autres esp. de Clostridium	≤ 1,0	≤ 0,06-1,0	ND
Staphylococcus saprophyticus	3,12	0,048-6,25	0,097-12,5
Streptococcus faecalis	6,25	1,56-6,25	1,56-50,0
Streptococcus pyogenes	12,5	< 1,6-50	ND
Streptococcus pneumoniae	25,0	< 0,25-> 64	ND
JK diphtéroïdes	32,0		
Gram négatif			
Neisseria meningitidis	0,12	0,015-0,5	ND
Legionella pneumophila	≤ 0,25 (a)	ND	ND
Neisseria gonorrhoeae	1,0	≤ 0,03-8,0	ND
Bacteroides fragilis	2,0	0,5-4,0	ND
Autres esp. de Bacteroides	≤ 2,0	≤ 0,06-8,0	ND
Autres			
Mycoplasma spp.	≤ 0,8 (a)	ND	ND
Mycobacterium tuberculosis	3,0 (a)	ND	ND
Nocardia asteroides	16,0	≤ 0,5-32,0	ND
Autres esp. de Nocardia.	32,0	≤ 0,5 -> 32,0	ND
<u>RÉSISTANTS</u>			
Autres Gram négatif			
E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella, Pasteurella			

*µg/mL (a) valeur de la CMI ND - Pas de données

Tableau 2. Sensibilité d'isolats conjonctivaux à l'acide fusidique - Données canadiennes

Micro-organisme	Nb. d'isolats	CMI ₉₀ (µg/mL)	Plage de CMI (µg/mL)
Staph. aureus	n = 200* n = 35*	0,06 0,125	0,06-8 < 0,06-0,125
Staph. Coag. Nég.	n = 230* n = 318*	0,25 16	0,06-4 < 0,06-32
Strep. pneumoniae	n = 160* n = 15**	32 16	4-64 16
Strep. Viridans	n = 90**	2	2-8
Haemophilus influenzae	n = 500**	8	2-32
Moraxella catarrhalis	n = 30** n = 3**	< 2 8	< 2 0,25-8
Corynebacterium sp.	n = 90** n = 21**	< 2 16	< 2 0,25- > 128
Enterobacteriaceae	n = 18** n = 4**	> 128 > 128	> 128 128- > 128
Pseudomonas sp.	n = 8**	> 128	> 128

* Enquête clinique canadienne, 1991 (données du dossier, LEO Pharma Inc.)

** Étude clinique FUM 9402 CAN (données du dossier, LEO Pharma Inc.)

Résistance à l'acide fusidique

Depuis plus de 30 ans d'utilisation thérapeutique de l'acide fusidique, la résistance de *Staph. aureus* est restée extrêmement faible (< 2 %). Un programme canadien en cours a surveillé la résistance à l'acide fusidique d'isolats cliniques de *Staph. aureus* depuis 1986. En 1994, plus de 12 500 souches de *Staph. aureus* avaient été testées, montrant un taux de résistance globale de 1,47 %. Le taux annuel de résistance n'a jamais dépassé 2 %, témoignant de la stabilité de l'activité antistaphylococcique de l'acide fusidique.

Résistance in vivo : Bien qu'une résistance à l'acide fusidique ait été rapidement induite in vitro, des souches résistantes n'ont été observées que de façon occasionnelle dans un contexte clinique. Dans une étude, seulement 3 des 1025 souches de *Staphylococcus aureus* apparues spontanément se sont avérées résistantes à l'acide fusidique. Dans une autre étude, seulement 10 des 2700 isolats cliniques de *Staphylococcus* ont montré une résistance à l'acide fusidique et ces 10 souches étaient toutes des staphylocoques coagulase positifs. Le niveau de résistance affichée par ces souches était comparable à la

résistance présentée par les divers mutants *in vitro*.

Deux mécanismes expliquent l'émergence de la résistance à l'acide fusidique dans les souches de *Staph. aureus*. La première est une mutation chromosomique. Toutes les populations de *Staph. aureus* produisent des variants résistants par mutation génétique à une fréquence comprise entre $1/10^6$ et $1/10^7$. Ce type de résistance est facilement détecté *in vitro* et est dû à une modification du facteur d'élongation G, la cible visée par l'acide fusidique pour inhiber la synthèse des protéines bactériennes. De tels variants semblent être défectifs car leur croissance semble plus lente que celle de leur souche d'origine, ils semblent également moins pathogènes et retrouvent ultérieurement leur pleine sensibilité en l'absence d'acide fusidique. Ce type de mutation apparaît avec une fréquence élevée *in vitro*, mais l'émergence d'une résistance dans un contexte clinique survient moins facilement que ne semble l'indiquer cette observation. Le second mécanisme de résistance est médié par les plasmides. Ces souches ont montré qu'elles étaient différentes des variants chromosomiques, car elles ne présentent pas de modification du facteur d'élongation G. La synthèse protéique d'extraits sans cellules reste inhibée par l'acide fusidique et aucun signe d'une inactivation à médiation enzymatique de l'acide fusidique n'a été constaté. Il a toutefois été proposé qu'il pourrait y avoir une barrière de perméabilité à la surface de la cellule qui réduirait l'entrée de l'antibiotique. Cette théorie est étayée par le fait que ces germes se multiplient normalement et sont pathogènes. Néanmoins, certains plasmides conférant une résistance à l'acide fusidique sont instables, pouvant les rendre incapable de transmettre la résistance.

PHARMACOLOGIE

Études précliniques

L'application d'une seule goutte de FUCITHALMIC gouttes ophtalmiques visqueuses (acide fusidique) à des lapins ou des chiens a entraîné des concentrations d'acide fusidique comprises entre 35 et 45 µg/mL dans le liquide lacrymal, 1 heure après l'administration. Les concentrations dans le liquide lacrymal ont été de 4,5 µg/mL. 24 heures après l'application. Le carbomer, un composant de la formule de gouttes visqueuses de FUCITHALMIC procure des concentrations élevées et soutenues d'acide fusidique dans le liquide lacrymal (environ 10 fois plus) comparativement à des gouttes aqueuses d'acide fusidique, comme l'a démontré une étude des différentes préparations de tests comportant ou non du nous.

Des études de pénétration oculaire ont été effectuées sur des lapins. Une application topique répétée de FUCITHALMIC (1 goutte chaque minute pendant 5 minutes, suivi d'une goutte chaque heure pendant 10 heures) a entraîné des concentrations d'acide fusidique dans l'épithélium cornéen de 106 µg/g et 38 µg/g, respectivement 1 heure et 24 heures après la dernière administration. La concentration de l'acide fusidique dans l'humeur aqueuse a été de 3 µg/mL après 1 heure, 0,2 µg/mL après 12 heures et elle n'a pas été quantifiable par test microbiologique nous 24 heures après la dernière administration. L'acide fusidique n'a pas été mesurable dans l'humeur vitrée par test microbiologique.

La pénétration intraoculaire chez des lapins a été également étudiée après administration d'une goutte unique de FUCITHALMIC. Des échantillons d'humeur aqueuse ont été prélevés par aspiration à la seringue et testés par méthode microbiologique. Les concentrations médianes d'acide fusidique dans l'humeur aqueuse ont été de 1,65 µg/mL, 3,0 µg/mL, 1,27 µg/mL et 1,02 µg/mL à, respectivement, 2 heures, 1 heure, 2 heures et 4 heures après l'application.

Études cliniques

L'administration d'une goutte unique de FUCITHALMIC à des volontaires adultes a entraîné des concentrations d'acide fusidique dans le liquide lacrymal comprises entre 15 et 40 µg/mL, 1 heure après l'administration, et entre 1,4 et 5,6 µg/mL 12 heures après l'administration.

Les études de pénétration intraoculaire chez des patients subissant une extraction de la cataracte ont montré que l'acide fusidique traverse la barrière aqueuse de la cornée. Chez des patients (n = 12) ayant reçu une goutte unique de FUCITHALMIC, 1 à 5 heures avant une intervention chirurgicale, les concentrations en acide fusidique ont été comprises entre 0,14 et 2,2 µg/mL dans le liquide de la chambre antérieure de l'œil. Chez des patients (n = 20) ayant reçu une goutte de FUCITHALMIC 1, 5, ou 12 heures avant une intervention chirurgicale, la concentration médiane d'acide fusidique a été de 0,3 µg/mL. Une administration répétée (c'est-à-dire l'administration de 2 ou 5 doses) a entraîné une concentration médiane d'acide fusidique de 0,76 µg/mL.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau suivant résume les données de toxicité aiguë obtenues sur les souris et les rats.

Molécule Substance	Espèce	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg poids corp.)
Fusidate de sodium	Souris	Voie orale	860
		Voie IV	180
acide fusidique	Rats	Voie orale	3000
		Voie IV	140
	Souris	Voie orale	5400
		Intrapéritonéale	355
Rats - Adultes - Jeunes	Voie orale	2263	
	Voie orale	443	

Les signes et symptômes de toxicité de l'acide fusidique et de ses sels chez les souris ont été une baisse de l'activité, une ataxie, une démarche chancelante, des tremblements, des convulsions et une accélération de la fréquence respiratoire dans un petit nombre de cas; chez le rat, les seuls symptômes précédant la mort ont été une baisse de l'activité, une salivation discrète et dans quelques cas un coma avec augmentation de la respiration.

Chiens : Du fusidate de sodium a été administré par sonde gastrique à 2 chiens à jeun sous forme de solution à 10 %, aux doses uniques respectives de 250 et 500 mg/kg. Deux autres chiens à jeun ont reçu le médicament sous forme de capsules gélatineuses aux doses respectives de 500 et 1500 mg/kg. Aucune conséquence n'a été constatée chez le chien recevant 500 mg/kg en capsules. Les 3 autres chiens ont vomi dans un délai de 8 à 60 minutes; le chien ayant reçu 1500 mg/kg a été léthargique pendant 12 heures, mais aucun autre effet n'a été observé pendant la période d'observation de 7 jours. Une augmentation dose-dépendante des temps de rétention de la BSP a été observée.

Toxicité subaiguë

Rats : Du fusidate de sodium a été ajouté au régime alimentaire de 2 groupes de rats, composés de 5 mâles et 5 femelles, à des doses de 0 ou 270 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Un groupe

similaire a reçu 500 mg/kg/jour pendant 1 semaine et ensuite 1200 mg/kg/jour pendant 3 semaines. Aucun animal n'est mort au cours de l'essai et aucune lésion significative attribuable au médicament n'a été constatée. À l'exception d'un retard de prise de poids, léger à modéré, pour les mâles du groupe recevant la plus forte dose, les vitesses moyennes de croissance des animaux traités ont été comparables à celles des animaux témoins.

Au cours d'une étude plus récente, du fusidate de sodium a été administré par voie intraveineuse pendant deux semaines à 2 groupes de rats composés de 10 mâles et de 10 femelles à la dose de 21,5 mg/kg par jour dilué dans du sérum physiologique à une concentration de 2,15 mg/mL. Il n'y a pas eu de mortalité et aucun changement d'aspect ou de comportement parmi les animaux. Aucun effet toxique ou autre effet indésirable attribuables au médicament n'ont été constatés.

Chiens : Du fusidate de sodium a été ajouté au régime alimentaire de 3 groupes de 2 chiens. Un groupe a servi de groupe témoin; un autre groupe a reçu une dose de 110 mg/kg/jour pendant 4 semaines et le troisième groupe a reçu une dose de 250 mg/kg/jour pendant 1 semaine puis 470 mg/kg/jour pendant les 3 semaines suivantes. Aucun chien n'a présenté de modification pathologique macro ou microscopique significative pouvant être en rapport avec le médicament administré.

Au cours de la deuxième et troisième semaine, les 2 chiens recevant la plus faible dose ont manifesté une baisse de l'appétit qui était apparemment due à l'appétibilité médiocre du médicament. L'un des 2 chiens a connu une légère perte de poids. Dans le groupe recevant la dose forte, la baisse de l'appétit a limité la prise du médicament à 470 mg/kg/jour, en moyenne. Ces deux animaux ont présenté une petite perte de poids, probablement associée à la baisse des apports alimentaires.

Du fusidate de sodium a également été administré par voie intraveineuse à deux chiens mâles et 2 chiennes pendant 2 semaines à la dose de 21,5 mg/kg par jour, répartis en deux injections égales de 62,5 mL chacune. Hormis un gonflement local au site du cathétérisme, aucun changement n'a été constaté qui aurait pu être considéré en rapport avec l'administration du fusidate de sodium au cours d'un examen macroscopique ou histopathologique.

Dans une autre étude, 2 chiens mâles ont reçu quotidiennement, pendant 2 semaines, 2 perfusions de

10,75 mg/kg de fusidate de sodium dans un volume de 62,5 mL administré en perfusion lente sur une période de 90 minutes. La perfusion de fusidate de sodium a provoqué une intolérance locale qui s'est traduite par des rougeurs et un gonflement au site de canulation. Sur le plan histologique, une réaction d'intolérance veineuse a été constatée.

Toxicité chronique

Rats : Du fusidate de sodium a été ajouté au régime alimentaire de 4 groupes de 40 rats aux doses respectives de 0, 200, 420 ou 840 mg/kg par jour pendant 34 semaines. Les femelles ressentent avant les fortes doses et, dans une moindre mesure, les mâles recevant de fortes doses, ont présenté un retard de la prise de poids. Une neutrophilie discrète a également été constatée chez les mâles et femelles recevant une forte dose. Dix des 14 mâles recevant une forte dose ont présenté une discrète transformation adipeuse du foie sans modification cytopathologique significative.

Dans une autre étude, des rats ont reçu du fusidate de sodium par voie orale à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 24 semaines. Aucune influence sur la croissance ou les données hématologiques et aucun autres effets toxiques n'ont été constatés.

Dans une troisième étude, l'acide fusidique a été administré par voie orale à un groupe de 25 rats mâles et 25 rats femelles à la dose de 400 mg/kg/jour, 6 jours par semaine pendant 5 mois. Aucune modification hématologique ni autre effet toxique n'ont été constatés.

Cobayes : Aucun effet toxique n'a été constaté lorsque du fusidate de sodium a été administré par voie orale à des cobayes, à des doses de 80 mg/kg/jour pendant 50 jours.

Chiens : Du fusidate de sodium ajoutait au régime alimentaire de 4 groupes de 5 chiens en quantité suffisante pour obtenir des doses de 0, 90, 190 ou 300 mg/kg pendant 26 semaines. Les modifications significatives observées ont été les suivantes : 1) perte de poids avec baisse significative de l'appétit chez un animal du groupe recevant la forte dose; toutefois, tous les autres animaux de l'étude ont maintenu leur poids ou en ont pris de manière comparable au groupe témoin en dépit d'une légère réduction des apports alimentaires attribuée par l'investigateur à la médiocre appétibilité du produit; 2) un chien du groupe recevant la forte dose a présenté des augmentations

certaines de la bilirubine plasmatique et de la BSP; un chien recevant la dose intermédiaire a présenté des augmentations légères à modérées de la BSP, de la SGPT et de la phosphatase alcaline; un chien recevant la faible dose a présenté une augmentation modérée de la phosphatase alcaline et une légère augmentation de la bilirubine plasmatique.

Dans une autre étude, l'autopsie a révélé des lésions légères à modérées des cellules hépatiques chez un chien ayant reçu la forte dose (400 mg/kg/jour) à 26 semaines mais les autres animaux n'ont pas présenté de modifications morphologiques attribuables au médicament à cette dose.

Études sur la fertilité et la reproduction

Deux groupes, chacun constitué de 20 rats mâles et de 20 rats femelles, ont reçu 0 ou 400 mg/kg de fusidate de sodium par jour pendant 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au sevrage. Des césariennes ont été réalisées chez la moitié des mères au 20^e jour; les autres femelles gestantes ont mis bas naturellement.

Il n'y a pas eu de différences significatives entre les mères du groupe traité et les mères du groupe contrôle pour ce qui concerne les pourcentages de résorptions, l'état de l'utérus, ou le nombre et le poids des nouveau-nés. Aucune anomalie des tissus mous n'a été trouvée chez les nouveau-nés des deux groupes, mais des anomalies squelettiques (des côtes manquantes chez 2 nouveau-nés du groupe témoin et, dans le groupe traité, la formation incomplète de l'os occipital dans un cas et des malformations des côtes dans un autre cas) sont survenues chez 4 % des nouveau-nés dans les 2 groupes. Ces taux ont été semblables à ceux observés dans le groupe témoin. Les indices de viabilité et d'allaitement, reflétant le développement néonatal, ont été plus élevés dans le groupe traité que dans le groupe témoin, mais toutes les valeurs se situaient dans les limites normales.

Études de tératogénicité

Souris : Des souris gravides ont été séparées en 3 groupes de 16 à 19 animaux, chacun; elles ont reçu par gavage des doses quotidiennes de 20, 100 et 200 mg/kg de fusidate de sodium entre le 6^e et le 15^e jour de gestation. Un autre groupe de 23 souris gravides a servi de témoin, ne recevant que de l'eau par gavage. Au 18^e jour de la gestation, la moitié des mères a été sacrifiée. Les autres femelles ont pu poursuivre la gestation jusqu'au terme.

La répartition des sexes parmi les fœtus et les jeunes, le poids fœtal, le poids à la naissance et la prise de poids ont été normaux et comparables entre tous les groupes. L'incidence moyenne de résorption par mère a été de 1,2, 1, 0,5 et 0,6 dans, respectivement, les groupes recevant 20, 100 et 200 mg/kg ainsi que dans le groupe témoin. Le nombre moyen de jeunes par mère dans le groupe traité n'était pas significativement différent de celui observé parmi les témoins de tous les groupes.

Rats : Des rates gravides ont été séparées en 3 groupes de 29 à 31 animaux, chacun; elles ont reçu par gavage des doses quotidiennes de 20, 100 et 200 mg/kg de fusidate de sodium entre le 3e et le 15e jour de gestation. Un autre groupe de 59 rats gravides a servi de témoin, ne recevant que de l'eau par gavage. Au 21e jour de la gestation, la moitié des mères a été sacrifiée. Les femelles restantes ont pu poursuivre la gestation jusqu'au terme.

Le nombre moyen de jeunes par mère et la répartition des sexes parmi les fœtus et les jeunes, des animaux ayant reçu le médicament étaient comparables à ceux des animaux témoins, sans différence en fonction de la dose. Les poids de naissance et les prises de poids sur une période de 4 mois ont été comparables dans tous les groupes. Aucune malformation fœtale n'a été observée dans un groupe, quel qu'il soit.

Lapins : Dix-huit lapines gravides ont reçu par voie orale 125 mg de fusidate de sodium sous forme de comprimés, une fois par jour entre le 6e et le 18e jour de gestation. Onze animaux gravides servant de témoins ont reçu chaque jour un comprimé de placebo. Au 30e jour de gestation, 9 animaux traités et 3 témoins ont été sacrifiés. Les animaux restants ont pu poursuivre la gestation jusqu'au terme.

La répartition des sexes parmi les fœtus et les jeunes, le poids fœtal, le poids à la naissance ainsi que la prise de poids ont été normaux et comparables entre les deux groupes. Trois fœtus morts ont été trouvés chez chacune de 2 animaux traités et chez 1 animal témoin. Le nombre moyen de jeunes de la portée a été plus faible dans le groupe traité (4,8 jeunes par portée) que dans le groupe témoin (7,6 jeunes par portée). Les examens macroscopiques des jeunes n'ont pas pu mettre en évidence d'effets tératogènes ou d'autres anomalies.

Recherche d'un effet clastogène

Le fusidate de sodium a été évalué à l'aide du test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris. Le test du micronoyau est un test in vivo sur des mammifères destiné à détecter les lésions des chromosomes ou du système mitotique induit par les produits chimiques. Des souris à jeun (10 mâles et 10 femelles) ont reçu par voie orale des doses de 0, 250, et 500 mg/kg de fusidate de sodium dans un volume d'administration de 10 mL/kg. Les animaux ont été sacrifiés entre 24 et 48 heures après l'administration et des échantillons de moelle osseuse ont été prélevés. Des frottis de moelle ont été préparés pour examen microscopique de la morphologie cellulaire et des caractéristiques de coloration. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes ayant reçu le fusidate de sodium et le groupe témoin négatif pour ce qui concerne l'incidence des érythrocytes micronucléés polychromatiques et des érythrocytes normochromatiques. Il en a été conclu que le fusidate de sodium ne présentait aucun signe de pouvoir clastogène.

Études de tolérance oculaire

L'irritation des tissus oculaires a été évaluée sur des lapins New Zealand White (n = 6) pendant 5 jours d'administration de FUCITHALMIC (2 gouttes deux fois par jour) dans l'œil droit. Il n'y a pas eu de différence en termes de rougeur ou d'enflure entre le côté traité et le côté témoin non traité.

Chez des lapins mâles Chinchilla (n = 6), l'effet irritant de FUCITHALMIC (1 goutte deux fois par jour pendant 6 semaines) sur la cornée, l'iris et la conjonctive a été évalué. Une évaluation clinique et un examen ophtalmoscopique quotidiens n'ont montré aucune anomalie dans les yeux droits traités avec FUCITHALMIC par rapport aux yeux gauches ayant reçu l'excipient. À la fin du traitement, les données de l'examen histopathologique étaient comparables entre les groupes de traitement. Une hyperplasie lymphoïde infraépithéliale, minime et localisée, de la conjonctive et une kératite chronique superficielle, minime et localisée, ont été observées dans les deux groupes de traitement. Il n'y a pas eu de différence pour ce qui concerne l'irritation entre le groupe FUCITHALMIC et le groupe témoin ayant reçu l'excipient.

Le potentiel allergénique de FUCITHALMIC a été évalué sur des cobayes. Aucun animal (10 ayant reçu FUCITHALMIC et 10 témoins) n'a été sensibilisé; en conséquence, FUCITHALMIC a été classé comme allergène potentiel faible.

RÉFÉRENCES

1. Barry, AL and Jones, RN : In vitro activity of ciprofloxacin against gram-positive cocci. *American Journal of Medicine* 1987;82 (Suppl. 4A):27-32.
2. Cagle, GD and Abshire, RL: Quantitative ocular bacteriology: a method for the enumeration and identification of bacteria from the skin-lash margin and conjunctiva. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1981; 20(6):751-757.
3. Carr, WD: Comparison of Fucithalamic (fusidic acid viscous eye drops 1%) and Chloromycetin Redidrops (chloramphenicol eye drops 0.5%) in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Journal of Clinical Research*, 1998;1:403-411.
4. Chopra, I: Mechanisms of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *Journal of General Microbiology* 1976;96:229-238.
5. Dirdal, M: Fucithalamic in acute conjunctivitis - open, randomized comparison of fusidic acid, chloramphenicol and framycetin eye drops. *Acta Ophthalmologica* 1987;65:129-133.
6. Godtfredsen, W et al : Fucidin - a new orally active antibiotic. *Lancet* 1962;I:928-931.
7. Hansen, S : Intraocular penetration of fusidic acid with topical Fucithalamic. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1985; 10:329-331.
8. Heczko, PB et al : Susceptibility of human skin aerobic diptheroids to antimicrobial agents in vitro. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 1977;3:141-146.
9. Hvidberg, J: Fusidic acid in acute conjunctivitis - single blind, randomized comparison of fusidic acid and chloramphenicol viscous eye drops. *Acta Ophthalmologica* 1987;65:43-47.
10. Kowalski, RP et al: Comparison of Ciprofloxacin and Ofloxacin using human corneal susceptibility levels. *Cornea* 1998; 17(3):282-287.

11. Lambert, HP and O=Grady, FW, Eds: Fucidanes. In : Antibiotic and Chemotherapy, 6th Edition Churchill Livingstone 1992; Chapter 13:157-159.
12. Renne, R : Letter to the editor. Canadian Journal of Dermatology 1995;7:752.
13. Ridgeway et al: Activity of antimicrobial against chlamydia trachomatis in vitro. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1979; 5:483-484.
14. Shanson, DC: Clinical relevance of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990; 25:(Suppl. B)15-21.
15. Soriano: Antimicrobial susceptibilities of corynebacterium species and other non-sporeforming gram positive bacilli to 18 antimicrobial agents. Antimicro. Ag. Chemother. 1995;39:208-214.
16. Tabbara, KF et al : In vitro susceptibility to fusidic acid of clinically significant staphylococcal isolates from ocular infections. Saudi Medical Journal 1987;8:167-170.
17. Taylor, PB et al : Corneal and intraocular penetration of topical and subconjunctival fusidic acid. British Journal of Ophthalmology 1987;7:598-601.
18. Thomas, MG and Lang, SDR : In vitro activity of coumermycin against methicillin-resistant staphylococci: a comparison with six other agents. J. Antimicrob. Chemother. 1986;18:171-175.
19. Thorn, P and Johansen, S: Pharmacokinetic investigation of fusidic acid 1% viscous eye drops in healthy volunteers. European Journal of Ophthalmology 1997;7:9-12.
20. Traub, WH and Kleber, I: Interpretation of diffusion susceptibility data obtained with 10Φ Fucidin (sodium fusidate) discs against clinical isolates of Staphylococcus aureus. Chemotherapy 1974; 20:92-96.

21. Traub, WH and Leonhard, B: Susceptibility of *Moraxella catarrhalis* to 21 antimicrobial drugs. Validity of current NCCLS criteria for the interpretation of agar disk diffusion antibiograms. *Chemotherapy* 1997; 43:159-167.
22. Van Bijsterveld, OP et al : Fusidic acid in tear fluid: pharmacokinetic study with fusidic acid viscous eye drops. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1987;12:215-218.
23. Van Bijsterveld, OP et al : Fusidic acid in infections of the external eye. *Infection* 1987;15:16-19.
24. Van Bijsterveld, OP and Ekdorf, B: Treatment of eye infections. *Antimicrobial Agents Annual* 1987;2:392-404.
25. Verbist, L: The antimicrobial activity of fusidic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25(Suppl. B):1-5.
26. Wall, AR et al : Comparison of Fucithalmic (fusidic acid viscous eye drops 1%) and Noroxin (norfloxacin ophthalmic solution 0.3%) in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *J. Drug Assess.* 1998; 1:549-558.
27. Williamson, J et al : Estimation of sodium fusidate levels in human serum, aqueous humour and vitreous body. *Brit. J. Ophth.* 1970;54:126-130.

Données du dossier.