

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SANDOZ OFLOXACIN**

(Solution ophtalmique d'ofloxacine USP, 0,3 %)

Agent antibactérien

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville, QC
J4B 7K8

Date de révision :
9 Mai, 2018

N° de contrôle de soumission : 215604

Pr SANDOZ OFLOXACIN

(Solution ophtalmique d'ofloxacin USP, 0,3 %)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antibactérien

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le principal mécanisme d'action de l'ofloxacin semble être l'inhibition spécifique de l'ADN gyrase (topoisomérase II). Cette enzyme est responsable du superenroulement négatif de l'ADN bactérien et par conséquent de sa configuration topologique, de ses fonctions dirigeantes comme les fonctions de la transcription de l'ARN, de la synthèse des protéines ainsi que de la réplication et de la réparation de l'ADN.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Ofloxacin (solution ophtalmique d'ofloxacin USP, 0,3 %) est indiqué pour le traitement de la conjonctivite causée par les souches sensibles des bactéries suivantes :

Bactéries Gram-positives

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Bactéries Gram-négatives

Haemophilus influenzae

Afin de réduire le développement de bactéries pharmacorésistantes et de maintenir l'efficacité de la solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % et des autres médicaments antibactériens, la solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % doit être administré uniquement pour traiter les infections dont il a été prouvé ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont causées par des bactéries.

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % est contre-indiquée pour les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'ofloxacin ou à un des composants de ce médicament. Des antécédents d'hypersensibilité aux autres médicaments de la classe des quinolones constituent également une contre-indication à l'utilisation de l'ofloxacin.

MISE EN GARDE

La solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % n'est pas destinée à être injectée dans l'œil.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et quelquefois fatales ont été rapportées, dont certaines après la première dose, chez les patients recevant une thérapie systémique à base de quinolone. Certaines réactions étaient accompagnées d'une défaillance cardiovasculaire, d'une perte de connaissance, de fourmillements, d'un œdème angio-neurotique (laryngé, pharyngé ou facial), d'une obstruction des voies respiratoires, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons. Seulement quelques patients avaient des antécédents de réactions d'hypersensibilité. Les réactions anaphylactiques graves peuvent exiger un traitement d'urgence immédiat avec de l'adrénaline. L'administration d'oxygène, de stéroïdes par voie intraveineuse et le dégagement des voies respiratoires, incluant l'intubation, devraient être envisagés selon l'état clinique.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés chez des patients qui recevaient une solution d'ofloxacin par voie topique, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Plusieurs réactions d'hypersensibilité ont été signalées pour la solution ophtalmique d'ofloxacin USP, 0,3 %, notamment l'angio-œdème, la dyspnée, la réaction (ou le choc) anaphylactique, l'œdème oropharyngé et l'enflure de la langue (voir Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation, Troubles du système immunitaire). En cas de réaction allergique à l'ofloxacin, cesser le traitement. Sandoz Ofloxacin doit être utilisé avec prudence chez les patients hypersensibles à d'autres antibactériens à base de quinolones.

Sensibilité/Résistance

Développement de bactéries pharmacorésistantes

Prescrire la solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer un bienfait au patient et risque de favoriser le développement de microorganismes résistants.

Risque de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée de la solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % peut entraîner une prolifération d'organismes non sensibles, comme les champignons. Quand le jugement clinique l'impose, le patient devrait subir un examen à l'aide d'un instrument grossissant, comme la biomicroscopie avec lampe à fente, et, si appropriée, d'une coloration à la fluorescéine. Si l'affection ne s'améliore pas dans les sept jours, le médecin doit obtenir des cultures pour orienter le traitement. Si une telle infection survient, il faut cesser l'administration du médicament et instaurer un autre traitement.

PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration systémique de quinolones a occasionné des lésions ou des érosions du cartilage des articulations portantes et d'autres signes d'arthropathie chez des animaux immatures de diverses espèces. L'ofloxacin a été associée à ce type d'effets lorsqu'elle était administrée de façon systémique à une dose de 10 mg/kg/jour chez de jeunes chiens (l'équivalent de 150 fois la dose ophtalmique quotidienne maximale recommandée pour les adultes).

Des cas de précipités cornéens et de perforation cornéenne ont été signalés chez des patients atteints d'une anomalie épithéliale de la cornée ou d'un ulcère cornéen préexistant pendant le traitement avec la solution ophtalmique d'ofloxacin par voie topique. Toutefois, aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Le chlorure de benzalkonium (l'agent de conservation utilisé dans Sandoz Ofloxacin) peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer une décoloration. Sandoz Ofloxacin ne devrait donc pas être administré à des personnes portant des lentilles cornéennes souples.

Avertir les patients d'éviter tout contact entre l'embout de la fiole et l'oeil ainsi que la zone qui l'entoure pour éviter les lésions oculaires et la contamination des gouttes.

Comme dans le cas de tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement trouble après l'application de la solution, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Grossesse : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Puisque les quinolones administrées de façon systémique ont occasionné de l'arthropathie chez des animaux immatures, la solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % ne devrait être administrée pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement : Puisque l'ofloxacin administrée de façon systémique est excrétée dans le lait maternel et qu'elle peut nuire aux bébés allaités, il faut prendre la décision de soit interrompre temporairement l'allaitement durant le traitement, soit interrompre le traitement lui-même, tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie : Aucune donnée comparative n'est disponible concernant la thérapie à l'ofloxacin topique pour cette catégorie d'âge versus d'autres groupes d'âge.

Interactions médicamenteuses : Aucune étude concernant des interactions médicamenteuses spécifiques n'a été menée avec la solution ophtalmique Sandoz Ofloxacin à 0,3 %. Aucune interaction n'a été trouvée entre l'ofloxacin et la caféine. L'emploi d'ofloxacin par voie générale et d'AINS a montré que le risque de stimulation du SNC et de convulsion peut augmenter. Une étude de pharmacocinétique menée chez 15 sujets sains de sexe masculin a démontré que la concentration maximale à l'équilibre de la théophylline a augmenté d'environ 9

% et l'ASC, d'environ 13 % par suite de l'administration concomitante de théophylline et d'ofloxacin par voie orale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Généralités :

Puisqu'une petite quantité d'ofloxacin est absorbée par voie générale après l'administration topique, les effets indésirables signalés pour l'utilisation par voie générale ne sont pas à exclure.

Usage ophtalmique de l'ofloxacin

L'effet secondaire attribuable au médicament le plus souvent signalé consiste en une brûlure ou un malaise oculaire transitoire. Rougeurs des yeux, irritation, picotements, démangeaisons, photophobie, larmoiements et sécheresse comptent parmi les autres effets signalés. Un cas d'étourdissements, un cas de céphalée et un cas spontané de nécrolyse épidermique toxique ont aussi été signalés.

Effets systémiques de l'ofloxacin

Comme c'est le cas avec tout médicament topique pour usage ophtalmique, il existe une possibilité d'effets généraux. L'emploi d'ofloxacin par voie générale a rarement été associé à des effets secondaires graves. Des convulsions et une hypertension crânienne comptent parmi les réactions graves signalées à la suite de l'administration d'ofloxacin par voie générale. En ce qui a trait à la formulation pour la voie orale, ce sont les symptômes gastro-intestinaux, principalement les nausées et les vomissements, la douleur et les malaises, la diarrhée et l'anorexie qui ont été le plus souvent signalés, suivis par des effets sur le SNC (tels que des étourdissements et des céphalées) et des réactions dermatologiques ou des réactions d'hypersensibilité. Les autres effets signalés pour l'administration par voie générale d'ofloxacin et d'autres fluoroquinolones sont la prolongation de l'intervalle QT, l'exacerbation des symptômes de myasthénie, la tendinite et la rupture des tendons. Quelques rares cas de photophobie ont été signalés dans les études cliniques portant sur l'administration d'ofloxacin par voie générale; des cas de phototoxicité ont été signalés avec d'autres médicaments de cette classe.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation de solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 % en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles oculaires :

Conjonctivite, sécheresse oculaire, oedème oculaire, douleur oculaire, sensation de corps étranger dans l'oeil, hypersensibilité (y compris prurit oculaire et palpébral), kératite, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, photophobie, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux :

Nausée

Troubles généraux et affections liées au point d'administration :

OEdème facial

Troubles immunitaires :

Hypersensibilité (y compris l'angio-oedème, la dyspnée, la réaction ou le choc anaphylactique, l'œdème oropharyngé et l'enflure de la langue).

Troubles nerveux :

Étourdissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

OEdème périorbitaire

SURDOSAGE

Seulement 30 mg d'ofloxacin seraient ingérés advenant l'ingestion accidentelle de 10 ml de solution ophtalmique d'ofloxacin 0,3 %. Bien que cette quantité ne soit pas cliniquement significative en matière de surdose, elle pourrait occasionner une possibilité accrue de réactions systémiques.

On considère le surdosage topique très peu probable avec la solution ophtalmique d'ofloxacin. Cesser d'utiliser le médicament si un usage important ou prolongé est soupçonné. Laver abondamment l'œil avec un irrigant oculaire topique en cas de surdose topique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Une ou deux gouttes dans l'œil ou les yeux affectés toutes les deux à quatre heures pendant les deux premiers jours, puis quatre fois par jour pendant 8 jours.

En cas de surinfection ou d'absence d'amélioration clinique dans les 7 jours, interrompre l'utilisation et administrer un traitement approprié.

Avertir les patients d'éviter tout contact entre l'embout de la fiole et l'œil ainsi que la zone qui l'entoure pour éviter les lésions oculaires et la contamination des gouttes.

Le chlorure de benzalkonium (l'agent de conservation utilisé dans Sandoz Ofloxacin) peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer une décoloration. Sandoz Ofloxacin ne devrait donc pas être administré à des personnes portant des lentilles cornéennes souples

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Sandoz Ofloxacin (solution ophtalmique d'ofloxacin USP 0,3 %) est stérile dans son emballage non ouvert. Conserver à une température entre 4 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Sandoz Ofloxacin (solution ophtalmique d'ofloxacin USP 0,3 %) contient 0,3 % d'ofloxacin et les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium 0,005 % (comme agent de conservation); chlorure de sodium; acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH; eau purifiée.

Sandoz Ofloxacin (solution ophtalmique d'ofloxacin USP 0,3 %) est offert sous la forme d'une solution stérile à 0,3 % pour administration topique ophtalmique et est fourni dans des bouteilles en plastique Drop-Tainer^{MD} en format de 5 ml.

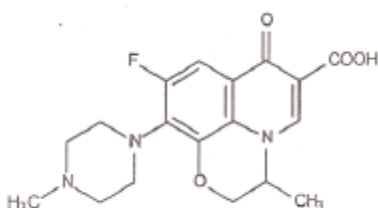
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun : Ofloxacin (INN, USAN, BAN)

Nom chimique : acide (±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(4-méthyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-*de*]-1, 4-benzoxazine-6-carboxylique
CAS-82419-36-1

Formule développée :



Masse moléculaire : 361,37 g/mol

Formule moléculaire : C₁₈H₂₀FN₃O₄

Point de fusion : 260 à 270 °C (avec décomposition)

Apparence : poudre cristalline de couleur crème à jaune pâle

Solubilité : soluble dans l'acide acétique glacial, modérément soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone

MICROBIOLOGIE

L'ofloxacin possède une activité *in vitro* contre les organismes Gram positif et Gram négatif. Le mode d'action primaire de l'ofloxacin semble être l'inhibition spécifique de l'ADN gyrase (topoisomérase II). Cette enzyme est responsable du superenroulement négatif de l'ADN bactérien et par conséquent de sa configuration topologique, de ses fonctions dirigeantes comme les fonctions de la transcription de l'ARN, de la synthèse des protéines ainsi que de la réplication et de la réparation de l'ADN.

Dans le cadre d'une étude de quatre sites utilisant une procédure modifiée de dilution en tubes, l'activité *in vitro* de l'ofloxacin a été évaluée avec 419 isolats bactériens oculaires provenant de 55 espèces dans un milieu enrichi en Ca⁺⁺ et en Mg⁺⁺. Le tableau 1 inclut les CMI pour cinq pathogènes oculaires majeurs.

Tableau 1 : ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE *IN VITRO* DE L'OFLOXACINE CONTRE CINQ PATHOGÈNES OCULAIRES MAJEURS DANS LE CADRE D'ÉTUDES MENÉES AUX ÉTATS-UNIS

Étendue des concentrations minimales inhibitrices (mcg/ml)

ORGANISMES (Numéro)	MINIMUM	MAXIMUM	CMI ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (79)*	0,125	4	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (68)	0,125	16	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (68)	0,25	8	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (21)	0,125	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i> (18)	0,25	4	4

*Le nombre entre parenthèses correspond au nombre d'isolats

Étude *in vitro* d'isolats oculaires provenant d'études cliniques japonaises

Une évaluation *in vitro* de l'activité (CMI) de l'ofloxacin a été effectuée en utilisant une technique de dilution dans un bouillon avec 2678 cultures d'organismes provenant des yeux infectés des sujets inscrits à trois essais cliniques menés dans les cliniques des hôpitaux publics du Japon. Les concentrations minimales nécessaires pour inhiber 90 % des souches (CMI₉₀) étaient de 3,13 mcg/ml ou moins pour toutes les espèces testées, sauf pour plusieurs *Pseudomonas spp.* et des isolats de *Streptococcus sanguis*. Les CMI₉₀ pour les isolats oculaires sont inscrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : ISOLATS OCULAIRES PROVENANT DES ÉTUDES CLINIQUES JAPONAISES
CMI₉₀ de l'ofloxacin

Espèces bactériennes	N	CMI ₉₀ (mcg/ml)
<i>Acinetobacter var. Anitratum</i>	44	0,39
<i>Acinetobacter var. lwoffii</i>	33	0,39
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	10	1,56
<i>Alcaligenes faecalis</i>	24	0,78
<i>Bacillus spp.</i>	111	0,20

Espèces bactériennes	N	CMI₉₀ (mcg/ml)
<i>Corynebacterium spp.</i>	379	3,13
<i>Enterobacter spp.</i> (3 : <i>cloacae</i> , <i>aerogenes</i> et <i>agglomerans</i>)	44	0,20
<i>Escherichia coli</i>	8	0,10
<i>Flavobacterium spp.</i>	22	3,13
<i>Haemophilus aegyptius</i>	59	0,20
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	0,20
<i>Klebsiella spp.</i> (3 : <i>oxytoca</i> , <i>pneumoniae</i> et <i>ozaenae</i>)	21	0,10
<i>Micrococcus spp.</i>	73	1,56
<i>Moraxella spp.</i>	25	0,20
<i>Propionibacterium acnes</i>	66	1,56
<i>Proteus spp.</i> (5, incluant <i>mirabilis</i> , <i>vulgaris</i> et <i>morganii</i>)	30	0,20
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	21	1,56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	1,56
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	32	3,13
<i>Pseudomonas cepacia</i>	75	1,56
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	44	0,78
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	36	3,13
<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	31	0,39
<i>Pseudomonas putida</i>	29	0,78
<i>Pseudomonas spp.</i> (6, incluant <i>vesicularis</i> et <i>diminuta</i>)	16	50,5
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	20	0,78
<i>Serratia marcescens</i>	46	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	335	0,39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	735	0,39
<i>Streptococcus bêta hémolytique</i>	17	1,56
<i>Streptococcus faecalis (enterococcus faecalis)</i>	14	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	101	3,13
<i>Streptococcus sanguis</i>	96	6,25
<i>Streptococcus spp.</i> (incluant <i>pyogenes</i>)	35	3,13

L'ofloxacine est bactéricide (réduction de 3 log en 1 à 2 heures) à une concentration de 1 à 4 fois la CMI.

Tests de sensibilité

Les résultats de laboratoire des tests standards de sensibilité à disque simple avec un disque d'ofloxacine de 5 mcg devraient être interprétés selon les critères suivants :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 16	Sensible
13 à 15	Modérément sensible
≤ 12	Résistante

Résistance bactérienne

L'évolution de la résistance à l'ofloxacin semble être liée à la modification de l'ADN gyrase bactérien ou aux changements dans la perméabilité de la membrane cellulaire externe de la bactérie. La résistance à l'ofloxacin *in vitro* évolue habituellement lentement (mutation à étapes multiples). Il n'existe pas de rapports concernant la résistance médiée par les plasmides ou l'inactivation enzymatique. Une résistance croisée a été observée parmi les fluoroquinolones mais le développement d'une résistance croisée cliniquement significative aux médicaments autres que les quinolones semble être rare.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Pharmacodynamique

Les activités pharmacologiques générales de l'ofloxacin ont été étudiées chez plusieurs espèces de mammifères. Aucun effet sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire, le système respiratoire, la réaction autonome, le muscle lisse ou le muscle squelettique n'a été observé aux doses thérapeutiques maximales. Ces résultats concordent avec la faible fréquence des effets indésirables graves liés à l'utilisation clinique et systémique d'ofloxacin. Tous les effets pharmacologiques observés étaient fréquemment associés à des doses égales à au moins 1000 fois la dose oculaire maximale quotidienne prévue.

Métabolisme systémique et pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ofloxacin ont été étudiées chez le rat, le chien et le singe. L'ofloxacin est bien absorbée systémiquement et elle est bien distribuée dans toutes les parties du corps après une administration orale. Elle ne se lie pas fortement au sérum des espèces testées. Comme pour les autres quinolones, l'ofloxacin se concentre dans les tissus contenant des mélanocytes. Sa liaison à la mélanine est réversible. Le phénomène de la liaison ofloxacin-mélanine n'a pas produit d'effets indésirables visibles dans les yeux pendant une étude topique de 6 mois chez des singes et pendant des études de toxicologie orale chroniques. L'élimination du médicament du corps ciliaire/de l'iris et de la choroïde/la rétine de lapins pigmentés est rapide. L'ofloxacin est également détectée dans le cartilage osseux d'à la fois les chiens immatures et adultes.

L'ofloxacin traverse le placenta et est excrétée dans le lait.

La demi-vie d'élimination sérique de l'ofloxacin varie de 5 à 7,5 heures suivant son administration orale. Plus de 90 % du médicament est excrété inchangé dans l'urine. L'ofloxacin n'exerce pas d'effets inducteurs de type enzymatiques sur les enzymes microsomiales du foie et elle a peu d'effet inhibiteur sur les enzymes du foie.

Pharmacocinétique oculaires

Animal

L'ofloxacin est absorbée et distribuée dans toutes les régions du globe oculaire après une instillation ophtalmique sous la forme de gouttes. L'ofloxacin 0,3 %, lorsqu'elle est appliquée

localement sur les yeux de lapins cinq fois à des intervalles de 5 minutes, produisait des concentrations de 5,6 mcg/ml dans la conjonctive bulbaire, 5,1 mcg/ml dans le muscle de l'orbite, 6,5 mcg/ml dans la cornée, 2,5 mcg/ml dans la sclère, 1,5 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, 1,0 mcg/ml dans l'iris et le corps ciliaire, 0,05 mcg/ml dans le corps vitreux, des traces dans le cristallin, la rétine et la choroïde et aucune concentration détectable dans le sérum une heure après l'instillation.

Une administration topique d'une dose unique sur les yeux de lapins a produit des concentrations moyennes dans les larmes allant de 2207 mcg/g au début et diminuant jusqu'à 34 mcg/g 20 minutes après la dose. La concentration dans les larmes était de 2,5 mcg/g 6 heures après la dose.

Humain

L'administration topique d'ofloxacin 0,3 % 4 fois par jour sur les yeux de 30 adultes normaux en santé a produit des concentrations d'ofloxacin dans les larmes allant de 1,2 à 22 mcg/g (moyenne de 9,2 mcg/g) quatre heures après la première dose le onzième jour du traitement. La concentration moyenne dans les larmes varie entre 5,7 et 31 mcg/g durant la période allant de 5 à 40 minutes après l'instillation de la deuxième dose au onzième jour du traitement.

Dans cette même étude, des taux sériques moyens de palier de 0,97 ng/ml après la première dose (jour 1) et de 1,66 ng/ml après la 41^e dose (jour 11) ont été atteints. Le taux sérique maximal atteint avec des administrations topiques multiples (1,9 ng/ml) était environ 2000 fois inférieur au taux sérique maximal atteint pendant le traitement avec une dose orale unique de 300 mg (4620 ng/ml).

Le temps requis pour atteindre 90 % de la concentration sérique de palier était égal à 0,9 heure après la dose initiale au Jour 1 par rapport à 0,5 heure au Jour 11, ce qui indique un changement dans le taux d'absorption systémique de l'administration ophtalmique. Le taux de récupération du médicament (excrétion urinaire du médicament intact en plus de la dose non absorbée récupérée dans les larmes sécrétées) était de 78 % au Jour 1 et de 90 % au Jour 10.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacocinétique systémique

Dans les études de pharmacocinétique systémique, l'ofloxacin était absorbée rapidement dans la circulation sanguine après l'administration orale avec des concentrations sériques maximales (C_{max}) augmentant de façon relative à la dose. Il n'y avait pas d'augmentation significative de la concentration sérique maximale d'ofloxacin après des administrations orales multiples. La récupération urinaire cumulative de l'ofloxacin 48 heures après l'administration allait de 83 % à 99 % de la dose administrée. Cela indique que l'excrétion de l'ofloxacin se fait principalement par élimination rénale.

Caractéristiques du métabolisme et métabolites

Le métabolisme de l'ofloxacin a été étudié chez cinq volontaires masculins adultes et en santé qui ont reçu une dose orale unique de 600 mg d'un mélange d'ofloxacin et d'ofloxacin

marquée au deutérium. L'ofloxacin et ses métabolites ont été identifiés, confirmés et quantifiés par chromatographie sur couche mince, par spectrophotométrie UV, par chromatographie en phase liquide à haute pression, par fluorimétrie et par d'autres méthodes. La concentration urinaire de l'ofloxacin a augmenté à un maximum de 686,6 mcg/ml 2 à 4 heures après l'administration et elle est restée supérieure à 273,9 mcg/ml 4 à 24 heures après l'administration.

L'excrétion urinaire cumulative d'ofloxacin était égale à 79,5 % 48 heures après l'administration. Les concentrations urinaires de desméthyl-ofloxacin étaient de respectivement 10,4 et 6,6 mcg/ml 2 à 4 heures et 12 à 24 heures après l'administration; les concentrations d'ofloxacin N-oxyde étaient de respectivement 7,8 et 2,7 mcg/ml 2 à 4 heures et 12 à 24 heures après l'administration. Les concentrations urinaires de ces métabolites étaient inférieures à 2,5 % de la concentration d'ofloxacin excrétée pour chaque intervalle de temps.

Les résultats de cette étude indiquent que l'ofloxacin existe principalement comme drogue mère *in vivo* et qu'elle est principalement excrétée inchangée dans l'urine chez les humains.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction entre l'ofloxacin et la caféine n'a été détectée. L'utilisation systémique d'ofloxacin avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens a démontré que le risque de stimulation du système nerveux central et de crises convulsives pouvait augmenter. Une étude pharmacocinétique auprès de 15 hommes en santé a démontré que la concentration maximum stable de théophylline augmentait d'environ 9 % en moyenne et que l'ASC augmentait d'environ 13 % en moyenne lorsque de l'ofloxacin et de la théophylline étaient administrées par voie orale simultanément.

TOXICOLOGIE

ÉTUDES DE TOXICITÉ CHEZ LES ANIMAUX

Toxicité systémique aiguë

La DL₅₀ aiguë pour l'ofloxacin a été évaluée chez plusieurs espèces animales lors d'administration orale, sous-cutanée ou intraveineuse. Les DL₅₀ de chaque étude figurent au tableau 3.

Tableau 3: Les valeurs de DL₅₀ (mg/kg)

Espèce	Sexe	Orale	Voie d'administration	
			Intraveineuse	Sous-cutanée
Souris	M	5450	208	>10000
	F	5290	233	>10000
Rat	M	3590	273	7070
	F	3750	276	9000
Chien	M	> 200	> 70	
	F	> 200	> 70	
Singe	M	> 500	< 1000	
	F	> 500	< 1000	

Les signes les plus fréquemment observés lors des études de toxicité aiguë sont les suivants : vomissement, diminution de l'activité motrice, dépression respiratoire, prostration, convulsions, collapsus et arrêt respiratoire.

Études de toxicité systémique subaiguë/chronique

L'ofloxacin a été administrée en doses répétitives chez le rat, le chien et le singe pour des périodes allant jusqu'à 52 semaines. L'effet le plus remarquable noté lors de ces études était l'effet qu'avait l'ofloxacin sur le cartilage articulaire des animaux immatures. Plusieurs études particulières ont été menées pour les effets de l'ofloxacin sur le cartilage articulaire. L'ofloxacin administrée par voie orale n'avait aucun effet sur le cartilage articulaire des rats et chiens matures. Cependant, pour les animaux immatures, un traitement quotidien avec de l'ofloxacin pendant 7 jours à une dose de 300 mg/kg (mais pas de 100 mg/kg) chez les rats et de 10 mg/kg (mais pas de 5 mg/kg) chez les chiens a produit des effets arthropathiques.

Des études ont été menées pour expliquer le mécanisme d'action, le déclenchement, la récupération et les effets de l'âge et de la posologie sur l'arthropathie associée avec l'ofloxacin et les autres quinolones. Les études indiquent que la toxicité pour les articulations portantes est relative à la dose pour des posologies orales beaucoup plus élevées que les posologies ophtalmiques topiques et que les effets toxiques n'ont lieu que chez les animaux en croissance. Les dommages aux articulations étaient partiellement réparables, bien que certains dommages semblaient être permanents. Les dommages comme l'érosion du cartilage se sont présentés sur les articulations portantes où des « bulles » (inégalités de croissance) s'étaient développées dans le cartilage.

Les autres conclusions de ces études subaiguës et chroniques sont inscrites dans le tableau 4.

Potentiel cancérogène

Puisque la solution ophtalmique d'ofloxacin n'est pas prévue pour une utilisation chronique, aucune étude particulière sur la cancérogénicité n'a été menée. Les études de toxicité ophtalmique chronique n'ont indiqué aucune preuve de potentiel cancérogène.

Tableau 4 : Études de toxicité systémique subaiguë/chronique

	Espèce, Souche, Âge	Nombre initial/groupe	Posologies mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée (semaines)	Principales constatations
1	Rat, SD, 6 semaines	10M/10F	0, 30, 90, 270, 810	p.o.	4	Aucun décès causé par le médicament. Élargissement du cæcum pour tous les groupes de traitement. Raréfaction locale légère de la matrice de surface dans le cartilage articulaire de 2 mâles à 810 mg/kg/jour. Aucune altération relative au médicament lors des examens par ophtalmoscopie, audiométrie, ECG ou hématologiques pour toutes les posologies.
2	Rat, SD, 5 semaines	15M/15F	0, 10, 30, 90, 270	p.o.	26	Aucun décès causé par le médicament. Les animaux des groupes recevant la posologie élevée (270 mg/kg/jour) ont présenté une augmentation de la consommation d'eau, une diminution de la consommation de nourriture, une augmentation de la salivation, des selles molles, une coloration de l'urine, une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline et de l'AST, une diminution de l'excrétion urinaire du sodium, une augmentation de la réaction positive des tests de détection du sang occulte dans les selles et une légère augmentation de la quantité de gouttelettes de lipides dans les cellules corticales des glandes surrénales. L'élargissement du cæcum a été observé pour les groupes de traitement recevant 30, 90, 270 mg/kg/jour. Une amélioration des lésions semblables à l'ostéochondrose dans les condyles fémoraux internes a été remarquée pour les groupes de traitement recevant 90 et 270 mg/kg/jour.
3	Chien, Beagle 7 mois	3M/3F	0, 12,5, 50, 200	p.o.	4	Cavitation ou érosion du cartilage du fémur distal et de l'humérus distal pour les posologies de 50 ou 200 mg/kg/jour. Aucun décès, mais un chien recevant 200 mg/kg/jour a dû être sacrifié au Jour 22 car il était moribond. Ce chien était gravement déshydraté et sensiblement émacié lors de l'autopsie. Les seuls changements ophtalmiques remarqués chez cet animal étaient une opacité bilatérale de la cornée. L'opacité était probablement causée par sa déshydratation et sa mauvaise condition.
4	Singe, cynomolgus 2,5 à 4 ans	3M/3F	0, 20, 60, 180	p.o.	4	Deux singes mâles du groupe recevant 180 mg/kg/jour ont été retirés au Jour 25 suite à une diarrhée persistante. Une caryomégalie minimale à légère du foie d'un mâle du groupe recevant 60 mg/kg/jour, un mâle du groupe recevant 180 mg/kg/jour (décès moribond) et une femelle du groupe recevant 180 mg/kg/jour. Une candidose minimale à légère de l'œsophage d'un mâle du groupe recevant 20 mg/kg/jour et d'un mâle du groupe recevant 60 mg/kg/jour. Une candidose plus marquée pour les deux singes qui sont décédés avant la fin de l'étude.
5	Singe, cynomolgus adulte	4M/4F	0, 10, 20, 40	p.o.	52	Aucun décès. Aucun changement causé par le médicament pour le poids corporel, l'apport alimentaire ou d'eau, l'ECG, les paramètres hématologiques ou les examens macroscopiques et microscopiques. Il y a eu une faible incidence de changements rétinien pour quelques singes traités; il est cependant improbable que ces changements aient été causés par le traitement. Des augmentations du taux de cholestérol ont été constatées chez les animaux du groupe de traitement recevant 40 mg/kg/jour. La posologie de 40 mg/kg/jour était considérée sans effet.

Remarque : L'ofloxacin a été administrée dans une suspension de carboxyméthylcellulose 0,5 % chez les rats. Elle a été administrée sous la forme de capsules de gélatine chez les chiens et les singes.

Potentiel de mutagénicité

Les tests prédictifs comprenaient les suivants : le test de Ames, le REC-Assay, le test du micronoyau, l'échange de chromatides sœurs dans des cellules de hamsters chinois en culture et dans des lymphocytes du sang périphérique humain, le test de synthèse de la réparation imprévue de l'ADN, le test du gène létal dominant et des tests cytogénétiques *in vitro* et *in vivo*.

Les tests de mutagénicité approfondis n'ont indiqué aucun potentiel mutagénique. Des tests de mutagénicité ont été effectués avec l'ofloxacin selon une gamme de techniques et à la fois *in vitro* et *in vivo*. Les dommages à l'ADN du *Bacillus subtilis* causés par la dose ont été démontrés par les tests utilisant la technique REC assay. Le dommage à l'ADN du *Bacillus subtilis* est conforme au mécanisme d'action du médicament dans la bactérie et il n'est pas prédictif du potentiel mutagénique dans les cellules eucaryotes. Aucune preuve d'un effet mutagénique significatif n'a été constatée dans les autres tests sur une gamme de cellules somatiques eucaryotes ou de cellules reproductrices.

Des échantillons de sang humain ont été examinés après une administration orale de 200 mg/jour d'ofloxacin pendant 1 à 10 semaines (l'équivalent de 50 fois la dose ophtalmique maximale quotidienne recommandée). Aucun dommage aux chromosomes n'a été démontré dans les leucocytes du sang périphérique.

Études de la toxicité fœtale et sur la fertilité

Les effets de l'ofloxacin sur la fertilité, la reproduction et la toxicité fœtale ont été étudiés chez les rats et les lapins. Les études sont résumées dans le tableau 5. Aucun effet indésirable sur la fertilité et la performance reproductrice générale n'a été constaté chez les rats mâles et femelles suite à l'administration d'ofloxacin à des posologies de 10 mg/kg/jour à 360 mg/kg/jour commençant bien avant l'accouplement jusqu'au septième jour de gestation chez les femelles.

L'ofloxacin n'a pas démontré de tératogénicité à des doses allant jusqu'à respectivement 810 mg/kg/jour (l'équivalent de 13,500 fois la dose ophtalmique maximale quotidienne recommandée) et 160 mg/kg/jour (l'équivalent de 2600 fois la dose ophtalmique quotidienne) lorsqu'elle a été administrée aux rates et aux lapines enceintes. Des études additionnelles chez les rates recevant des doses jusqu'à 360 mg/kg/jour vers la fin de la gestation n'ont pas démontré d'effets indésirables sur le développement fœtal tardif, le travail, l'accouchement, la lactation, la viabilité néonatale ou la croissance du nouveau-né. Des doses de respectivement 810 mg/kg/jour et de 160 mg/kg/jour ont occasionné une diminution du poids corporel fœtal et une augmentation de la mortalité fœtale chez les rats et les lapins. Des variations squelettiques fœtales mineures ont été rapportées chez les rats recevant une posologie de 810 mg/kg/jour.

Tableau 5 : Sommaire des études de fertilité et de reproduction avec l'ofloxacine

	Espèce, souche	Nombre initial/groupe	Posologies mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée	Principales constatations
1	Rat	24M/24F	0, 10, 60, 360	p.o.	Mâles – 63 jours avant l'accouplement jusqu'au Jour 7 ou au Jour 21 de la gestation de la femelle. Femelles – 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et jusqu'au Jour 7 de la gestation.	Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la performance reproductive générale. Quelques variations squelettiques fœtales ont été rapportées, mais les différences n'étaient pas significatives entre les groupes ayant reçu le traitement et les groupes de contrôle.
2	Rat, SD	36F	0, 10, 90, 810	p.o.	Jours 7 à 17 de la gestation	Aucun effet relatif au médicament pour une posologie de 10 mg/kg/jour. Diminution du poids corporel chez les fœtus vivants et retard du degré d'ossification à 90 mg/kg/jour. Mortalité, diminution dans le gain de poids corporel, retard du degré d'ossification, augmentation de l'incidence des variations squelettiques comme les côtes cervicales et raccourcissement de la 13 ^e côte à 810 mg/kg/jour.
3	Lapin, Blanc de la Nouvelle-Zélande	15F	0, 10, 40, 160	p.o.	Jours 6 à 18 de la gestation	Aucun effet relatif au médicament pour une posologie de 10 ou 40 mg/kg/jour. Augmentation de la mortalité fœtale et des femelles non enceintes à 160 mg/kg/jour. Aucun effet tératogène.
4	Rat, SD	7F	810	p.o.	Jours de gestation : 7 à 17, 7 à 8, 9 à 10, 11 à 12, 13 à 14, 15 à 17	La période critique pour le développement des variations squelettiques était 9 à 10 jours. L'incidence du raccourcissement des 13 ^e côtes et des côtes cervicales augmentait pour ce groupe posologique et pour le groupe 7 à 17 jours.
5	Rat, SD	24F	810, 1110, 1600	p.o.	Jours 9 à 10 de la gestation	Le poids corporel des fœtus vivants pour tous les groupes ayant reçu un traitement était considérablement plus bas que celui du contrôle. Un retard dans le degré d'ossification et une augmentation de l'incidence des variations squelettiques des côtes relative à la dose.
6	Rat, SD	22F	0, 810	p.o.	Jours 9 à 10 de la gestation	Augmentation de l'incidence des côtes cervicales et des 13 ^e côtes raccourcies chez les fœtus.

	Espèce, souche	Nombre initial/groupe	Posologies mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée	Principales constatations
7	Rat, SD	24F	0, 10, 60, 360	p.o.	Jour 17 de la gestation jusqu'au Jour 20 post-partum	Aucun effet lié au médicament pour les groupes recevant 10 ou 60 mg/kg/jour. Diminution transitoire de l'activité motrice spontanée chez les chiots à 360 mg/kg/jour. Aucun autre effet sur le développement fœtal tardif, le travail, l'accouchement, la lactation, la viabilité néonatale ou la croissance.

Remarque : L'ofloxacin était administrée sous la forme d'une suspension de carboxyméthylcellulose 0,5 %.

ÉTUDES PARTICULIÈRES DE TOXICITÉ

Toxicité oculaire

Des études de toxicité oculaire ont été menées chez les lapins et les singes pour les solutions ophtalmiques d'ofloxacin. Les résultats indiquent que les solutions ophtalmiques d'ofloxacin sont non toxiques pour les yeux sous les conditions testées, y compris lorsqu'elles sont administrées jusqu'à 16 fois par jour. Des études de toxicité oculaire d'une durée allant jusqu'à trois mois sont incluses dans le tableau 6 de la page suivante. Les études de toxicité oculaire chronique sont incluses dans le tableau 7. Aucune toxicité locale ou systémique n'a été observée suite à l'administration oculaire d'ofloxacin pour une durée allant jusqu'à six mois chez les lapins et les singes.

Autres études de toxicité particulière

Aucune preuve d'ototoxicité, d'antigénicité ou de sensibilisation de la peau n'a été observée chez les cobayes. Les études chez les lapins n'ont révélé aucune preuve de néphrotoxicité.

Études particulières sur la distribution et l'accumulation dans les tissus

Des études particulières concernant la distribution et l'accumulation dans les tissus, avec une référence particulière pour les tissus des yeux, ont été menées à cause de la tendance de l'ofloxacin à se lier au pigment de mélanine présent dans certaines structures oculaires. Les études sur les solutions topiques ont démontré une liaison définitive à la mélanine qui diminuait lentement après le retrait du médicament. Les études *in vitro* avec de la mélanine bovine ont démontré que l'affinité de l'ofloxacin pour la mélanine est plus grande que celle du timolol et de la pilocarpine mais moindre que celle de la chloroquine et du béfunolol. Cette liaison est réversible. Une étude de quatre semaines chez des rats pigmentés a fourni une preuve de toxicité oculaire après les doses orales quotidiennes de 100 mg/kg/jour. Les résultats de cette étude étaient compatibles avec le manque de toxicité oculaire démontrée lors des études de toxicité multi-doses oculaires et systémiques chez les chiens et les singes.

Les études menées pour spécifiquement étudier la liaison à la mélanine sont incluses dans le tableau 8. Le tableau 9 comprend les estimations de demi-vie de l'ofloxacin dans l'humeur aqueuse et le cristallin après une administration orale et les concentrations d'ofloxacin retrouvées dans divers tissus oculaires après une administration topique.

Tableau 6 : Études de toxicité oculaire (durée allant jusqu'à trois mois)

	Espèce, souche	Nombre initial/groupe	Posologie oculaire	Durée	Paramètres	Principales constatations
a	Lapins, albinos de la Nouvelle-Zélande	6F 6F 12F	1 gtt/16X/jour Excipient (OS) ou 1 gtt/16X/jour Ofloxacin 0,3 % (OS) et Contrôle non traité (OD)	7 jours	État/comportement; dommage oculaire; changements du poids corporel; irritation oculaire; ophtalmoscopie.	Aucune irritation oculaire, toxicité ou cytotoxicité; aucun malaise. Aucune anomalie du cristallin ou de la rétine.
b	Lapins, albinos de la Nouvelle-Zélande	6F 6F 12F	1 gtt/16X/jour Ofloxacin 0,5 % (OS) ou 1 gtt/16X/jour Ofloxacin 1,0 % (OS) et Contrôle non traité (OD)	7 jours	État/comportement; irritation oculaire; dommage oculaire/cornéen; ophtalmoscopie; changements de poids corporel.	Ni l'une ni l'autre des solutions testées n'a causé une irritation oculaire, un malaise, une toxicité ou une cytotoxicité.
c	Lapins, albinos	2M/2F 3M/3F	Contrôle non traité et 1 gtt/3X/jour Ofloxacin 0,3 % (OS)	3 semaines	Microscopie électronique en transmission et microscopie électronique à balayage de la conjonctive, de la cornée, de l'angle, de l'iris, du cristallin, du corps ciliaire et de la rétine.	Aucune modification des microstructures n'a été observée dans les tissus.
d	Lapins, Japonais	10M 10M 10M 30M	1 gtt/4X/jour Contrôle contenant l'excipient (OS) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,3 % (OS) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,5 % (OS) et Contrôle non traité (OD)	4 semaines	État/comportement; changements du poids corporel; consommation de nourriture; irritation oculaire; dommage oculaire/cornéen; ophtalmoscopie; analyse d'urine; hématologie; poids des organes; histopathologie	Aucune irritation oculaire ou anomalie épithéliale cornéenne n'a été observée. Aucune toxicité systémique n'a été détectée lors de l'analyse d'urine ou des analyses hématologiques, histopathologiques ou de la chimie sanguine.
e	Lapins, albinos de la Nouvelle-Zélande	15M/15F 15M/15F 15M/15F 45M/45F	1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,3 % photoirradiée (OS) ou 1 gtt/4X/jour Excipient de l'ofloxacin 0,3 % (OS) ou Observé/4X/jour Manipulé seulement Contrôle non traité (OD)	33 jours	Observation oculaire primaire; état/comportement; changements du poids corporel; ophtalmoscopie; hématologie; chimie sanguine; histopathologie; irritation oculaire; dommage oculaire/cornéen;	Ni l'une ni l'autre des solutions testées n'a causé un effet systémique, une irritation oculaire, un malaise, une toxicité ou une cytotoxicité.

Tableau 7 : Études de toxicité oculaire chronique

	Espèce, souche	Nombre initial/groupe	Posologie oculaire	Durée	Paramètres	Principales constatations
1	Lapins, albinos de la Nouvelle-Zélande	20M/20F 20M/20F 20M/20F 20M/20F 20M/20F 100M/100F	1 gtt/4X/jour Contrôle contenant l'excipient (OS) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,3 % (OS) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,5 % (OS) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 1,0 % (OS) ou observé/4X/jour Manipulé seulement et contrôle non traité (OD)	6 mois	État/comportement; irritation oculaire; dommage oculaire/cornéen; ophtalmoscopie; changements du poids corporel; hématologie; chimie sanguine; conclusions brutes à l'autopsie; poids d'organe; histopathologie; tissu oculaire/systémique	Ni l'une ni l'autre des solutions testées n'a causé une irritation oculaire, un malaise, une toxicité ou une cytotoxicité. Aucun traitement systémique ou effet relié à la dose sur la santé générale, le poids corporel, l'hématologie, la biochimie sérique, le poids des organes ou l'histopathologie.
2	Singes, cynomolgus	6M/6F 6M/6F 6M/6F 6M/6F 24M/24F	1 gtt/4X/jour Contrôle contenant l'excipient (OD) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,3 % (OD) 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 0,5 % (OD) ou 1 gtt/4X/jour Ofloxacin 1,0 % (OD) et Contrôle non traité (OS)	6 mois	État/comportement; changements du poids corporel; ophtalmoscopie; hématologie; chimie sanguine; analyse d'urine; poids d'organe; histopathologie; examens avec lampe à fentes	Aucun effet sur la santé générale ou les examens avec la lampe à fentes et les examens biomicroscopiques et ophtalmoscopiques. Aucun changement oculaire ou histomorphologique primaire des organes. Aucun changement hématologique ou biochimique lié au traitement. Taux élevés d'AST et d'ALT pour tous les singes après 6 mois, incluant les contrôles. Les taux ont diminué 5 jours plus tard et ne sont pas considérés comme étant causés par le traitement à base d'ofloxacin.

Tableau 8 : Liaison à la mélanine

	Espèce, souche, âge	Nombre initial par groupe	Médicament à l'étude	Posologies mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée	Principales constatations
a	Rats, HOS pigmenté; ACI/N 6 semaines	5M/5F	Ofloxacin Cinoxacin Chloroquine CMC* 0,5 % (contrôle)	100 100 80 10 ml	p.o.	4 semaines	L'ofloxacin n'est pas oculotoxique pour les rats pigmentés. Un comportement respiratoire anormal a été observé sporadiquement chez tous les animaux à l'étude.
b	Lapins, pigmentés Lapins, albinos blanc japonais	3 3	Goutte d'ofloxacin 0,3 %	1 gtt/3X/jour	oculaire	2 semaines	L'ofloxacin peut être liée aux tissus contenant de la mélanine comme l'iris/le corps ciliaire et la rétine/la choroïde à des concentrations relativement élevées et être retenue à des concentrations plus basses pour une durée allant jusqu'à 9 semaines après de multiples administrations.
c	Bovin, oculaire mélanine		Ofloxacin Chloroquine Béfunolol Pilocarpine maléate Timolol maléate		<i>in vitro</i>		L'affinité pour la mélanine de l'ofloxacin est plus faible que celle de la chloroquine ou du béfunolol et plus grande que celle du timolol et de la pilocarpine. La liaison était réversible.

*le carboxyméthylcellulose 0,5 % servait également d'excipient pour les solutions à tester.

Tableau 9 : Concentrations d'ofloxacin dans les tissus oculaires

	Espèce, souche	Nombre initial/groupe	Médicament à l'étude	Posologies	Voie d'administration	Durée	Principales constatations
a	Chiens, Beagle	3M/3F	Ofloxacin	32 mg/kg/jour	p.o.	3 semaines	Après la 21 ^e dose quotidienne, les concentrations maximales moyennes d'ofloxacin (C_{max}) étaient de 2,8 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et de 6,2 mcg/ml dans le cristallin et les demi-vies d'élimination terminale étaient ~55 h dans l'humeur aqueuse et ~60 h dans le cristallin. Aucune toxicité oculaire n'a été observée.
b	Lapins, pigmentés Lapins, japonais, blancs	3 3	Ofloxacin Goutte oculaire 0,3 %	1 gtt/3X/jour	oculaire	2 semaines	Les concentrations oculaires moyennes chez les lapins pigmentés 2 heures après la dernière dose étaient < 0,32 mcg/g dans la membrane nictitante, < 0,61 mcg/g dans la conjonctive, 1,06 mcg/g dans la sclère, 1,67 mcg/g dans la cornée, 0,19 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, 5,32 mcg/g dans l'iris/le corps ciliaire, < 0,05 mcg/g dans le cristallin, ND* dans l'humeur vitreuse et 1,82 mcg/g dans la choroïde rétinienne. Les concentrations oculaires moyennes chez les lapins albinos 2 heures après la dernière dose étaient < 0,34 mcg/g dans la membrane nictitante, < 0,92 mcg/g dans la conjonctive, 0,44 mcg/g dans la sclère, 2,03 mcg/g dans la cornée, 0,46 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, 0,74 mcg/g dans l'iris/le corps ciliaire, ND* dans le cristallin, ND* dans l'humeur vitreuse et < 0,33 mcg/g dans la choroïde rétinienne. Il n'existait presque aucune différence entre les lapins albinos et pigmentés sauf dans l'iris/le corps ciliaire et la rétine/la choroïde, pour lesquels les lapins pigmentés avaient des concentrations d'ofloxacin > 5 fois plus élevées.
c	Lapins, albinos Lapins, albinos	36F 36F	Ofloxacin	0,12 mg/goutte	oculaire	1 goutte 5 gouttes/20 minutes	La C_{max} moyenne de l'ofloxacin (t_{max}) était 2,95 mcg/g (15 min) dans la conjonctive, 1,62 mcg/g (1 h) dans la sclère, 3,32 mcg/g (1 h) dans la cornée, 0,71 mcg/ml (30 min) dans l'humeur aqueuse, 0,95 mcg/g (1 h) dans l'iris/le corps ciliaire et ND* dans le cristallin, l'humeur vitreuse, la rétine/la choroïde ou le nerf optique. La C_{max} moyenne (t_{max}) après la dernière dose était 34,98 mcg/g (5 min) dans la conjonctive, 7,66 mcg/g (5 min) dans la sclère, 7,78 mcg/g (5 min) dans la cornée, 3,56 mcg/ml (1 h) dans l'humeur aqueuse, 3,12 mcg/g (30 min) dans l'iris/le corps ciliaire, 0,80 mcg/g (30 min) dans l'humeur vitreuse et ND* dans le cristallin, la rétine/la choroïde ou le nerf optique.
d	Lapins, albinos	77M	Ofloxacin	~0,12 mg/goutte	oculaire	5 gouttes/20 minutes	Les concentrations moyennes d'ofloxacin une heure après la dernière dose étaient 5,64 mcg/g dans la conjonctive, 2,55 mcg/g dans la sclère, 6,51 mcg/g dans la cornée, 1,47 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, 1,09 mcg/g dans l'iris/le corps ciliaire, 0,05 mcg/g dans l'humeur vitreuse et des traces dans le cristallin et la rétine/la choroïde.

ND* = Non détectée

RÉFÉRENCES

1. Adeyemi-Doro FAB, Rofowa NA. Comparison of the *in vitro* activity of ofloxacin and gentamicin against isolates from hospitalized patients. *Infection* 1986;14(4):S240-S242.
2. Burman LG. Apparent absence of transferable resistance to nalidixic acid in pathogenic Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1977;3:509-516.
3. Chau PY, Leung YK, Ng WWS. Comparative *in vitro* antibacterial activity of ofloxacin and ciprofloxacin against some selected gram positive and gram negative isolates. *Infection* 1986; 14(4):S237-239.
4. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 29th Edition, Floxin™, Ortho Pharmaceutical Corporation, active ingredient-ofloxacin, p. 486-488.
5. Crumplin GC, Odell M. Development of resistance to ofloxacin. *Drugs* 1987;34 (Suppl 1):1-8.
6. Cullmann W, Stieglitz M, Baars B, Opferkuch W. Comparative evaluation of recently developed quinolone compounds - with a note on the frequency of resistant mutants. *Chemotherapy* 1985;31:19-28.
7. Debbia E, Manelli S, Gianrossi G, Schito GC. Susceptibility *in vitro* of gram positive aerobic and anaerobic bacteria to ofloxacin. *Drugs Experimental/Clinical Res* 1987;XIII(4):213-217.
8. Domagala JM, Hanna LD, Heifetz CL, et al. New structure activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. *J Med Chem.* 1986;29:394-404.
9. Felmingham D, Foxall P, O'Hare MD, Webb G, Ghosh G, Grünberg RN. Resistance studies with ofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(suppl C):27-34.
10. Fernandes PB. Mode of action, and *in vitro* and *in vivo* activities of the fluoroquinolones. *J Clin Pharmacol* 1988;28(2):156-68
11. Hooper DC, Wolfson JS. Mode of action of the quinolone antibacterial agents. *Rev Inf Diseases* 1988;10(Suppl 1):S14.
12. Hussey P, Maass G, Tummler B, Grosse F, Schomberg U. Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase, topoisomerases I and II and growth of mammalian lymphoblasts. *Antimicrob Ag Chemother* 1986;29:1073.
13. Husson MO, Izard D, Bryskier A, Leclerc H. Ofloxacin: antibacterial activity, induction of resistance and killing curves. *Chemioterapia* 1985;IV n.4:278.

14. Janknegt R. Fluorinated quinolones: a review of their mode of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Pharm Weekbl Sci.* 1986;8:1-21.
15. Liebowitz LD. Comparative in-vitro activities of difloxacin, A-56620, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin and seven other antimicrobials. *Rev Inf Diseases* 1988;10(Suppl 1): S47.
16. Lewin CS, Smith JT. Bactericidal mechanisms of ofloxacin. *J Antimicrob Chemotherapy* 1988; 22(Suppl C): 1
17. Lewin CS, Smith JT. Detection of a third bacterial mechanism in ciprofloxacin and ofloxacin. *J Pharm Pharmacol* 1986;38:44.
18. Lombard JY, Descotes J, Evreux JC. Polymorphonuclear leucocyte chemotaxis little affected by three quinolones *in vitro*. *J Antimicrob Chemother.* 1987;20:614-615.
19. Mayer DG. Overview of toxicological studies. *Drugs.* 1987;34(Suppl. 1):150-3.
20. Miller KG, Liu LF, Englund PT. A homogeneous type II DNA topoisomerase from HeLa cell nuclei. *J Bio Chem.* 1981;256:9334-9339
21. Mitelman F, Kolnig AM, Stombeck B, et al. No cytogenic effects of quinolone treatments in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(6):936-7.
22. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987;33:346-391.
23. Neu HC. Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Rev Infect Diseases* 1988; 10 (Suppl 1):S57-S63.
24. Neu HC, Kumada T, Chin N-X, Mandell W. The Post-Antimicrobial Suppressive Effect of Quinolone Agents, *Drugs Exptl. Clin. Res.* 1987; XIII(2):63-67.
25. Okazaki O, Kurata T and Tachizawa H. Effect of new quinolones on drug metabolizing enzyme system of rat hepatic microsomes. *Chemotherapy* 1988, 34:149-154.
26. Physicians' Desk Reference, 48th Edition, FLOXIN® (ofloxacin tablets) Tablets, McNeil Pharmaceutical/Ortho Pharmaceutical Corporation, active ingredient-ofloxacin, p. 1349-1352.
27. Piddock LJV, Wise R. The selection and frequency of Streptococci with decreased susceptibility to ofloxacin compared with other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(Suppl C):45-51.
28. Ratcliffe NT, Smith JT. Ciprofloxacin and ofloxacin exhibit a rifampin-resistant

- bactericidal mechanism not detectable in other 4-Quinolone antibacterial agents. *J Pharmacy and Pharmacology* 1984;36(Suppl):59P.
29. Roche Y, Gougerot-Pocidallo M, Fay, M. Etienne D, Forest N, Pocidallo J. Comparative effects of quinolones on human mononuclear leucocyte functions. *J. Antimicrob Chemother.* 1987; 19:781-790.
 30. Sato K, Inoue Y, Fuji T, Aoyama H, Mitsuhashi S. Antibacterial activity of ofloxacin and its mode of action. *Infection* 1986;14(Suppl-4):S226
 31. Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi S. In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents and Chemother* 1982;22(4):548-53.
 32. Smith JT. Awakening the slumbering potential of the 4-quinolone antibacterials. *The Pharm J* 1984;233:299.
 33. Smith JT. Mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(Suppl D):21-29.
 34. Speciale A, Stefani F, Caccamo F, Nicolosi VM, Nicoletti G. The sensitivity of Gram-negative and Gram-positive bacteria to ofloxacin. *Drugs Exp Clin Res* 1987;XII(9):555-61.
 35. Stahlman R, Blankenburg G, Neubert D. Studies on cartilage formation and differentiation in limb-bud culture in the presence of nalidixic acid, ofloxacin and ciprofloxacin. *Rev Infect Diseases.* 1988;10(1):S147.
 36. Stille W, Harder S, Mieke S, Beer C, et al. Decrease of caffeine elimination in man during co-administration of 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother* 198;20:729-734.
 37. Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y, et al. Reproductive toxicity of Ofloxacin. *Drug Research* 1986;36(II)Nr.8: 1244-8.
 38. Wijands WJA, Vree TB, Van Hetwaarden CLA. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:677-683.
 39. Wolfson JS, Hooper DC. The Fluoroquinolone: Structure, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985;28:581-86.
 40. Allergan Inc., Monographie de produit : OCUFLOX® (Solution ophtalmique d'ofloxacin, 0,3 %), N° de contrôle de soumission : 210333, Date de révision : 6 février, 2018

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Sandoz Ofloxacin

La solution ophtalmique d'ofloxacin USP, 0,3 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Ofloxacin et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Sandoz Ofloxacin. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Ofloxacin est un traitement topique utilisé dans les cas d'infection de l'oeil externe comme la conjonctivite.

Les médicaments antibactériens comme Sandoz Ofloxacin traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même s'il est possible que vous vous sentiez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser Sandoz Ofloxacin en suivant les directives à la lettre. Mal utiliser ou trop utiliser Sandoz Ofloxacin pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par Sandoz Ofloxacin (résistance). Cela signifie que Sandoz Ofloxacin pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Vous ne devez partager ce médicament avec personne.

Les effets de ce médicament :

Sandoz Ofloxacin perturbe l'enzyme bactérienne responsable de la croissance et de la division, ce qui aide à arrêter l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il ne faut pas utiliser Sandoz Ofloxacin si vous :

- avez des antécédents d'hypersensibilité à l'ofloxacin ou à d'autres ingrédients du médicament (voir **Les ingrédients non médicinaux importants** sont).
- avez des antécédents d'hypersensibilité à d'autres quinolones.

L'ingrédient médicinal est :

Sandoz Ofloxacin contient un antibiotique, l'ofloxacin, qui fait partie d'une catégorie d'antibiotiques appelés les « quinolones ».

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v (comme agent de conservation), chlorure de sodium, acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium pour rajuster le pH, et eau purifiée.

Les formes posologiques sont :

Sandoz Ofloxacin se présente sous la forme de bouteilles compte-gouttes en plastique Drop-Tainer^{MD} contenant 5 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les patients sensibles à d'autres agents antibactériens de la famille quinolone doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils utilisent le produit.

L'utilisation prolongée peut déboucher sur une nouvelle infection bactérienne qui ne répond pas à Sandoz Ofloxacin. Les patients ayant une malformation ou un dommage de la surface de l'oeil doivent utiliser le produit avec prudence. Votre vision sera peut-être trouble pendant un bref instant après une application de Sandoz Ofloxacin. Vous ne devez pas conduire un véhicule ou utiliser de la machinerie avant d'avoir à nouveau une vision claire.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser

Sandoz Ofloxacin si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- vous avez des allergies au médicament, ou à des médicaments similaires (demandez à votre médecin) ou à des ingrédients de Sandoz Ofloxacin ou des composants du contenant.
- vous portez des lentilles cornéennes. Les lentilles cornéennes absorbent parfois l'agent de conservation de Sandoz Ofloxacin (chlorure de benzalkonium), ce qui peut causer leur décoloration. Il est donc recommandé d'enlever ses lentilles avant d'appliquer Sandoz Ofloxacin et de ne pas les remettre avant 15 minutes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec Sandoz Ofloxacin.

Mentionnez à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de produits à base d'herbes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

Une ou deux gouttes aux 2 à 4 heures dans l'oeil affecté pendant les 2 premiers jours, puis 4 fois/jour pendant 8 jours.

Mode d'utilisation :

1. Lavez-vous les mains. Renversez la tête en arrière et regardez le plafond.



2. Tirez délicatement la paupière inférieure vers le bas jusqu'à ce qu'une petite poche se forme.

2.



3. Mettez la fiole à l'envers et comprimez-la afin de libérer une ou deux gouttes dans chaque oeil nécessitant un traitement.

3.



4. Relâchez la paupière, et fermez l'oeil traité pendant 30 secondes

4.



Si une goutte tombe à côté de l'oeil, essayez à nouveau.

Pour éviter toute contamination et blessure, ne touchez pas votre oeil ou toute autre surface avec l'embout de la fiole.

Remplacez et serrez le bouchon après usage.

Il est très important de bien appliquer votre solution ophtalmique. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions.

Si vous avez appliqué trop de gouttes dans un oeil (ou dans les deux yeux), rincez les yeux affectés avec de l'eau propre.

Appliquez la prochaine dose à l'heure prévue.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer votre solution ophtalmique à l'heure prévue, appliquez-la lorsque vous vous en apercevez. Reprenez ensuite votre horaire posologique habituel recommandé par votre médecin. **N'essayez pas de rattraper le retard des doses oubliées en doublant la quantité à appliquer.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Vous devez consulter votre médecin si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants touchant les yeux vous incommodent ou durent longtemps :

- sensation temporaire de brûlure ou d'inconfort
- irritation
- gonflement de l'oeil ou de la paupière
- douleur aux yeux
- rougeur
- picotement
- démangeaison de l'oeil/paupière
- larmolement
- sécheresse
- sensibilité à la lumière
- vision trouble
- sensation de corps étranger à la surface de l'oeil

Vous devez consulter votre médecin si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants touchant l'organisme vous incommodent ou durent longtemps :

- étourdissements
- nausée
- enflure du visage

Cessez l'utilisation de Sandoz Ofloxacin et communiquez avec votre médecin si une réaction allergique grave (hypersensibilité) se produit, caractérisée par des symptômes, comme l'enflure de la bouche, de la gorge, de la langue ou des extrémités (mains, pieds), la difficulté à respirer, des réactions cutanées (rougeur, irritation, formation de bulles, desquamation), l'évanouissement ou l'effondrement

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Ofloxacin, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Sandoz Ofloxacin doit être conservé entre 4 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets indésirables

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

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

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit rédigée pour les professionnels de la santé, contactez : Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

145, Jules-Léger, Boucherville (QC) Canada J4B 7K8

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 9 Mai, 2018