

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**OFLOXACINE EN COMPRIMÉS**

**Norme maison**

**200 mg, 300 mg et 400 mg**

**Antibiotique**

**AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan, Ontario  
L4K 4N7**

**DATE DE RÉVISION :  
20 juillet 2015**

N° de contrôle : 183164

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT****OFLOXACINE EN COMPRIMÉS**

Norme maison

200 mg, 300 mg et 400 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotique

**MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

L'ofloxacine est un antibiotique de la classe des fluoroquinolones synthétiques à large spectre, à administration orale.

L'ofloxacine exercerait un effet bactéricide sur les cellules bactériennes sensibles en inhibant une enzyme bactérienne essentielle, l'ADN-gyrase, un catalyste crucial pour la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien.

La biodisponibilité de l'ofloxacine en comprimés est d'environ 98 %. L'ofloxacine est rapidement et complètement absorbée à partir de la partie supérieure de l'intestin grêle, suivant son administration par voie orale. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ofloxacine à la suite de la prise de doses uniques de 200, 300 et 400 mg, ainsi que de doses multiples de 400 mg par des hommes en bonne santé sont résumés ci-dessous.

Dose	C <sub>max</sub> µg/mL ± É.-T.	ASC <sub>0</sub> -dernière mesure µg x h/mL ± É.-T.	T <sub>max</sub> ± É.-T.	t <sub>1/2</sub>
200 mg-en dose unique	1,7 ± 0,3	14,1 ± 2,3	1,5 ± 0,3	4,9
300 mg-en dose unique	2,6 ± 0,4	21,2 ± 2,5	1,7 ± 0,5	4,6
400 mg-en dose unique	3,7 ± 0,7	31,4 ± 4,7	1,8 ± 0,6	3,8
400 mg-à l'état d'équilibre	5,0 ± 1,0	62,9 ± 14,5	1,7 ± 0,5	5,2

Son élimination se fait principalement par voie rénale. L'ofloxacine subit une biotransformation minime.

### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé.

On a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption de l'ofloxacine après l'administration par voie orale d'une seule dose de 400 mg (un comprimé de 400 mg) d'OFLOXACIN EN COMPRIMÉS ou de Floxin. Les résultats provenant de données mesurées sont résumés ci-dessous :

<u>Paramètre</u>	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes (%)*
	OFLOXACIN EN COMPRIMÉS	Floxin <sup>†</sup>	
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	30,9 31,7 (22)	31,0 31,7 (21)	99,5
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	33,3 34,2 (23)	33,2 34,1 (22)	100,0
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,75 3,82 (19)	3,69 3,76 (20)	102,4
T <sub>max</sub> (h)	1,86 (33)	1,77 (31)	–
t <sub>½</sub> (h)	6,16 (12)	5,99 (14)	–

Les paramètres T<sub>max</sub> et t<sub>½</sub> sont exprimés en moyennes arithmétiques.

\*D'après l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.

†Floxin (Ortho–McNeil Inc.) a été acheté dans une pharmacie de détail au Canada.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

OFLOXACIN EN COMPRIMÉS (ofloxacine) est indiqué pour le traitement des adultes présentant les infections suivantes causées par des souches sensibles de micro-organismes précis :

Infections des voies respiratoires inférieures : y compris la pneumonie et l'exacerbation aiguë d'une bronchite chronique causée par *Hæmophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis*.

Infections des voies urinaires : CYSTITES SANS COMPLICATION causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Proteus mirabilis*.

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES AVEC COMPLICATIONS causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Proteus mirabilis*.

Prostatite : due à *Escherichia coli*.

Maladies transmissibles sexuellement (voir MISES EN GARDE) : gonorrhée aiguë, sans complication de l'urètre et du col de l'utérus causée par *Neisseria gonorrhoeae*. Urétrite/cervicite causée par *Chlamydia trachomatis* ou infections mixtes causées par *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*.

Remarque : L'ofloxacine n'est pas efficace pour le traitement de la syphilis. Tous les patients atteints de gonorrhée doivent passer un test sérologique initial de dépistage de la syphilis et un test sérologique de suivi trois mois plus tard (voir MISES EN GARDE).

Infections de la peau et des annexes cutanées : infections sans complications de la peau et des annexes cutanées causées par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*.

Il faut effectuer les cultures et les antibiogrammes appropriés avant le traitement afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes en cause, et de déterminer leur sensibilité à l'ofloxacine. Le traitement par l'ofloxacine peut être instauré avant l'obtention des résultats de ces tests; une fois les résultats des tests bactériologiques connus, le traitement doit être ajusté au besoin.

Comme c'est le cas d'autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent développer une résistance assez rapidement durant le traitement par l'ofloxacine. La réalisation périodique de cultures et d'antibiogrammes pendant le traitement renseignera non seulement sur l'effet thérapeutique de l'antibiotique, mais aussi sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne.

Si l'on soupçonne ou que l'on sait que des bactéries anaérobies contribuent à l'infection, un traitement approprié ciblant ces pathogènes doit être envisagé.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'ofloxacine est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à cet agent ou aux antibiotiques de la classe des quinolones.

### **MISES EN GARDE**

**L'innocuité et l'efficacité de l'ofloxacine n'ont pas été établies chez les enfants, les adolescents (de moins de 18 ans), les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE; Pédiatrie, Emploi pendant la grossesse et l'allaitement).**

L'administration orale d'ofloxacine a produit des lésions dans les cartilages des articulations portantes et une boiterie chez plusieurs espèces d'animaux immatures (voir TOXICOLOGIE; Autres études). Par conséquent, OFLOXACIN EN COMPRIMÉS (ofloxacine) ne doit pas être utilisé chez les patients prépubères.

### Syphilis

**L'ofloxacine n'est pas efficace pour le traitement de la syphilis.** Les antibiotiques administrés à fortes doses pendant de courtes durées pour traiter la gonorrhée peuvent masquer ou retarder les symptômes de la syphilis durant la phase d'incubation. Tous les patients qui ont contracté la gonorrhée doivent passer un examen sérologique de dépistage de la syphilis au moment du diagnostic. Les patients traités par l'ofloxacine doivent passer un test sérologique de suivi de la syphilis trois mois plus tard.

### Réactions d'hypersensibilité

On a rapporté des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles (anaphylactiques/anaphylactoïdes) chez les patients traités par des quinolones, y compris l'ofloxacine. Ces réactions surviennent souvent après la première dose. Certaines réactions étaient accompagnées de : collapsus cardiovasculaire, hypotension/choc, convulsions, perte de conscience, picotements, œdème de Quincke (dont œdème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), obstruction des voies respiratoires (incluant bronchospasme, essoufflements et détresse respiratoire aiguë), dyspnée, urticaire, démangeaisons, et autres réactions cutanées graves. Quelques patients avaient déjà eu des réactions d'hypersensibilité. L'administration de l'ofloxacine doit être suspendue dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité aiguës graves peuvent

nécessiter un traitement par l'épinéphrine ou d'autres mesures de réanimation, incluant : oxygène, solutés intraveineux, antihistaminiques, corticoïdes ou amines vasopressives et assistance respiratoire au besoin (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas graves et parfois mortels, de cause inconnue, ont été rapportés chez les patients traités par des quinolones y compris, extrêmement rarement, l'ofloxacine. Ces réactions, parfois très graves, surviennent généralement après l'administration de doses multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre au moins l'un des effets suivants : fièvre, éruptions cutanées ou réactions dermatologiques graves (p. ex. nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie inflammatoire d'origine allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie, y compris l'anémie hémolytique et l'anémie aplasique, thrombocytopénie, y compris le purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques. Dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de l'ofloxacine et administrer des soins de soutien (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### Effets sur le SNC

Convulsions, augmentation de la pression intracrânienne et psychoses toxiques ont été rapportées chez des patients traités par des quinolones, y compris l'ofloxacine. Les quinolones, y compris l'ofloxacine, peuvent aussi causer une stimulation du système nerveux central pouvant susciter des tremblements, de l'agitation, de la nervosité/l'anxiété, une sensation de tête légère, de la confusion, des hallucinations, de la paranoïa, une dépression, des cauchemars, de l'insomnie et, rarement, des pensées ou des gestes suicidaires. Ces réactions peuvent se manifester après la première dose. Si elles surviennent chez des patients traités par l'ofloxacine,

il faut cesser d'administrer le médicament et prendre les mesures qui s'imposent. L'ofloxacine, comme toutes les quinolones, doit être utilisée avec prudence si un trouble du SNC est soupçonné ou avéré, lequel prédispose aux crises convulsives ou risque de diminuer le seuil épiléptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie, etc.), ou en présence d'autres facteurs de risque pouvant avoir ces mêmes effets (p. ex. certaines pharmacothérapies, dysfonction rénale, etc.) (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

### Troubles de la vision

Si des troubles de la vision se produisent en relation avec l'emploi d'OFLOXACIN EN COMPRIMÉS, consulter immédiatement un ophtalmologiste. Une légère augmentation du risque de décollement de la rétine a été associée à l'emploi des fluoroquinolones lors de certaines études observationnelles, mais le lien de causalité avec le médicament n'a pas été clairement établi.

### Effets gastro-intestinaux

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec la prise de presque tous les antibiotiques, y compris l'ofloxacine; leur gravité peut être légère ou menacer le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager un tel diagnostic chez des patients présentant une diarrhée après l'administration d'antibiotiques.

Le traitement antibactérien modifie la flore physiologique du côlon et peut favoriser la prolifération des bactéries *Clostridium*. Les études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* serait la principale cause de « colite associée aux antibiotiques ». Une fois le diagnostic de colite pseudomembraneuse établi, des mesures thérapeutiques doivent être instaurées. En général, la

colite pseudomembraneuse légère disparaît simplement après l'arrêt du médicament. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager une prise en charge par des liquides, des électrolytes, un supplément de protéines et un antibiotique oral efficace contre *C. difficile* (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Durant un traitement de longue durée, il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions organiques, notamment les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez les sujets traités par l'ofloxacine, il faut maintenir une hydratation suffisante pour prévenir la formation d'une urine trop concentrée.

### **Fonction rénale/hépatique**

Administrer l'ofloxacine avec prudence en présence d'insuffisance rénale ou hépatique. Chez les patients atteints ou peut-être atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, il convient de procéder à une surveillance clinique étroite et aux examens de laboratoire appropriés avant et durant le traitement à cause du risque d'élimination réduite de l'ofloxacine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\leq 50$  mL/min), il faut modifier le schéma posologique (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Réactions allergiques

Des réactions phototoxiques modérées à graves ont été observées chez les patients directement exposés au soleil pendant le traitement par des médicaments de la classe de l'ofloxacine. Il faut donc éviter de trop s'exposer au soleil. La survenue de réactions phototoxiques (p. ex. éruption cutanée, etc.) impose l'arrêt du traitement.

### Utilisation pendant la grossesse

Des doses équivalant à 50 et à 10 fois la dose thérapeutique maximale d'ofloxacine (en mg/kg) ont été toxiques pour les fœtus (c.-à-d. diminution du poids corporel fœtal et augmentation de la mortalité fœtale) de rats et de lapins, respectivement. Des variations mineures du squelette ont été rapportées chez des rats ayant reçu des doses de 810 mg/kg/jour, ce qui correspond à plus de 10 fois la dose maximale prévue chez l'humain (en mg/m<sup>2</sup>).

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies pendant la grossesse. L'ofloxacine ne doit être prescrite pendant la grossesse que si le bienfait possible du traitement justifie le risque auquel s'expose le fœtus (voir MISES EN GARDE).

### Allaitement

Pendant l'allaitement, une seule dose de 200 mg a entraîné des concentrations d'ofloxacine dans le lait qui étaient similaires à celles présentes dans le plasma. En raison du risque d'effets indésirables graves de l'ofloxacine chez le nourrisson allaité, il faut soit arrêter l'allaitement, soit cesser de prendre l'ofloxacine, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES).

## Pédiatrie

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'ofloxacin cause de l'arthropathie (arthrose) et de l'ostéochondrose chez les jeunes animaux de plusieurs espèces (voir MISES EN GARDE).

## Patients atteints de maladies et d'affections particulières

### Troubles du SNC

L'ofloxacin, comme toutes les quinolones, doit être utilisée avec prudence si un trouble du SNC est soupçonné ou avéré, lequel prédispose aux crises convulsives ou risque de diminuer le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie, etc.), ou en présence d'autres facteurs de risque pouvant avoir ces mêmes effets (p. ex. consommation abusive d'alcool, certaines pharmacothérapies, dysfonction rénale, etc.) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses).

### Perturbations de la glycémie

Comme c'est le cas des autres quinolones, des troubles de la glycémie, y compris une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été rapportés, généralement chez les patients diabétiques suivant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. glyburide/glibenclamide, etc.) ou par l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. Si une réaction hypoglycémique survient chez un patient traité par l'ofloxacin, le patient doit immédiatement arrêter de prendre l'ofloxacin et recevoir les mesures auxiliaires qui s'imposent (voir PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses et EFFETS INDÉSIRABLES).

## Interactions médicamenteuses

Antiacides, sucralfate, cations métalliques et multivitamines : Les quinolones peuvent former des complexes stables avec de nombreux ions métalliques. L'administration par voie orale de quinolones avec des antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium; du sucralfate; des cations divalents ou trivalents comme le fer; ou des multivitamines contenant du zinc peut considérablement entraver l'absorption des quinolones orales, entraînant ainsi des taux systémiques d'antibiotique considérablement inférieurs à ceux recherchés. Ces agents ne doivent pas être pris deux heures avant ou après l'administration d'ofloxacine.

Cimétidine : Il a été montré que la cimétidine altérait l'élimination de certaines quinolones. Cette altération a entraîné des augmentations significatives de la demi-vie et de l'ASC de certaines quinolones. Le risque d'interaction entre l'ofloxacine et la cimétidine n'a pas été étudié.

Cyclosporine : Les taux sériques accrus de cyclosporine ont été rapportés suivant la prise concomitante de certaines autres quinolones. Le risque d'interaction entre l'ofloxacine et la cyclosporine n'a pas été étudié.

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 : La plupart des antibiotiques de la classe des quinolones inhibent l'activité enzymatique du cytochrome P450. Cela peut accroître la demi-vie de certains médicaments aussi métabolisés par ce système enzymatique (p. ex. cyclosporine, théophylline/méthylxanthines, warfarine, etc.) s'ils sont administrés avec des quinolones. L'ampleur de cette inhibition varie selon les différentes quinolones (voir Autres interactions médicamenteuses).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens avec une quinolone, y compris l'ofloxacine, peut augmenter le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives (voir MISES EN GARDE).

Probénécide : On a rapporté que la prise concomitante du probénécide avec certaines autres quinolones affectait la sécrétion tubulaire rénale. L'effet du probénécide sur l'élimination de l'ofloxacine n'a pas été étudié.

Théophylline : Les taux de théophylline à l'état d'équilibre peuvent augmenter lorsque l'ofloxacine est administrée avec la théophylline. Comme c'est le cas des autres quinolones, l'administration concomitante d'ofloxacine peut prolonger la demi-vie de la théophylline, augmenter les taux sériques de théophylline, et augmenter le risque de réactions indésirables liées à la théophylline. Il faut surveiller de près les taux de théophylline et ajuster sa posologie lorsqu'elle est administrée avec l'ofloxacine. Des réactions indésirables (y compris des crises convulsives) peuvent survenir, avec ou sans élévation du taux sérique de théophylline (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS : Généralités).

Warfarine : On a rapporté que certaines quinolones augmentaient les effets de la warfarine, un anticoagulant oral, ou de ses dérivés. Par conséquent, si une quinolone doit être administrée avec la warfarine ou ses dérivés, il faut surveiller le temps de prothrombine (TP) (ou d'autres tests de coagulation), et modifier la dose de warfarine en conséquence.

Antidiabétiques (p. ex. insuline, glyburide/glibenclamide, etc.) : Étant donné que des perturbations de la glycémie, incluant l'hyperglycémie et l'hypoglycémie, ont été rapportées chez les patients prenant des quinolones avec un antidiabétique, il est recommandé de surveiller de près la glycémie lorsque ces agents sont pris en concomitance.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Expérience des essais cliniques

Nous présentons ici une compilation des données sur l'ofloxaciné d'après l'expérience clinique obtenue avec les préparations orales et intraveineuses. La fréquence des réactions indésirables liées au médicament était de 11 % chez les patients des essais cliniques de phases 2 et 3. Parmi les patients qui recevaient des doses multiples d'ofloxaciné, 4 % ont abandonné le traitement à cause d'événements indésirables.

Lors des essais cliniques, les épisodes suivants ont été considérés comme probablement liés au médicament chez les patients ayant reçu plusieurs doses d'ofloxaciné :

Nausées	3 %	Vomissements	1 %
Insomnie	3 %	Étourdissements	3 %
Éruption cutanée	1 %	Prurit	1 %
Prurit génital externe chez la femme	1 %	Vaginite	1 %
Diarrhée	1 %	Céphalées	3 %
		Dysgueusie	1 %

Lors des essais cliniques, les effets indésirables signalés le plus souvent, quel que soit leur lien avec le médicament, étaient :

Nausées	10 %	Insomnie	7 %
Vomissements	4 %	Céphalées	9 %
Diarrhée	4 %	Vaginite	5 %
Prurit génital externe chez la femme	6 %	Étourdissements	5 %

Les autres effets indésirables survenus lors des essais cliniques à des taux de 1 à 3 %, et inférieurs à 1 %, quel que soit leur lien avec le médicament ou la voie d'administration étaient :

Système corporel	Effets indésirables, quel que soit leur lien avec le médicament ou la voie d'administration	
	< 1 %	1 % – 3 %
Organisme entier	asthénie, frissons, douleur aux extrémités, malaise, douleur, épistaxis	douleur thoracique, fatigue, douleur et crampes abdominales, douleur au tronc et pharyngite
Nutrition/métabolisme	soif, perte pondérale	diminution de l'appétit, sécheresse buccale, dysgueusie
Organes des sens	diminution de l'acuité auditive, photophobie, acouphènes	troubles visuels
Système nerveux	anxiété, changement cognitif, confusion, dépression, rêves anormaux, euphorie, hallucinations, paresthésie, crises convulsives, syncope, vertige, tremblements	nervosité, troubles du sommeil, somnolence.
Appareil cardiovasculaire	arrêt cardiaque, œdème, hypertension, hypotension, palpitations, vasodilatation	–
Appareil respiratoire	toux, arrêt respiratoire, rhinorrhée	–
Appareil gastro-intestinal	Dyspepsie	flatulence, souffrance gastro-intestinale, constipation
Appareil génital/reproducteur	brûlure, irritation, douleur et éruption aux parties génitales féminines, dysménorrhées, ménorragie, métrorragie	écoulement vaginal
Voies urinaires	dysurie, pollakiurie, rétention urinaire	–
Peau/hypersensibilité	œdème de Quincke, diaphorèse, urticaire, vascularite	prurit, fièvre, éruption cutanée
Appareil musculosquelettique	arthralgie, myalgie	–

Les anomalies suivantes des constantes biologiques sont apparues chez  $\geq 1$  % des patients ayant reçu plusieurs doses d'ofloxacine. Nous ne savons pas si ces anomalies ont été causées par le médicament ou les affections sous-jacentes traitées.

Système hématopoïétique : anémie, leucopénie, leucocytose, neutropénie, neutrophilie, taux accru de granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé, lymphocytopénie, éosinophilie, lymphocytose, thrombocytopénie, thrombocytose, VSG accrue

Système hépatique : taux élevé de phosphatase alcaline, d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT)

Biochimie sérique : hyperglycémie, hypoglycémie, taux élevé de créatinine, taux élevé d'azote uréique du sang

Urinaire : glycosurie, protéinurie, alcalinurie, hyposthénurie, hématurie, pyurie

### Pharmacovigilance à l'échelle mondiale

On a rapporté d'autres effets indésirables, dont on ne connaît pas le lien avec le médicament, dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale relative aux quinolones, y compris l'ofloxacine.

Système corporel	Effet indésirable
Organes des sens	diplopie, nystagmus, vision trouble, troubles : du goût, de l'odorat, de l'audition et de l'équilibre, généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
Système nerveux	cauchemars; pensées ou gestes suicidaires, désorientation, réactions psychotiques, paranoïa; phobie, agitation, nervosité, agressivité/hostilité, réaction maniaque, labilité émotionnelle; neuropathie périphérique, ataxie, incoordination; exacerbation possible : de la myasthénie grave et des troubles extrapyramidaux; dysphasie, sensation de tête légère (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
Appareil cardiovasculaire	thrombose cérébrale, œdème pulmonaire, tachycardie, hypotension/choc, syncope
Appareil respiratoire	bronchospasme, dyspnée, pneumopathie inflammatoire d'origine allergique, stridor
Appareil gastro-intestinal	dysfonction hépatique y compris : nécrose hépatique, hépatite, ictère (cholostatique ou hépatocellulaire); perforation intestinale; colite pseudomembraneuse, hémorragie GI; hoquet; muqueuse buccale douloureuse, pyrose (voir MISE EN GARDE).
Appareil génital/reproducteur	candidose vaginale
Voies urinaires	anurie, polyurie, insuffisance rénale, calculs rénaux, rétention urinaire, néphrite interstitielle, hématurie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
Peau/hypersensibilité	réactions/choc anaphylactiques/anaphylactoïdes; purpura, maladie du sérum, érythème polymorphe/syndrome de Stevens–Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, nécrolyse épidermique toxique, érythème noueux, hyperpigmentation, conjonctivite, éruption vésiculobulleuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Système endocrinien et métabolisme	hyperglycémie ou hypoglycémie, notamment chez les patients diabétiques prenant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux (voir PRÉCAUTIONS : Généralités et

	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
Système hématopoïétique	anémie, y compris hémolytique et aplasique; hémorragie, pancytopenie, agranulocytose, leucopénie, dépression médullaire réversible, thrombocytopenie, purpura thrombocytopenique thrombotique, pétéchies, ecchymoses/bleus (voir MISES EN GARDES).
Appareil locomoteur	tendinite/rupture d'un tendon; faiblesse
Anomalies des constantes biologiques	Système hématopoïétique : prolongation du temps de prothrombine Biochimie sérique : acidose, augmentation des taux de : triglycérides sériques, cholestérol sérique, potassium sérique; des tests de la fonction hépatique y compris : GGTP, LDH, bilirubine. Urinaire : albuminurie, candidurie

Lors des essais cliniques où des doses multiples ont été administrées, des anomalies ophtalmologiques, entre autres des cataractes et des opacités ponctuées multiples du cristallin, ont été notées chez des patients traités par d'autres quinolones. Le lien entre les médicaments et ces anomalies n'a pas encore été établi.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

L'information sur le surdosage par l'ofloxacine est limitée. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté. Dans ce cas, une femme adulte a reçu 3 grammes d'ofloxacine par voie intraveineuse en 45 minutes. Un échantillon de sang prélevé 15 minutes après la fin de la perfusion a révélé un taux d'ofloxacine de 39,3 µg/mL. En sept heures, le taux a baissé à 16,2 µg/mL et, en 24 heures, à 2,7 µg/mL. Durant la perfusion, la patiente a présenté une somnolence, des nausées, des étourdissements, des bouffées de chaleur et de froid, une enflure et un engourdissement subjectifs du visage, un trouble de l'articulation du langage, ainsi qu'une désorientation légère à modérée. À l'exception des étourdissements, toutes les plaintes ont disparu dans l'heure suivant l'arrêt de la perfusion. Les étourdissements, qui étaient le plus incommodes lorsque le sujet était debout, ont disparu en neuf heures environ. Les analyses de laboratoire n'ont révélé aucun changement significatif sur le plan clinique pour ce qui est des paramètres mesurés habituellement chez cette patiente.

En cas de surdosage aigu, il faut mettre le patient sous observation et maintenir un niveau d'hydratation adéquat. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent pas efficacement l'ofloxacine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Généralités**

Les recommandations posologiques s'appliquent aux patients dont la fonction rénale est normale (c.-à-d. clairance de la créatinine > 50 mL/min). Pour les patients atteints d'insuffisance rénale (c.-à-d. clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min), voir Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

La posologie habituelle d'OFLOXACIN EN COMPRIMÉS (ofloxacine) est de 200 mg à 400 mg par voie orale toutes les 12 heures, comme cela est décrit dans le TABLEAU DES POSOLOGIES.

Les antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium; le sucralfate; les cations divalents ou trivalents comme le fer; ou les multivitamines contenant du zinc ne doivent pas être pris dans les deux heures précédant ou suivant l'administration orale d'ofloxacine (voir PRÉCAUTIONS).

**TABLEAU DES POSOLOGIES (patients dont la fonction rénale est normale)**

Infection	Description	Dose unitaire	Fréquence	Durée*	Dose quotidienne
Infections des voies respiratoires inférieures	Exacerbation de la bronchite chronique ou pneumonie	400 mg	q12h	10 jours	800 mg
Maladies transmissibles sexuellement	Gonorrhée aiguë sans complication	400 mg	Dose unique	1 jour	400 mg
	Cervicite/urétrite causée par <i>C. trachomatis</i> ou infections mixtes causées par <i>C. trachomatis</i> et <i>N. gonorrhœæ</i>	300 mg	q12h	7 jours	600 mg
Infections de la peau et des annexes cutanées	Sans/avec complications	400 mg	q12h	10 jours	800 mg
Voies urinaires	Cystite aiguë	200 mg	q12h	3 jours	400 mg
	IVU sans complications	200 mg	q12h	7 jours	400 mg
	IVU avec complications	200 mg	q12h	10 jours	400 mg
Prostatite		300 mg	q12h	6 semaines	600 mg

\*Durée totale de l'antibiothérapie. S'il y a lieu, les patients peuvent passer de l'ofloxacin i.v. à une dose équivalente d'ofloxacin en comprimés. Par exemple, les patients recevant 400 mg i.v. q12h peuvent passer à 400 mg q12h ou 2 f.p.j. par voie orale.

### Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

La posologie doit être ajustée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 50 mL/min. Après l'administration d'une dose initiale normale, l'intervalle posologique doit être ajusté de la manière suivante :

Clairance de la créatinine	Dose unitaire d'entretien	Fréquence
20-50 mL/min	D'après la recommandation du tableau des posologies	q24h
< 20 mL/min	½ de la dose recommandée dans le tableau des posologies	q24h

Lorsqu'on connaît uniquement le taux de créatinine sérique, la formule suivante peut servir à estimer la clairance de la créatinine. Le taux de créatinine sérique doit refléter une fonction rénale à l'état d'équilibre.

$$\text{Hommes : Clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

Femmes : 0,85 × la valeur calculée pour les hommes.

### Patients atteints de cirrhose

Il se peut que l'excrétion d'ofloxacine diminue chez les patients atteints de troubles graves de la fonction hépatique (p. ex. cirrhose avec ou sans ascites). Il ne faut donc pas dépasser la dose maximale quotidienne de 400 mg d'ofloxacine.

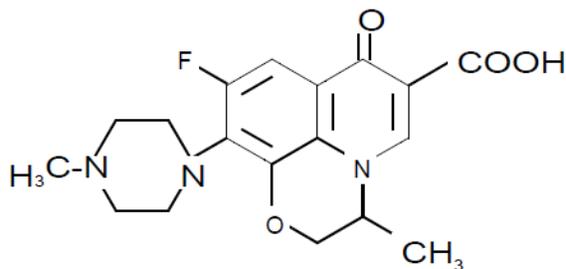
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Ofloxacin

Nom chimique : Acide (+)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de]-1,4 benzoxazine-6-carboxylique.

Formule structurale :



Formule moléculaire :  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

Poids moléculaire : 361,4

Description : L'ofloxacin, une carboxyquinolone fluorée, se présente sous forme de poudre cristalline ou de cristaux de couleur blanc cassé à jaune pâle. Elle est inodore et son goût est amer. Les caractéristiques de solubilité relative de l'ofloxacin à la température ambiante, définies par la nomenclature USP, indiquent que l'ofloxacin est considérée comme soluble dans les solutions aqueuses dont le pH est compris entre 2 et 5. Elle est très peu à légèrement soluble dans les solutions aqueuses dont le pH est de 7 (la solubilité devient de 4 mg/mL), et très soluble dans les solutions aqueuses dont le pH est supérieur à 9. De plus, elle est très soluble dans l'acide acétique glacial, peu soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans le méthanol,

l'éthanol et l'acétone.  $pK_a - pK_a$  : 5,74 (COOH) et  $pK_{a_2}$  : 7,90 (CH<sub>3</sub>-N). Le pH est de 7,16 (solution saturée). Le point de fusion est compris entre 260 et 270 °C.

### Composition

En plus de l'ofloxacin, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, méthylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdale, polydextrose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et cire de carnauba. Les comprimés de 200 mg et de 400 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune.

### Recommandations sur la stabilité et l'entreposage

OFLOXACIN EN COMPRIMÉS doit être conservé dans des contenants bien fermés. Conserver à la température ambiante (15 – 30 °C), à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

**200 mg** : Chaque comprimé pelliculé de couleur jaune pâle, ovale et biconvexe, portant l'inscription « 200 » d'un côté, contient 200 mg d'ofloxacin. Ils sont offerts en flacons de 100 et 250 comprimés, et en emballages de 100 doses unitaires.

**300 mg** : Chaque comprimé pelliculé de couleur blanche, ovale et biconvexe, portant l'inscription « 300 » d'un côté, contient 300 mg d'ofloxacin. Ils sont offerts en flacons de 100 et 250 comprimés, et en emballages de 100 doses unitaires.

400 mg : Chaque comprimé pelliculé de couleur jaune, ovale et biconvexe, portant l'inscription « 400 » d'un côté, contient 400 mg d'ofloxacine. Ils sont offerts en flacons de 100 et 250 comprimés, et en emballages de 100 doses unitaires.

### **MICROBIOLOGIE**

L'ofloxacine est active *in vitro* contre un large spectre de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, aérobies et anaérobies (tableau 1). L'ofloxacine est souvent bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices.

L'ofloxacine n'est pas inhibée par les enzymes  $\beta$ -lactamases.

TABLEAU 1. POURCENTAGE CUMULATIF DES SOUCHES INHIBÉES AUX CONCENTRATIONS INDIQUÉES D'OFLOXACINE

Genre ou espèces	N <sup>bre</sup> d'isolats testés	CMI (µg/mL)											
		0,062	0,125	0,25	0,5	1,0	2	4	8	16	32	64	128
Enterococcus ( <i>Streptococcus faecalis</i> )	16						50	50					
Enterococci spp.	73		1	6	14	44	85	95	100				
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluant les souches résistantes à la méthicilline)	40			50	90		100						
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (including methicillin-resistant strains)	45			50		90							
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	20					90	100						
Staphylococcus spp.	110		41	93	98	100							
<i>Streptococcus agalactiæ</i>	45						90	100					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20						90	100					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	29						90						
Streptococci (serogroups A, B, C)	49	4	14	20	43	82	96			100			
<i>Clostridium perfringens</i>	≥10					50	90						
<i>Clostridium welchii</i>	50				50	90							
Clostridium spp.	25						40		50		90		
Peptococcus spp.	20						50	90					
Peptostreptococcus spp.	20						50	90					
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	32				50		90						
Acinetobacter spp.	14	57	71	86				93	100				
<i>Aeromonas hydrophila</i>	25	90											
<i>Aeromonas</i> spp.	10	90					100						
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	20	50	90				100						
<i>Bordetella parapertussis</i>	46		50		90								
<i>Bordetella pertussis</i>	75		90										
<i>Campylobacter jejuni</i>	100					50	>90						
<i>Citrobacter diversus</i>	27	90											
<i>Citrobacter freundii</i>	32		50			90							
Citrobacter spp.	54	28	68	81	98	100							
<i>Enterobacter aerogenes</i>	32		50			90							
<i>Enterobacter cloacæ</i>	29		50		90								
Enterobacter spp.	95	83	93	99	100								
<i>Escherichia coli</i>	193	97	98	100									
<i>Hemophilus ducreyi</i>	50	90											
<i>Hemophilus influenzae</i>	40	90					100						

Genre ou espèces	N <sup>bre</sup> d'isolats testés	CMI (µg/mL)												
		0,062	0,125	0,25	0,5	1,0	2	4	8	16	32	64	128	
<i>Hemophilus parainfluenzæ</i>	≥10	50			90									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32			50	90									
<i>Klebsiella oxytoca</i>	30			50			90							
<i>Klebsiella</i> spp.	73	51	81	92	96	99		100						
<i>Neisseria gonorrhœæ</i>	30	90						100						
<i>Neisseria meningitidis</i>	25	90												
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	62	90												
<i>Plesiomonas</i> species	≥10	90												
<i>Proteus mirabilis</i>	40	60	97	100										
<i>Protus vulgaris</i>	22	73	100											
<i>Proteus morganii</i> *	44	89	93		98			100						
<i>Providencia rettgeri</i>	30					50			90					
<i>Providencia stuartii</i>	31				50			90						
<i>Pseudomonas æruginosa</i>	256			9	49	88	98	100						
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	≥10					50		90						
<i>Pseudomonas</i> spp.	48	13	31	60	77	85	94	94	100					
<i>Salmonella</i> spp.	47	94	98		100									
<i>Serratia marcescens</i>	32				50			90						
<i>Serratia</i> spp.	107		1	4	18	37	72	93	96	97	98		100	
<i>Shigella</i> spp.	28	50	90											
<i>Vibrio cholerae</i>	13	50	90											
<i>Yersinia enterocolitica</i>	12	90												
<i>Bacteroides fragilis</i>	30						48	50	90					
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	40					50	100							
<i>Eikenella corrodens</i>	17	90												
<i>Gardnerella vaginalis</i>	20					50	100							
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4						100							
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10			50	90									
<i>Legionella pneumophila</i>	≥10			50	90									
<i>Mycobacterium hominis</i>	51					50	90							
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	≥10				50	90								
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≥10					50	90							
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	≥10					50	90							

\* Cette espèce s'appelait autrefois *Branhamella catarrhalis*.

\*\* Dans certaines références, cette espèce est appelée *Morganella morganii*.

De nombreuses souches d'autres espèces streptococciques, les espèces du genre *Enterococcus* et des bactéries anaérobies sont résistantes à l'ofloxacin. Il n'a pas été montré que l'ofloxacin était active contre *Treponema pallidum* (voir MISES EN GARDE).

### Résistance

Le mode d'action des quinolones est différent de celui des principales classes d'antibiotiques. Les micro-organismes résistants aux antibiotiques qui ne sont pas des quinolones peuvent être sensibles aux quinolones. Il a été montré que l'ofloxacin était active contre de nombreux micro-organismes résistants à d'autres antimicrobiens, y compris les pénicillines, les céphalosporines, les aminoglycosides, les macrolides, les tétracyclines, le chloramphénicol et l'isoniazide.

La résistance à l'ofloxacin due à une mutation spontanée *in vitro* est rare (intervalle :  $10^{-9}$  à  $10^{-11}$ ).

Les micro-organismes qui acquièrent une résistance aux anciennes quinolones, comme l'acide nalidixique et la cinoxacin, se sont révélés sensibles à l'ofloxacin. Bien que la résistance croisée ait été observée entre l'ofloxacin et d'autres fluoroquinolones comme la norfloxacin, l'énoxacin et la ciprofloxacin, certains micro-organismes résistants à d'autres quinolones peuvent être sensibles à l'ofloxacin.

### Tests de sensibilité

Techniques de diffusion sur disque : La procédure (M2-A4 – Normes pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens sur disque, 1990) approuvée par le *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) a été recommandée pour le test de sensibilité à l'ofloxacin avec le disque

contenant 5 µg d'ofloxacine. Pour l'interprétation des résultats, il faut établir une corrélation entre les diamètres de la zone d'inhibition et les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'ofloxacine. Les disques contenant des antimicrobiens différents des quinolones ne doivent pas être substitués lorsqu'on effectue des tests de sensibilité à l'ofloxacine, car le spectre d'action de celle-ci est différent. Le disque d'ofloxacine à 5 µg doit être utilisé pour tous les tests *in vitro* d'isolats utilisant les techniques de diffusion.

Les résultats des tests de sensibilité standard utilisant un seul disque de 5 µg d'ofloxacine doivent être interprétés selon les critères suivants :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 16	Sensible
13-15	Moyennement sensible
≤ 12	Résistant

Un résultat « sensible » indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé par les taux d'antibiotiques normalement obtenus dans le sang. Un résultat « moyennement sensible » indique que le micro-organisme serait sensible si on utilise une posologie élevée ou si l'infection se limite aux tissus et aux liquides dans lesquels les taux d'ofloxacine sont beaucoup plus élevés que dans le plasma. Un résultat « résistant » indique qu'il est peu probable que les concentrations d'ofloxacine habituellement obtenues inhiberont le pathogène; on devra alors choisir un autre traitement.

Les méthodes normalisées nécessitent l'emploi de bactéries témoins en laboratoire. Le disque imprégné de 5 µg d'ofloxacine devrait donner des zones d'inhibition ayant le diamètre suivant :

Micro-organisme	Diamètre de la zone (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	29-33
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	17-21
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	24-28

Techniques de dilution : Les méthodes de dilution en bouillon et sur gélose, comme celles qui sont recommandées par le NCCLS (M7-A2 – Méthodes de dilution pour les tests de sensibilité des bactéries aérobies aux antimicrobiens, 1990), peuvent être utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'ofloxacine. Les résultats des tests de CMI doivent être interprétés conformément aux critères suivants :

CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )	Interprétation
$\leq 2$	(S) Sensible
4	(MS) Moyennement sensible
$\geq 8$	(R) Résistant

Comme les méthodes de diffusion standards, les méthodes de dilution requièrent l'utilisation de micro-organismes témoins en laboratoire. La poudre standard d'ofloxacine devrait donner les CMI suivantes :

Micro-organisme	Gamme de la CMI (mg/mL)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,015-0,120
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	1,000-4,000
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1,000-8,000
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,120-1,000

## PHARMACOLOGIE

### PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Le tableau suivant résume les principales observations issues des études sur la pharmacologie de l'ofloxaciné réalisées chez l'animal :

SYSTÈMES-ORGANES	PRINCIPALES OBSERVATIONS
Système nerveux central	À raison de $\geq 100$ mg/kg par voie orale, l'ofloxaciné déprime l'humeur et l'activité motrice, augmente le seuil de la douleur et stimule le temps de sommeil induit par l'hexobarbital chez la souris.  À raison de $\geq 10$ mg/kg i.v., l'ofloxaciné déprime l'activité EEG chez le chat.
Système nerveux autonome	À 10 mg/kg i.v., l'ofloxaciné inhibe la réaction dépressive à l'acétylcholine; à 30 mg/kg, i.v., l'ofloxaciné inhibe la réponse vasopressive à la norépinéphrine chez le chien.  Elle n'a aucun effet sur la taille des pupilles de lapin à raison de doses $> 1\ 000$ mg/kg par voie orale.  Chez le chat, l'administration i.v. (3 mg/kg) d'ofloxaciné inhibe les contractions de la membrane nictitante d'origine électronique.
Appareil cardiovasculaire	Par injection d'un bolus intraveineux de $\geq 3$ mg/kg, l'ofloxaciné diminue les tensions artérielles systolique, diastolique et moyenne chez le chien et le chat (mais non chez le rat); l'effet est atténué par un traitement antihistaminique préalable; aucun effet n'est observé si la perfusion est lente (30-60 min).  À $\geq 300$ mg/kg p.o. chez le rat, l'ofloxaciné a diminué la diurèse et l'excrétion d'électrolytes.
Appareil respiratoire	À $\geq 10$ mg/kg par bolus intraveineux, l'ofloxaciné augmente la fréquence respiratoire et déprime la profondeur des respirations chez le chien; aucun effet n'est observé lorsque la perfusion est lente, sur 30 à 60 min.
Appareil gastro-intestinal	À $\geq 300$ mg/kg p.o. chez des rongeurs, l'ofloxaciné diminue la vitesse de la vidange gastrique, le volume de liquide, l'acidité et l'activité de la pepsine.  Chez le chien, l'ofloxaciné i.v. à $\geq 10$ mg/kg diminue la motilité gastrique et intestinale.
Muscle lisse isolé	À 0,1 mg/mL, l'ofloxaciné réduit la réaction de l'iléon de cobaye au BaCl <sub>2</sub> ; à 1 mg/mL, l'ofloxaciné stimule les réponses contractiles de l'utérus de rate ainsi que la trachée et le canal déférent des cobayes.  Suivant l'administration de 30 mg/kg i.v. à des lapins, l'ofloxaciné accentue les secousses du muscle tibial provoquées par une stimulation électrique.

Les principaux effets de l'ofloxaciné sur le système nerveux central ou le tractus gastro-intestinal ont été observés avec des doses orales relativement élevées ( $> 100$  mg/kg) ou à la suite de l'injection intraveineuse rapide d'un bolus. Chez l'humain, des doses orales de 200 à 400 mg

(chez des personnes de 50-60 kg) équivalent à des doses de 4-8 mg/kg. En outre, certains effets étaient spécifiques des espèces.

## PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

### Pharmacocinétique

Suivant son administration par voie orale, la biodisponibilité de l'ofloxacin en comprimés est d'environ 98 %. Les concentrations sériques maximales sont obtenues une à deux heures après la prise d'une dose par voie orale. Après la prise d'une dose unique ou de doses multiples de 200 à 400 mg, l'absorption de l'ofloxacin est prévisible, et la quantité de médicament absorbé augmente proportionnellement à la dose.

Voici les concentrations sériques maximales moyennes chez des hommes volontaires en bonne santé de 70-80 kg ayant pris des doses uniques orales de 200, 300 ou 400 mg d'ofloxacin ou plusieurs doses de 400 mg.

Dose	C <sub>max</sub> µg/mL ± É.-T.	ASC <sub>0-dernière mesure</sub> µg x h/mL ± É.-T.	T <sub>max</sub> ± É.-T.	t <sub>1/2</sub>
200 mg-en dose unique	1,7 ± 0,3	14,1 ± 2,3	1,5 ± 0,3	4,9
300 mg-en dose unique	2,6 ± 0,4	21,2 ± 2,5	1,7 ± 0,5	4,6
400 mg-en dose unique	3,7 ± 0,7	31,4 ± 4,7	1,8 ± 0,6	3,8
400 mg-à l'état d'équilibre	5,0 ± 1,0	62,9 ± 14,4	1,7 ± 0,5	5,2

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après quatre doses. L'aire sous la courbe (ASC) était d'environ 40 % plus élevée que l'ASC obtenue après la prise de doses uniques. Par conséquent, après l'administration de plusieurs doses de 200 mg et 300 mg, les pics plasmatiques de 2,2 µg/mL et 3,6 µg/mL, respectivement, sont prévus à l'état d'équilibre.

### Métabolisme et excrétion

L'élimination de l'ofloxacin est biphasique. Après la prise de plusieurs doses par voie orale à l'état d'équilibre, les demi-vies sont d'environ 4-5 heures et de 20-25 heures. Toutefois, la demi-vie plus longue représente moins de 5 % de l'ASC totale. À l'état d'équilibre, l'accumulation peut être estimée au moyen d'une demi-vie de neuf heures. L'élimination totale et le volume de distribution sont approximativement similaires entre la prise d'une dose unique et de doses multiples.

L'élimination se fait principalement par voie rénale. Entre 0 et 6 heures après l'administration d'une seule dose de 200 mg d'ofloxacin par voie orale chez 12 volontaires en bonne santé, la concentration moyenne d'ofloxacin dans l'urine était d'environ 220 µg/mL. Entre 12 et 24 heures après l'administration, le taux moyen d'ofloxacin urinaire était d'environ 34 µg/mL.

Temps Heures post-dose	Concentration urinaire (µg/mL) suivant des doses uniques	
	100 mg	300 mg
0-2	78	228
2-4	115	260
4 - 6	66	287
6 - 8	75	271
8-12	62	202

Chez l'humain, on estime que la solubilité de l'ofloxacin est comprise entre 7 000 et 9 000 µg/mL. Les concentrations urinaires maximales prévues d'ofloxacin après l'administration d'une dose de 400 mg est de 400 µg/mL, soit environ 20 fois moins que la solubilité à l'équilibre. Les cristaux d'ofloxacin n'ont été observés jusqu'ici dans l'urine d'aucun sujet.

L'ofloxacin subit une biotransformation minime. L'ofloxacin est munie d'un anneau pyridobenzoxazine qui semble diminuer l'ampleur du mtabolisme du composé mère. De 65 % à 80 % de la dose orale administrée d'ofloxacin est excrétée sous forme inchangée par les reins dans les 48 heures suivant l'administration. D'après les études, moins de 5 % de la dose a été décelée dans l'urine sous forme de métabolites, des dérivés déméthylé et N-oxyde. De 4 à 8 % d'une dose d'ofloxacin (par voie orale/parentérale) est éliminée dans les selles, ce qui indique un faible degré de sécrétion biliaire de l'ofloxacin.

### Effets sur le SNC

Rien n'indique que l'ofloxacin agit sur l'activité électrique du cerveau. L'ofloxacin n'altère pas le métabolisme du glucose dans le système nerveux central d'après les examens de tomographie par émission de positron. Cet antibiotique n'affecte pas les profils électriques de la fonction cérébrale d'après les EEG.

### Facteurs influant sur les paramètres pharmacocinétiques

  ge (sujet   g  ) : Après l'administration de doses orales d'ofloxacin à des volontaires âgés en bonne santé (64 à 74 ans) dont la fonction rénale est normale, la demi-vie apparente de l'ofloxacin est de 7 à 8 heures, comparativement à environ 6 heures chez des hommes adultes plus jeunes. Toutefois, l'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge.

Insuffisance rénale : La clairance de l'ofloxacin diminue chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\leq 50$  L/min); il faut donc en ajuster la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS DE L'OFLOXACINE SUIVANT LA PRISE D'UNE SEULE DOSE DE 300 MG CHEZ DES VOLONTAIRES EN BONNE SANTÉ ET DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	PARAMÈTRE					Clairance rénale L/h	% de la dose retrouvée dans l'urine 0-120 h (%)
		C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC (mg•h/L)			
I	≥52	3,55 ± 0,60	1,8 ± 0,7	6,51	40,43 ± 10,5	6,2	74,3	
II	10 - 49	3,69 ± 1,0	2,2 ± 1,0	16,38	83,24 ± 29,4	1,3	28,5	
III	< 10	4,20 ± 1,3	1,5 ± 0,4	21,67	152,45 ± 32,3	S.O.	6,7	

Aliments : L'absorption de l'ofloxacine n'est pas affectée lorsqu'elle est prise avec des aliments.

Caféine : Aucune interaction entre l'ofloxacine et la caféine n'a été détectée. Voir

PRÉCAUTIONS (interactions médicamenteuses) pour connaître les effets de l'administration concomitante avec des aliments, des antiacides et des multivitamines.

Liaison aux protéines sériques : *In vitro*, environ 32 % du médicament dans le sérum est lié aux protéines.

Concentration tissulaire : Ci-dessous figurent les concentrations moyennes d'ofloxacine dans différents liquides et tissus corporels après l'administration d'une ou de plusieurs doses par voie orale.

	Concentration (µg/mL ou µg/g)	Heures après l'administration	Dose (mg)	Dose
Expectorations	3,1	1-2	400	Dose unique
	5,7	4	400	État d'équilibre
Tissu pulmonaire	4,5	6-7	400	Deux doses
	6,7	2,5	200	État d'équilibre
Peau	3,4	2-2,5	300	Dose unique
Liquide de vésicule	4,7	6	600	Dose unique
Tissu prostatique	3,9	2,5	200	Dose unique
Liquide prostatique	7,2	7	300	Deux doses
Ovaire	5,5	1-6	300	Dose unique
Col de l'utérus	5,6	2	300	Dose unique
Vésicule biliaire	3,1	4	200	Dose unique
Bile	2,9	3-4	200	Dose unique

Nous ne disposons pas de suffisamment de données pour établir le degré de distribution du médicament dans le liquide cébrospinal ou le tissu cérébral.

**TOXICOLOGIE****Toxicité aiguë**

<b>SOUICHE/ESPÈCES</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'ANIMAUX/ GROUPE</b>	<b>Voie d'adm.</b>	<b>DOSES (mg/kg)</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>SIGNES DE TOXICITÉ</b>
Souris	M-10	<i>p.o.</i>	240, 300, 375, 470, 585, 730	376	Diminution de l'activité locomotrice, ptose, hyperpnée, cyanose, convulsions toniques et arrêt respiratoire. Gain pondéral corporel légèrement inférieur. Foyers éparpillés dans les poumons, hydrothorax léger.
	F-10	<i>p.o.</i>	240, 300, 375, 470, 585, 730	450	Diminution de l'activité locomotrice, ptose, hyperpnée, cyanose, convulsions toniques et arrêt respiratoire. Gain pondéral corporel légèrement inférieur. Foyers éparpillés dans les poumons, hydrothorax léger.
Souris ddY	M-10 F-10	<i>p.o.</i>	1600, 2130, 2830, 3760, 5000	M-5450 F-5290	Ptose, diminution de l'activité locomotrice, sédation et prostration, perte du réflexe de redressement et cyanose.
Souris ddY	M-10	<i>s.c.</i>	5920, 7690, 10000	> 10 000	Hypoactivité, ptose, hypopnée, ataxie, tremblements, chromodacryorrhée, convulsions, cyanose.
	F-10		5920, 7690, 10000	> 10 000	Hypoactivité, ptose, hypopnée, chromodacryorrhée.
Souris ddY	M-10	<i>i.v.</i>	163, 186, 205, 225, 248, 273	208	Hypopnée, prostration, convulsions, dyspnée, hypoactivité, ptose, collapsus, exophtalmie.
	F-10	<i>i.v.</i>	186, 205, 225, 248, 273, 300, 330	233	Hypopnée, prostration, convulsions, dyspnée, hypoactivité, collapsus, exophtalmie, ptose.
Souris	M-10	<i>i.v.</i>	28,1; 31,5; 35,5; 39,5; 44,5; 50,0	39	Hyperpnée, dépression respiratoire, convulsions toniques.
	F-10	<i>i.v.</i>	31,5; 35,5; 39,5; 44,5; 50,0; 56,0	40	

Toxicité aiguë (suite)

SOUCHE/ESPÈCES	N <sup>bre</sup> d'ANIMAUX/ GROUPE	Voie d'adm.	DOSES (mg/kg)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	SIGNES DE TOXICITÉ
Rats Wistar	M-10	<i>p.o.</i>	1890, 2450, 3190, 4140, 5380	3590	Salivation, hypoactivité, ptose, ataxie, prostration, tremblements, convulsion, hypopnée, larmoiement, hypothermie, cyanose, coloration de l'urine, écoulement nasal sanguinolent.
	F-10	<i>p.o.</i>	1890, 2450, 3190, 4140, 5380	3750	
Rats Wistar	M-10	<i>s.c.</i>	5920, 6750, 7690, 10000	7070	Hypoactivité, ptose, hypopnée, ataxie, tremblements, prostration, convulsions, larmoiement, écoulement nasal sanguinolent, coloration de l'urine.
	F-10	<i>s.c.</i>	5920, 6750, 7690, 10000	9000	
Rats Wistar	M-10	<i>s.c.</i>	5920, 6750, 7690, 10000	273	Faiblesse musculaire, hypopnée, prostration, convulsions, hypoactivité, ptose.
	F-10	<i>i.v.</i>	225, 248, 273, 300, 330	276	
Chiens Beagle	M-1	<i>p.o.</i>	200, 400	> 200	Émèse, salivation.
	F-1	<i>p.o.</i>	200, 400	> 200	
Chiens Beagle	M-1	<i>i.v.</i>	50, 70, 100	a	Salivation, faiblesse musculaire, hypopnée, respiration superficielle rapide, défécation, émèse, collapsus, hyperémie, incontinence urinaire, dyspnée, cyanose, convulsions.
	F-1	<i>i.v.</i>	50, 70, 100	a	
Écureuil	M-3	<i>p.o.</i>	500, 1000	> 500	Secousses de la tête, salivation spumeuse, posture immobile avec accroupissement anormal, émèse.

Singe M-4 < 1000

<sup>a</sup> Pour les deux sexes, la DL<sub>50</sub> est estimée à > 70 mg/kg.

Toxicité subchronique

ÉTUDE	DOSES MOYENNES (mg/kg/jour)	LÉTALITÉ	SIGNES DE TOXICITÉ	PATHOLOGIE CLINIQUE	PATHOLOGIE MACROSCOPIQUE/ MICROSCOPIQUE
Rats, orale, 2/4 semaines, 14/sexe/groupe	0, 10, 30, 90	Aucune	Aucune	Non évaluée	Augmentations statistiquement significatives du poids du cæcum avec 90 mg/kg à 2 et à 4 semaines. Commun à tous les antibiotiques*.
Rats, orale, 4 semaines, 10/sexe/groupe	0, 10, 30, 90, 270, 810	Aucune mortalité liée au médicament.	Salivation transitoire, selles molles, consommation accrue d'eau, consommation alimentaire moindre, fourrure plus rugueuse, coloration de l'urine, légère réduction des gains de poids corporel.	Diminution dose-dépendante de l'excrétion urinaire du sodium chez les rats ayant reçu 270 et 810 mg/kg. Augmentation liée à la dose du nombre d'animaux présentant du sang occulte dans les selles, parmi ceux qui ont reçu les doses de 90, 270 et 810 mg/kg.	L'hypertrophie du cæcum a été observée dans tous les groupes de traitement*. La raréfaction locale de la matrice du cartilage articulaire du fémur et de l'humérus a été observée chez deux rats mâles ayant reçu 810 mg/kg.
Autre : Aucun changement lié au médicament n'a été noté en ophtalmoscopie, en audiométrie et à l'ECG.					
*Des effets similaires ont été observés lors des études de pharmacologie.					
Chiens, orale, 4 semaines, 3/sexe/groupe	0, 12,5, 50, 200	1 chien à 200 mg/kg	Salivation, vomissements, diminution de l'activité motrice, démarche saccadée, tremblements et hyperémie de la peau ont été observés à 50 et à 200 mg/kg. Des diminutions des poids corporels et de la consommation alimentaire ont été notées chez les femelles qui ont reçu 200 mg/kg.	Les changements dans les analyses hématologiques, biochimiques et urinaires étaient liés à la déshydratation consécutive à l'émèse et à la diminution de la consommation alimentaire.	L'érosion du cartilage articulaire de la partie distale du fémur et de l'humérus a été notée aux doses de 50 et 200 mg/kg.

Toxicité subchronique (suite)

ÉTUDE	DOSES MOYENNES (mg/kg/jour)	LÉTALITÉ	SIGNES DE TOXICITÉ	PATHOLOGIE CLINIQUE	PATHOLOGIE MACROSCOPIQUE/MICROSCOPIQUE
Singes, orale, 4 sem. 3/sexe/groupe	0, 10, 20, 60 180	2 singes – 180 mg/kg, jour 25	180 mg/kg – émèse. La diarrhée a été notée dans tous les groupes de traitement, de manière liée à la dose.	Les taux de cholestérol et de phosphatase alcaline ont diminué à 180 mg/kg. De légères quantités de sang ont été notées dans l'urine chez les animaux qui ont reçu 180 mg/kg durant la première semaine.	La candidose de l'œsophage est survenue dans tous les groupes de traitement (mâles seulement). Une cariomégalie minime à légère est survenue dans le foie de trois singes traités. Les deux décès pourraient être liés à des déséquilibres électrolytiques dus à une diarrhée persistante.
Rats, I.V., 4 sem.; M, F; 10/sexe/groupe Âge : 9 sem.	0, 10, 32, 80	Aucune	Œdème, desquamation et croûtes au point d'injection (queue).	Aucune	Une irritation au point d'injection de la queue s'est étendue jusqu'à l'os avoisinant avec prolifération du périoste et nouvelle croissance osseuse.
Chiens, i.v. (bolus et perfusion), 1 semaine; M,F; 1/sexe/groupe (bolus) 1/sexe/groupe (témoin), 2/sexe/groupe (perfusion) Âge : 12 mois	0, 10, 80	Aucun décès lié au médicament.	Effets de type histaminique à 10 et à 80 mg/kg	Non évaluée	Érosions aux articulations de l'épaule à 80 mg/kg. Décoloration ou hypertrophie des ganglions lymphatiques axillaires chez tous les groupes, et décoloration du cœur à la dose de 80 mg/kg (bolus) et nécrose du myocarde (une femelle; bolus).
Chiens, i.v. (perfusion), 1 semaine; M, F; 2/sexe/groupe Âge : 10-12 mois.	0, 5, 10	Aucune mort liée au médicament	Coloration rouge des oreilles et/ou de la gueule, écoulement nasal clair et tremblements.	Non évaluée	Décoloration des ganglions lymphatiques axillaires à 5 et à 10 mg/kg; érosion ou dépression du coude (5 mg/kg), décoloration focale des coudes

(5 et 10 mg/kg); et foyers en saillie dans les poumons (5 mg/kg) : décoloration de nombreux points d'injection.

Toxicité subchronique (suite)

ÉTUDE	DOSES MOYENNES (mg/kg/jour)	LÉTALITÉ	SIGNES DE TOXICITÉ	PATHOLOGIE CLINIQUE	PATHOLOGIE MACROSCOPIQUE/MICROSCOPIQUE
Chiens, i.v. (perfusion), 1 semaine; rétablissement de 16 semaines, M, F : 4/sexe/groupe Âge : 10-13 mois.	0, 2, 5, 10, 32, 80	Aucune	Tremblements, rougeur des oreilles et de la gueule, et salivation de manière liée à la dose. Émèse, enflure des oreilles et de la gueule, léthargie et défécation/miction à 80 mg/kg. Légère diminution de la consommation alimentaire aux doses de 32 et 80 mg/kg.	Non évaluée	Érosions et/ou décoloration focale des surfaces articulaires des épaules, des coudes et des hanches dans tous les groupes (y compris celui de l'excipient). Lésions aux épaules chez 2/8 chiens à 32 mg/kg et 4/8 chiens à 80 mg/kg.
Chiens, i.v. (perfusion) 1 semaine : F; 5/groupe 0,32 mg 10/groupe de 80 mg Âge : 24-36 mois.	0, 32, 80	Aucune	Émèse, miction, défécation, coloration rouge des oreilles, du visage et de la muqueuse buccale, œdème du visage, ptose et comportement langoureux à la dose de 80 mg/kg. Vers la fin des sept jours, les signes de toxicité se sont atténués à l'exception de l'émèse et de la ptose. Diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel chez tous les chiens traités.	Non évaluée	Décoloration focale, dépression et érosion des surfaces articulaires de plusieurs articulations chez les chiens de chaque groupe. À 80 mg/kg; ampoule focale à la surface du radius de 1 chien sur 10, de cause incertaine.
Chiens, i.v., 4 semaines; F; 3/sexe/groupe Âge : 12 mois	0, 4, 10, 25	Aucune	Coloration rouge de la muqueuse buccale, de la conjonctive palpébrale et de la peau de l'oreille, légère enflure des oreilles et salivation à 10 et à 25 mg/kg durant la première moitié de l'étude. Sensation pulsatile et légère	Aucune	Aucune

augmentation du pouls durant  
l'injection ou peu après.

---

Toxicité subchronique (suite)

ÉTUDE	DOSES MOYENNES (mg/kg/jour)	LÉTALITÉ	SIGNES DE TOXICITÉ	PATHOLOGIE CLINIQUE	PATHOLOGIE MACROSCOPIQUE/MICROSCOPIQUE
Chiens (jeunes), I.V. 4 semaines : M, F; 3/sexe/groupe Âge : 12 mois.	0, 10, 32, 80	Le jour 15, un mâle et une femelle du groupe de 80 mg/kg ont été sacrifiés.	Tremblements de la tête, vocalisation, salivation, ataxie et rougeur de la gueule ainsi qu'autour des oreilles, de manière liée à la dose. Émèse et tremblements aux doses de 32 et 80 mg/kg. Ces signes se sont atténués à mesure que l'étude progressait. La consommation alimentaire a diminué à 80 mg/kg durant la première semaine de l'étude, et à 32 mg/kg vers la fin de l'étude. Les poids corporels ont diminué dans le groupe de 80 mg/kg.	Aucune	À 80 mg/kg : Décoloration focale avec dépression cérébrale (2/6); décoloration rouge focale du muscle papillaire cardiaque (3/6); quantité accrue de liquide synovial dans une articulation (hanche ou épaule) (2/6); et érosion de l'une des épaules. Décoloration des points d'injection chez tous les chiens et œdème des ganglions lymphatiques adjacents aux doses de 32 et 80 mg/kg. À 80 mg/kg : fibrose du myocarde et érosion de la surface articulaire.

Toxicité chronique

ÉTUDE	DOSES MOYENNES (mg/kg/jour)	LÉTALITÉ	SIGNES DE TOXICITÉ	PATHOLOGIE CLINIQUE	PATHOLOGIE MACROSCOPIQUE/MICROSCOPIQUE
Rat, orale, 26 semaines 15/sexe/groupe à 13 semaines; 10/sexe/groupe à 26 semaines; groupe de rétablissement - 5/sexe/groupe à 5 et à 13 semaines après l'administration.	0, 10, 30, 90, 270  0, 270	Aucune mortalité liée au médicament.	270 mg/kg – salivation, selles molles, coloration de l'urine, légère diminution des poids corporels et de la consommation alimentaire, et consommation accrue d'eau. Salivation chez certains rats à 90 mg/kg.	Légère augmentation du taux de SGOT chez les rates; et augmentation de la phosphatase alcaline sérique chez les rats mâles ayant reçu 270 mg/kg. Accroissement du sang occulte dans les selles, de manière liée à la dose.	Hypertrophie du cæcum notée aux doses de 30, 90 et 270 mg/kg. 270 mg/kg - augmentation de la quantité de gouttelettes de lipides dans les cellules corticales surrénales (normalisation après l'arrêt du médicament) à 90 et à 270 mg/kg — une lésion de type ostéochondrose dans le condyle fémoral. Aucune tendance de rétablissement après l'arrêt du médicament.
Singe, orale, 52 semaines 4/sexe/groupe	0, 10, 20, 40	Aucune mortalité liée à la dose n'est survenue.	Aucun effet notable.	Les changements significatifs étaient dans les limites normales.	Aucun changement significatif.

### Cancérogénicité

Comme c'est le cas de la plupart des médicaments de cette classe, des études à long terme visant à déterminer le potentiel carcinogène n'ont pas été effectuées.

### Mutagénicité

Le potentiel mutagène de l'ofloxacine a été évalué dans le cadre du test d'Ames-REC, de tests cytogénétiques *in vivo*, du test de l'échange de chromatides sœurs (lignées cellulaires de hamsters chinois et humaines), du test de synthèse de réparation d'ADN non programmée et du test de létalité dominante.

Le résultat était positif seulement avec l'essai REC, ce qui indique un risque de production d'ADN endommagé par l'ofloxacine dans *Bacillus subtilis*. L'ofloxacine, l'acide nalidixique et l'acide pipémidique ont inhibé M45 (rec-) légèrement plus que H17 (rec+). La kanamycine a inhibé les deux mutants de manière similaire, et la mitomycine C a inhibé MH5 davantage qu'elle n'a inhibé H17.

En revanche, l'ofloxacine n'a eu aucun effet sur l'ADN des eucaryotes. Rien ne montrait la présence de ces mutations ponctuelles ni de mutations chromosomiques *in vitro* ou *in vivo*.

## REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

### Fertilité

ÉTUDE	TOXICITÉ POUR LA MÈRE	EMBRYOTOXICITÉ/FŒTOTOXICITÉ	TÉRATOGENICITÉ
Fertilité et efficacité en matière de reproduction chez le rat, 24/sexe/groupe, orale; 10, 60 ou 360 mg/kg/jour. Animaux traités accouplés à des animaux non traités.	Oui à 380 mg : Salivation, hyperurésie. Aucun changement du poids corporel. Réduction de la consommation alimentaire à 60 et à 360 mg. La consommation d'eau a diminué à 60 mg/kg, et a augmenté à 360 mg/kg.	Non : Aucune différence significative des pourcentages des taux d'implantation, de mortalité fœtale, de poids corporel ou de ratio entre les sexes. Aucune malformation externe n'a été notée.	Non : Anomalies squelettiques et viscérales comparables à celles des témoins.

### Tératologie et embryotoxicité

ÉTUDE	TOXICITÉ POUR LA MÈRE	EMBRYOTOXICITÉ/ FŒTOTOXICITÉ	TÉRATOGENICITÉ	COMMENTAIRES
Tératogénicité orale (gavage) chez des rats Sprague-Dawley 36/groupe; 0, 10, 90, 810 mg/kg du jour 7 à 10 de gestation.	Oui : 810 mg/kg – salivation, selles molles, hyperurésie, diminution de la consommation d'aliments et d'eau, et diminution du gain de poids corporel.	Oui : 810 mg/kg – taux accru de mortalité fœtale, diminution du gain de poids corporel fœtal.	Non : Aucune augmentation des anomalies.	810 mg/kg : Retard d'ossification du squelette. Variations squelettiques qui seraient dues à l'inanition chez les femelles, incluant l'apparition de côtes cervicales et le raccourcissement de la 13 <sup>e</sup> côte.
Tératogénicité orale chez les lapins blancs de Nouvelle-Zélande 15/groupe; 10, 40 et 160 mg/kg/jour du jour 6 à 18 de gestation.	Oui : 160 mg/kg Diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire.	Oui : 160 mg/kg Mortalité fœtale, significativement plus élevée.	Non : Aucune augmentation des anomalies.	810 mg/kg : Incidence accrue des côtes cervicales et du raccourcissement de la 13 <sup>e</sup> côte après un traitement les jours 9-10.

ÉTUDE	TOXICITÉ POUR LA MÈRE	EMBRYOTOXICITÉ/ FŒTOTOXICITÉ	TÉRATOGENICITÉ	COMMENTAIRES
Étude de tératologie chez des rats Sprague-Dawley, 810 mg/kg administré à différents moments de la gestation (jours 7-8, 9-10, 11-12, 13-14 ou 15-17).	Non : Exposition maternelle limitée.	Oui : Diminution du poids corporel fœtal.	Non : Aucune augmentation des anomalies.	
Étude de tératologie chez le rat Sprague-Dawley 24/groupe; 0, 810, 1 100 ou 1 600 mg/kg administré les jours 9-10 de gestation.	Oui : Diminution du poids corporel liée à la dose.	Non : Aucune augmentation des anomalies.	Non : Aucune augmentation des anomalies.	Diminution liée à la dose des poids corporels fœtaux, retard d'ossification et augmentation de l'incidence des côtes cervicales et du raccourcissement ou de l'absence des 13 <sup>e</sup> côtes.
Étude de tératologie chez le rat Sprague-Dawley 22/groupe; 0, 810 mg/kg administré les jours 9-10 de gestation; la moitié ont été sacrifiés le jour 21 de gestation; les animaux restants ont été observés jusqu'au jour 21 <u>post partum</u> .	Non	Non	Non : Aucune augmentation des anomalies	Incidence accrue des côtes cervicales chez les fœtus à terme et chez les petits âgés de 21 jours, ce qui indique un retard transitoire de l'ossification.

#### Périnatal et postnatal

ÉTUDE	TOXICITÉ POUR LA MÈRE	EMBRYOTOXICITÉ/ FŒTOTOXICITÉ	PARTURITION/ CROISSANCE NÉONATALE ET SURVIE
Périnatal et postnatal chez les rats Slc : SD 24/groupe; 10, 60, 360 mg/kg (gavage) du jour 17 de gestation au jour 20 <i>post partum</i> .	Non : Augmentation de la consommation d'aliments et d'eau à 60 mg/kg; la consommation alimentaire a diminué durant la gestation; la consommation alimentaire	Non : Le nombre de foyers d'implantation, le nombre de petits vivants et morts à la naissance, le taux d'accouchements et le ratio entre les sexes n'ont pas été affectés par l'ofloxacin. Les poids	Le taux de survie était plus élevé, les poids corporels plus élevés, et la séparation des auricules dans les groupes de 60 et 360 mg/kg est apparue plus tôt que dans le groupe témoin. Diminution transitoire de l'activité spontanée des petits dans le groupe de 360 mg/kg.

et d'eau a augmenté durant la lactation à la dose de 360 mg/kg.

corporels moyens des mâles ayant reçu 360 mg/kg étaient significativement plus élevés que ceux des témoins.

---

### Autres études

Les résultats des études de toxicité spéciales ont indiqué que l'ofloxacin n'a démontré aucun signe de toxicité oculaire chez le rat, et aucune antigénicité ou ototoxicité chez les cobayes.

L'ofloxacin n'est pas néphrotoxique lorsqu'elle est administrée par voie orale pendant 10 jours à des lapins (4/groupe; 0, 50, 200 mg/kg/jour) à des doses de 50 ou 200 mg/kg/jour. La cristallurie n'a pas été observée chez les animaux traités par l'ofloxacin. Dans un onguent de vaseline ou de gel, l'ofloxacin n'est ni phototoxique ni photo-allergène chez les cobayes.

On a observé une diminution des taux sériques de globuline et de protéine chez les animaux traités par des quinolones. Lors d'une étude sur l'ofloxacin, des diminutions mineures des taux sériques de globuline et de protéines ont été notées chez des macaques du Buffon femelles ayant reçu par voie orale 40 mg/kg d'ofloxacin par jour pendant un an. Toutefois, ces changements ont été considérés comme à l'intérieur des limites normales pour des singes.

Une série d'études spéciales ont été menées chez le rat et le chien afin d'évaluer les effets arthropathiques de l'ofloxacin. La lésion provoquée par l'ofloxacin et d'autres quinolones est décrite comme une ampoule irréversible, une érosion ou une augmentation du liquide synovial dans le cartilage de l'articulation diarthrique, ce qui peut causer une boiterie permanente. Les résultats de ces études sont les suivants :

Arthropathie :

ÉTUDE	DOSES MOYENNES/JOUR	RÉPONSE
Rats Sprague-Dawley; 10 mâles/groupe; administration orale pendant 7 jours. Âge : 3½ semaines	ofloxacin - 0, 100, 300 ou 900; AM - 715 - 100, 300 ou 900 mg/kg; cinoxacin - 30, 100 300 mg/kg.	Formation d'une ampoule dans les articulations des rats ayant reçu 300 et 900 mg/kg d'ofloxacin et 300 mg/kg de cinoxacin. La dose non arthropathique d'ofloxacin et de cinoxacin est < 300 mg/kg.
Rats Sprague-Dawley; 10 mâles/groupe; administration orale pendant 7 jours. Âge : 4 semaines	0, 30, 100, 300 ou 900 mg/kg d'acide nalidixique à 100 ou 300 mg/kg.	Chez les rats immatures, la dose non arthropathique d'ofloxacin est > 100 mg/kg et < 300 mg/kg. Cette dose est < 100 mg/kg avec l'acide nalidixique.
Chiens Beagle, 3 mâles/groupe; administration orale pendant 7 jours. Âge : 9 mois	0, 20 ou 80 mg/kg	Dose élevée : émèse, accroissement du liquide synovial, signes de formation d'une cavité (2/3) dans le cartilage articulaire de l'épaule. Aucun changement au niveau du coude, de la hanche ou du genou aux doses élevées.
Chiens Beagle, 3 mâles/groupe; administration orale pendant 7 jours. Âge : 3- 4 mois	0, 20, 60 ou 180 mg/kg (réduite à 120 le jour 4)	Dose moyenne : diminution de l'activité motrice, démarche laborieuse, diminution du nombre de lymphocytes.  Dose élevée : salivation, émèse, position couchée, perte de poids corporel et diminution du nombre de plaquettes en plus des symptômes liés à la dose moyenne. Tous les groupes traités : formation d'ampoules, érosion et augmentation du liquide synovial des articulations diarthriques.
Chiens Beagle, 3 mâles/groupe; administration orale pendant 7 jours avec période de retrait de 13 semaines. Âge : 3- 4 mois	ofloxacin - 0, 5, 10, 20 ou 40 mg/kg; acide nalidixique - 40 ou 80 mg/kg.	Diminution des gains de poids corporel, diminution de l'activité motrice, ataxie à 40 mg/kg d'ofloxacin et à 40 et 80 mg/kg d'acide nalidixique. Formation d'ampoules, érosion et accroissement du liquide synovial à w 10 mg/kg d'ofloxacin et à 40 mg/kg d'acide nalidixique. Groupe de la période de rétablissement : pas d'accroissement du liquide synovial; signes de réparation de l'érosion et formation d'ampoules à 40 mg/kg d'ofloxacin. La dose sans effet est de 5 mg/kg/jour. Les signes de réversibilité apparaissent à partir de 10 mg/kg.
Chiens Beagle, 3 mâles/groupe; administration orale pendant 14 jours. Âge : 13 mois	0, 20, 40 ou 80 mg/kg	Dose élevée : émèse. Diminution de l'activité motrice.  Dose moyenne : émèse. Diminution du poids corporel dans les groupes de doses moyenne et élevée. Aucune anomalie articulaire macroscopique

ou microscopique n'a été observée.

---

ÉTUDE	DOSES MOYENNES/JOUR	RÉPONSE
Rats CR:CD; 12 mâles/groupe de traitement; 3 mâles/groupe témoin; dose orale unique suivie du sacrifice à 5, 8, 24 et 48 heures post-dose. Âge : 4 semaines	0, 1000 ou 3000 mg/kg	Dose élevée : aucun gain de poids. Deux doses : chondrocytes dégénératifs dans la zone médiane de la trochlée humérale à 5 heures; enflure œdémateuse à 8 heures; et formation d'une cavité résultant de la destruction, de la lyse et de l'absorption du cartilage œdémateux à 24 et à 48 heures. Changements similaires notés dans le condyle fémoral à 24 ou à 48 heures.
Rats RJ:CD; 3 mâles (témoins) et 5 mâles (traités)/périodes de rétablissement (jours 1, 3 et 10 semaines post- dose); administration orale pendant 7 jours. Âge : 4 semaines	0 ou 900 mg/kg	Jour 1 : érosion du cartilage articulaire du condyle fémoral; formation d'ampoules de la cochlée humérale, mais pas d'érosion. Semaine 1 : hypertrophie des groupements de chondrocytes (cochlée humérale). Semaine 3 : formation importante d'une cavité et érosion accompagnées de signes d'un processus réparateur dans les cartilages huméral et fémoral. Semaine 10 : processus réparateur plus évident : élévation du degré d'érosion à un niveau presque identique à celui du condyle fémoral; aucun signe de réparation de l'érosion de la cochlée humérale.
Rats CRJ:CD; 7 mâles/groupe d'âge (6, 8 et 10 semaines); administration orale pendant 7 jours.	0 ou 900 mg/kg	Âge de 6 semaines : petit foyer en saillie sur le cartilage articulaire, dans la partie inférieure du condyle fémoral (1 animal); enflure œdémateuse de la matrice avec fibres de collagène et groupements de chondrocytes, cartilage de surface comportant moins de chondrocytes qui font saillie vers la cavité articulaire (2 animaux). Les autres rats de 6 semaines de même que les rats de 8 et 10 semaines n'ont pas été affectés.
Rats Slc:SC; 7 mâles/groupe, administration orale pendant 5 ou 13 semaines. Âge : 6 semaines	0, 30, 300 mg/kg	À 5 semaines : légère ostéochondrose dans tous les groupes, ainsi que changements modérés dans le groupe ayant reçu la dose élevée. À 13 semaines : l'ostéochondrose est survenue de manière liée à la dose. L'agrandissement des lésions de l'ostéochondrose a révélé des lésions dans le condyle médial du fémur dans tous les groupes de traitement; la gravité de ces lésions étant liée à la dose. L'ofloxacin a augmenté l'incidence et la gravité de l'ostéochondrose, aux doses de 300 mg/kg, mais non à celles de 30 mg/kg.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Ball P. Overview of experience with ofloxacin in respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 1990; Suppl. 68: 56 - 63.
2. Batteiger BE, Jones RB, White A. Efficacy and safety of ofloxacin in the treatment of nongonococcal sexually transmitted disease. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 75S - 77S.
3. Boslego JW, Hicks CB, Greenup R, et al. A prospective randomized trial of ofloxacin vs. doxycycline in the treatment of uncomplicated male urethritis. *Sex Transm Dis* 1988; 15 (4): 186-191.
4. Cox CE. Ofloxacin in the management of complicated urinary tract infections, including prostatitis. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 61S - 68S.
5. Davis GJ, McKenzie BE. Toxicologic evaluation of ofloxacin. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6c): 43S-46S.
6. Drew RH, Gallis HA. Ofloxacin: its pharmacology, pharmacokinetics and potential for clinical application. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 35-46.
7. Flor S. Pharmacokinetics of ofloxacin. An overview. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6c): 24S-30S.
8. Furuhashi K, Akahane K, Kato M, Yamada A, Onodera T. 10-Day oral nephrotoxicity study on DL-8280 in rabbits. *Chemotherapy (Tokyo)* 1984; 32 (Suppl. 1): 1142-1147.
9. Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Zeluff BJ, et al. A comparative evaluation of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime therapy for serious skin and skin structure infections; *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 57S - 60S.
10. Kato M, Ohno H, Yoshida M, et al. Twenty-six week chronic oral toxicity of DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, in rats. *Chemotherapy (Tokyo)* 1984; 80 (Suppl. 2): 1122-1141.
11. Lipsky B, Tack K, Kuo C, et al. Ofloxacin treatment of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1990; 89: 722-724.
12. Lode H, Hoffken G, Olschewski P, et al. Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1338-1342.
13. Lutz FB. Single-dose efficacy of ofloxacin in uncomplicated gonorrhoea. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 69S - 74S.
14. Mayer D, Bruch K. No indications for the mutagenicity of ofloxacin. *Infection* 1986; 14 (Suppl. 1): S108-S109.
15. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 33: 346-391.
16. Nomura M, Inage F, Kato M, et al. Four-weeks subacute toxicity of DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, in dogs. *Chemotherapy (Tokyo)* 1984; 32 (Suppl. 1): 1105-1121.

17. Ohno H, Inage F, Akahane K et al. Acute toxicity study of DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, in mice, rats, dogs and monkeys. *Chemotherapy (Tokyo)* 1984; 32 (Suppl. 1): 1084-1090.
18. Seibert G, Limbert M, Kiesel N. Comparison of the antibacterial in vitro and in vivo activity of ofloxacin (HODE 280 DL 8280) and nalidixic acid analogues. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2(6): 548 - 553.
19. Shimada H, Ebine J, Sato T, et al. Dominant lethal study in male mice treated with ofloxacin, a new antimicrobial drug. *Mutat Res* 1985; 144: 51-55.
20. Stocks JM, Wallace RJ, Griffith DE, et al. Ofloxacin in community-acquired lower respiratory infections. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 52S - 56S.
21. Todd PA, Faulds D. Ofloxacin: a reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1991; 42 (5): 825-876.
22. United States Food and Drug Administration. Clinical Pharmacokinetics. NDA 19-735: 23-42.
23. United States Food and Drug Administration. Microbiology Review. NDA 19-735. Floxin. August 23, 1990, 1-5.
24. United States Food and Drug Administration. Animal Pharmacology and Toxicology. NDA 19-735. Floxin, 20-22.
25. United States Food and Drug Administration. Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data. 19-735. Ofloxacin. March 26, 1990, 1-26.
26. Wolfson J, Hooper D. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews* 1989; 378 - 424.