

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**APO-OFLOXACIN**

Solution ophtalmique de ofloxacin

Solution à 0,3 % p/v pour usage ophtalmique

USP

Antibactérien (code ATC : S01AE01)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
Canada M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
14 novembre 2003

Date de révision :
12 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282010

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de la plus récente autorisation

TABLE DE MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	9

9.3	Interactions médicamenteuses et comportementales	9
9.4	Interactions médicamenteuses	10
9.5	Interactions médicament-aliment	10
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	10
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	10
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
10.1	Mode d'action	10
10.2	Pharmacodynamie.....	10
10.3	Pharmacocinétique.....	10
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		13
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	13
14.1	Études cliniques par indication.....	13
15	MICROBIOLOGIE	14
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	16
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	18
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution ophtalmique APO-OFLOXACIN (la solution ophtalmique de ofloxacin) est indiquée pour le traitement de la conjonctivite causée par des souches sensibles des bactéries suivantes :

Gram positifs

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae*

Gram négatif

- *Haemophilus influenzae*

Afin de réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et de maintenir l'efficacité d'APO-OFLOXACIN et des autres médicaments antibactériens, l'APO-OFLOXACIN doit être administré uniquement pour traiter les infections dont il a été prouvé ou dont on soupçonne qu'elles sont causées par des bactéries.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de ofloxacin dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée comparative; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-OFLOXACIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#). Des antécédents d'hypersensibilité à d'autres quinolones contre-indiquent également l'usage de l'ofloxacin.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'emploi prolongé d'APO-OFLOXACIN peut entraîner une prolifération de micro-organismes résistants, y compris de champignons. Selon son jugement clinique, le médecin examinera le patient à l'aide d'un instrument grossissant, comme le biomicroscope, et, au besoin, d'une coloration à la fluorescéine. Si l'affection ne s'améliore pas dans 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.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Administration

Avertir les patients d'éviter tout contact entre l'embout du flacon 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 APO-OFLOXACIN) peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer une décoloration. APO-OFLOXACIN ne devrait donc pas être administré à des personnes portant des lentilles cornéennes souples. Les lentilles cornéennes doivent être retirées avant l'instillation des gouttes d'APO-OFLOXACIN et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

4.5 Dose oubliée

La dose oubliée doit être administrée aussitôt que possible. La dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

30 mg de ofloxacine seraient ingérés par suite de l'ingestion accidentelle de 10 mL d'APO-OFLOXACIN. Même si cette quantité n'est pas cliniquement significative du point de vue du surdosage, le risque de réactions générales pourrait augmenter.

Le surdosage topique avec d'APO-OFLOXACIN est considéré comme très peu probable. Interrompre le traitement si un usage massif ou prolongé est soupçonné. En cas de surdosage topique, rincer les yeux avec une solution topique pour les yeux.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, particulièrement à la suite d'une ingestion accidentelle, communiquez avec votre centre antipoison régional

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Solution à 0,3 % p/v	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 pour injection.

APO-OFLOXACIN est disponible pour l'administration ophthalmique topique sous forme de solution stérile à 0,3 % p/v, et est fourni dans des flacons contenant 5 mL (partiellement remplis dans un flacon de 11 mL) et 10 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

APO-OFLOXACIN ne doit pas être injectée dans l'œil.

Tout contact entre l'embout de la fiole avec l'œil ou la zone qui l'entoure peut entraîner des lésions oculaires et la contamination de la solution oculaire.

L'utilisation de l'ofloxacine avec d'autres produits peut entraîner des interactions médicamenteuses. Consulter la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) pour connaître les interactions médicamenteuses établies ou possibles.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme dans le cas de tout médicament ophthalmique, 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.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Utiliser APO-OFLOXACIN avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de sensibilité à d'autres agents antibactériens à base de quinolones. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez quelques patients seulement. Les réactions anaphylactiques graves peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat par

l'épinéphrine. L'administration d'oxygène, de stéroïdes i.v. et le dégagement des voies respiratoires, y compris l'intubation, doivent être pratiqués si l'état clinique l'exige. Le traitement par d'APO-OFLOXACIN doit être arrêté en cas de réaction allergique.

Plusieurs réactions d'hypersensibilité ont été signalées pour de solution ophtalmique de ofloxacin, notamment l'angio-œdème, la dyspnée, la réaction (ou le choc) anaphylactique, l'œdème oropharyngé, le syndrome de Stevens- Johnson, l'enflure de la langue, et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été signalées, dont certaines après la première dose, chez des patients recevant des quinolones par voie générale. Certaines de ces réactions ont été accompagnées de collapsus cardiovasculaire, de perte de connaissance, de fourmillement, d'angio-œdème (y compris l'œdème laryngé, l'œdème pharyngé ou l'œdème du visage), d'obstruction des voies respiratoires, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons.

Appareil locomoteur

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

L'administration de quinolones par voie générale a produit des lésions ou une érosion du cartilage des articulations portantes ainsi que d'autres signes d'arthropathie chez des animaux immatures de diverses espèces. L'administration de 10 mg/kg/jour de ofloxacin par voie générale chez de jeunes chiens (ce qui équivaut à 150 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'usage ophtalmique chez l'adulte) a produit ce genre d'effets.

Yeux

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 de ofloxacin par voie topique. Toutefois, aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Sensibilité/Résistance

Prescrire l'APO-OFLOXACIN 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 bactéries résistantes aux médicaments. Voir [4.1 Considérations posologiques](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Comme il a été démontré que l'administration de quinolones par voie générale est cause d'arthropathie chez des animaux immatures, d'APO-OFLOXACIN ne doit être utilisée durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Comme l'ofloxacin se retrouve dans le lait maternel par suite de l'administration par voie générale et qu'elle peut nuire au nourrisson, il faut décider soit d'interrompre temporairement l'allaitement durant le traitement, soit d'interrompre le traitement lui-même, tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'existe aucune donnée comparative quant à l'usage topique de l'ofloxacin chez cette catégorie de patients et chez les patients d'un autre groupe d'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Étant donné qu'une petite quantité d'ofloxacin est absorbée au niveau systémique après une administration topique, les effets indésirables rapportés lors d'une utilisation systémique peuvent éventuellement se produire.

Usage ophtalmique :

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, larmolements 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 généraux :

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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation de solution ophtalmique de ofloxacin 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, œdème oculaire, douleur oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, hypersensibilité (y compris prurit oculaire et palpébral), kératite, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, œdème périorbitaire (y compris œdème de la paupière) photophobie, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : Nausée

Troubles immunitaires : Hypersensibilité (y compris l'angio-œdème, la dyspnée, la réaction ou le choc anaphylactique, l'œdème oropharyngé, l'œdème facial, le syndrome de Stevens-Johnson, l'enflure de la langue, et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse).

Troubles nerveux : Étourdissements

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude concernant des interactions médicamenteuses spécifiques n'a été menée avec de solution ophtalmique de ofloxacin.

9.3 Interactions médicamenteuses et comportementales

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses et comportementales n'a été menée avec de solution ophtalmique de ofloxacin .

9.4 Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec de solution ophtalmique de ofloxacin.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a pu être établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a pu être établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des essais en laboratoire n'a pu être établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Il semble que le principal mécanisme d'action de l'ofloxacin soit l'inhibition spécifique de l'ADN gyrase (topoisomérase II). Cette enzyme est responsable de l'enroulement en superhélice négative de l'ADN bactérien et conséquemment de sa topologie, et gouverne des fonctions telles que la transcription de l'ARN, la synthèse des protéines, la réplication et la réparation de l'ADN.

10.2 Pharmacodynamie

Les activités pharmacologiques générales de l'ofloxacin ont été étudiées chez plusieurs espèces de mammifères. Aux doses thérapeutiques maximales, aucun effet n'a été observé sur le système nerveux central, les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, la réponse autonome ou les muscles lisses et squelettiques. Ces résultats sont cohérents avec l'apparition peu fréquente d'effets indésirables graves lors de l'utilisation clinique systémique de l'ofloxacin. Les effets pharmacologiques observés ont souvent été associés à des doses au moins 1000 fois supérieures à la dose oculaire maximale journalière prévue.

10.3 Pharmacocinétique

Humaine

Pharmacocinétique systémique:

Absorption

Dans le cadre d'études de pharmacocinétique systémique après la prise d'une dose par voie orale, l'ofloxacin a été rapidement absorbée dans la circulation sanguine; la concentration sérique maximale (C_{max}) augmentait avec la dose. Il n'y a pas eu d'augmentation significative du

pic de concentration sérique d'ofloxacin après des administrations orales multiples. Après l'administration de 0,3 % d'ofloxacin par voie topique 4 fois par jour sur les yeux de 30 adultes en bonne santé, les niveaux moyens de plateau sérique ont été de 0,97 ng/ml après la première dose (jour 1) et de 1,66 ng/ml après la 41^e dose (jour 11). Le taux sérique maximal obtenu après l'administration de doses topiques multiples (1,9 ng/ml) était environ 2 000 fois moins élevé que le taux sérique maximal obtenu après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg (4 620 ng/ml). Le temps nécessaire pour atteindre 90 % du plateau de la concentration sérique était de 0,9 heure après la dose initiale au jour 1, contre 0,5 heure au jour 11, ce qui indique une modification du taux d'absorption systémique à partir de l'administration ophtalmique.

Métabolisme et élimination

Le métabolisme de l'ofloxacin a été étudié chez cinq volontaires adultes en santé de sexe masculin, qui ont chacun reçu par voie orale une dose unique de 600 mg d'un mélange d'ofloxacin et d'ofloxacin marquée au deutérium (pour le traçage). L'étude a permis de procéder à la détermination, à la confirmation et à la quantification de l'ofloxacin et de ses métabolites par chromatographie sur couche mince, spectrophotométrie UV, chromatographie liquide à haute performance, fluorimétrie et par plusieurs autres méthodes. La concentration d'ofloxacin dans l'urine a atteint un taux maximal de 686,6 mcg/mL entre 2 et 4 heures après la prise et s'est maintenue à un niveau supérieur à 273,9 mcg/mL entre 4 et 24 heures après la prise.

L'excrétion urinaire cumulative d'ofloxacin était de 79,5 % 48 heures après la prise. Les concentrations urinaires de desméthylfloxacin étaient de 10,4 et de 6,6 mcg/mL entre 2 et 4 heures et entre 12 et 24 heures après la prise; les concentrations d'ofloxacin N-oxyde étaient de 7,8 et de 2,7 mcg/mL entre 2 et 4 heures et entre 12 et 24 heures après la prise. Les concentrations dans l'urine de ces métabolites représentaient moins de 2,5 % de la concentration excrétée d'ofloxacin pour chaque intervalle.

Les résultats de cette étude indiquent que l'ofloxacin existe principalement comme molécule mère *in vivo* et qu'elle est excrétée presque sans modifications dans l'urine chez l'être humain.

Pharmacocinétique oculaire :

Absorption

L'administration topique d'une solution d'ofloxacin à 0,3 % 4 fois par jour dans les yeux de 30 adultes normaux en santé a donné lieu à une concentration 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 variait de 5,7 à 31 mcg/g pendant la période allant de 5 à 40 minutes après l'instillation de la deuxième dose le 11^e jour.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

APO-OFLOXACIN contenue dans une fiole non ouverte est stérile et stable pendant 18 mois (5 ml) ou 24 mois (10 mL) conservé à la température ambiante de 15 °C à 30 °C. Jetez 28 jours après l'ouverture.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

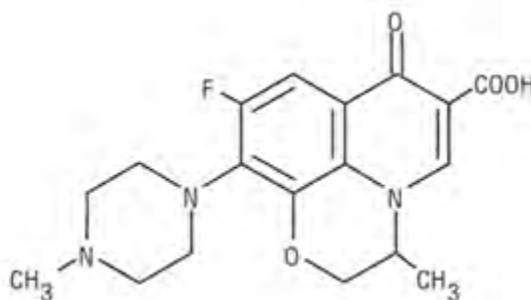
Nom propre : Ofloxacin USP

Nom chimique :

- 1) Acide 7H-Pyrido [1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique, 9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(4-méthyl-1-piperaziny)- 7-oxo-, (±)-.
- 2) Acide (±)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(4-méthyl-1-piperaziny)- 7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique. CAS-82419-36-1

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ et 361,37 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline de couleur crème à jaune pâle. Point de fusion de 260-270°C (avec décomposition). Soluble dans l'acide acétique glacial, peu soluble dans le chloroforme, légèrement soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Aucun renseignement sur les études cliniques n'est disponible pour ce produit.

15 MICROBIOLOGIE

L'ofloxacine a une activité *in vitro* contre des organismes aussi bien à Gram positif qu'à Gram négatif. Il semble que le principal mécanisme d'action de l'ofloxacine soit l'inhibition spécifique de l'ADN gyrase (topoisomérase II). Cette enzyme est responsable de l'enroulement en superhélice négative de l'AND bactérien et conséquemment de sa topologie, et gouverne des fonctions telles que la transcription de l'ARN, la synthèse des protéines, la réplication et la réparation de l'ADN.

Dans le cadre d'une étude à quatre sites employant une approche de dilution en tube modifiée, l'activité *in vitro* de l'ofloxacine a été évaluée face à 419 isolats bactériens oculaires de 55 espèces dans des milieux enrichis en Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺. Le [tableau 2](#) comprend la valeur de CMI de cinq importants pathogènes oculaires.

Tableau 2 – Activité antibactérienne *in vitro* de l'ofloxacine contre cinq pathogènes oculaires majeurs dans des études menées aux Etats-Unis

Intervalle de concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)			
ORGANISMES (quantité)	MINIMUM	MAXIMUM	CMI ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (79) ¹	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

¹ Le nombre d'isolats est entre parenthèses.

Étude *in vitro* des isolats oculaires tirés d'études cliniques japonaises : Une évaluation *in vitro* de l'activité (CMI) de l'ofloxacine a été menée à l'aide d'une technique de dilution en milieu liquide sur 2678 organismes tirés des yeux infectés de patients participant à trois études cliniques tenues dans le service de consultations d'hôpitaux publics du Japon. La concentration minimale pour inhiber 90 % des souches (CMI₉₀) était de 3,13 mcg/ml ou moins pour chacune des espèces à l'essai, à l'exception de diverses variétés de *Pseudomonas* et des isolats de *Streptococcus sanguis*. Les valeurs CMI₉₀ pour les isolats oculaires sont inscrites dans le tableau 2.

Tableau 3 – Isolats oculaires provenant d'études cliniques japonaises (valeurs MIC₉₀ de l'ofloxacine)

Espèce bactérienne	N	CMI ₉₀ (mcg/ml)
<i>Acinetobacter var. anitratum</i>	44	0,39

Espèce bactérienne	N	CMI₉₀ (mcg/ml)
<i>Acinetobacter var. Iwoffii</i>	33	0,39
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	10	1,56
<i>Alcaligenes faecalis</i>	24	0,78
Espèces <i>Bacillus</i>	111	0,20
Espèces <i>Corynebacterium</i>	379	3,13
Espèces <i>Enterobacter</i> (3 : <i>cloacae</i> , <i>aerogenes</i> et <i>agglomerans</i>)	44	0,20
<i>Escherichia coli</i>	8	0,10
Espèces <i>Flavobacterium</i>	22	3,13
<i>Haemophilus aegyptius</i>	59	0,20
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	0,20
Espèces <i>Klebsiella</i> (3 : <i>oxytoca</i> , <i>pneumoniae</i> et <i>ozaenae</i>)	21	0,10
Espèces <i>Micrococcus</i>	73	1,56
Espèces <i>Moraxella</i>	25	0,20
<i>Propionibacterium acnes</i>	66	1,56
Espèces <i>Proteus</i> (5 : y compris <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
Espèces <i>Pseudomonas</i> (6 : y compris <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-hémolytiques</i>	17	1,56
<i>Streptococcus faecalis</i> (<i>Enterococcus faecalis</i>)	14	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	101	3,13
<i>Streptococcus sanguis</i>	96	6,25

Espèce bactérienne	N	CMI ₉₀ (mcg/ml)
Espèces <i>Streptococcus</i> (y compris <i>pyogenes</i>)	35	3,13

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

Épreuves de sensibilité : Les résultats de laboratoires d'épreuves de sensibilité normalisées avec un disque de 5 mcg d'ofloxacine doivent être interprétés selon les critères suivants :

DIAMÈTRE DE LA ZONE (MM)	INTERPRÉTATION
≥ 16	Sensible
13 à 15	Moyennement sensible
≤ 12	Résistant

Résistance bactérienne : Le développement de la résistance à l'ofloxacine semble lié à la modification de l'ADN gyrase bactérienne ou à des changements de perméabilité de la membrane cellulaire externe de la bactérie. La résistance à l'ofloxacine *in vitro* se développe généralement lentement (mutation en plusieurs étapes). Aucun cas de résistance à médiation plasmidique ou d'inactivation enzymatique n'a été signalé. Une résistance croisée entre les fluoroquinolones a été observée, mais le développement d'une résistance croisée cliniquement significative aux médicaments autres que quinolones semble peu commun.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale : L'ofloxacine a été administrée à doses répétées chez des rats, des chiens et des singes pendant des périodes allant jusqu'à 52 semaines. L'effet de l'ofloxacine le plus important observé grâce à ces études était l'action sur le cartilage articulaire des animaux immatures. Plusieurs études spéciales sur les effets de l'ofloxacine sur le cartilage articulaire ont été menées. Administrée par voie orale, l'ofloxacine n'avait pas d'effet sur le cartilage articulaire des rats et des chiens adultes. Cependant, chez les animaux immatures, un traitement quotidien pendant 7 jours avec 300 mg/kg d'ofloxacine (mais pas avec 100 mg/kg) chez les rats et avec 10 mg/kg (mais pas avec 5 mg/kg) chez les chiens a eu des effets arthropathiques.

Plusieurs études ont tenté d'élucider le mécanisme d'action, l'apparition des symptômes, le rétablissement et l'influence de l'âge et de la posologie sur l'arthropathie associée à l'ofloxacine et aux autres quinolones. Ces études ont révélé que la toxicité aux articulations portantes était liée à la dose orale bien plus qu'à la dose ophtalmique topique, et que ces effets toxiques n'étaient observés que chez les animaux en croissance. Les lésions articulaires pouvaient être réparées en partie seulement; une partie des dommages semblait permanente. D'autres dommages, comme l'érosion du cartilage, peuvent être observés dans les articulations portantes où des « bulles » (irrégularités de croissance) se sont développées

dans le cartilage.

Cancérogénicité : Puisque la solution ophtalmique de ofloxacin n'est pas destinée à une utilisation chronique, aucune étude spécifique de cancérogénicité n'a été menée. Des études de toxicité ophtalmique chronique ne laissent pas penser qu'il pourrait y avoir un potentiel cancérogène.

Génotoxicité : Les tests prédictifs menés comprenaient les suivants : le test d'Ames, l'essai REC, le test du micronoyau, l'échange de chromatides sœurs dans une culture de cellules de hamster de Chine et de lymphocytes circulants humains, le test de synthèse de réparation d'ADN non programmée, le test de létalité dominante et les tests cytogénétiques *in vitro* et *in vivo*.

Des tests exhaustifs de mutagénicité n'ont montré aucun potentiel mutagène. Des tests de mutagénicité ont été menés pour l'ofloxacin avec diverses techniques, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Des dommages à l'ADN de *Bacillus subtilis* liés à la dose ont été observés à l'aide de la technique d'essai REC. Ces dommages à l'ADN de *B. subtilis* sont conformes au mode d'action du médicament dans les bactéries et n'est pas prédictif d'un potentiel mutagène dans les cellules eucaryotes. Aucun signe d'effets mutagènes importants n'a été observé dans d'autres tests menés avec différentes cellules eucaryotes somatiques ou cellules germinales.

Des échantillons de sang humain ont été examinés après l'administration par voie orale d'ofloxacin à raison de 200 mg/jour pendant 1 à 10 semaines (ce qui équivaut à 50 fois la dose ophtalmique quotidienne maximale). Aucun effet de dommages chromosomiques n'a été observé dans les leucocytes du sang périphérique.

Toxicologie de la reproduction et du développement : Les effets de l'ofloxacin sur la fertilité, la reproduction et la toxicité fœtale ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration d'ofloxacin à des doses de 10 mg/kg/jour à 360 mg/kg/jour, commençant bien avant l'accouplement et se poursuivant jusqu'au septième jour de gestation chez les femelles, n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité et les performances générales de la reproduction chez les rats mâles et femelles.

Aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration de doses d'ofloxacin allant jusqu'à 810 mg/kg/jour (dose équivalant à 13 500 fois la dose maximale recommandée pour un usage ophtalmique) et 160 mg/kg/jour (dose équivalant à 2 600 fois la dose quotidienne ophtalmique) chez des rates enceintes et des lapines enceintes, respectivement. D'autres études chez le rat avec des doses allant jusqu'à 360 mg/kg/jour pendant un stade avancé de la gestation n'ont pas permis d'observer un effet indésirable sur le développement fœtal de stade avancé, la mise bas, la lactation, la viabilité néonatale, ou la croissance des nouveau-nés. Des doses de 810 mg/kg/jour et 160 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, respectivement, ont entraîné une diminution du poids vif du fœtus et une augmentation de la mortalité fœtale. Des modifications mineures du squelette fœtal ont été signalées chez les rats recevant des doses de 810 mg/kg/jour.

Études ayant trait à des toxicités particulières

Toxicité oculaire : Des études de toxicité oculaire ont été menées sur des lapins et des singes avec des solutions ophtalmiques de ofloxacin. Les résultats indiquent que les solutions ophtalmiques d'ofloxacin ne sont pas toxiques pour les yeux dans les conditions testées, y compris en cas d'administration jusqu'à 16 fois par jour. Aucune toxicité locale ou systémique n'a été observée à la suite de l'administration oculaire d'ofloxacin pendant une période allant jusqu'à six mois chez le lapin ou le singe.

Autres études portant sur des toxicités particulières : Il n'y a pas de données probantes indiquant qu'il existe une ototoxicité, une antigénicité ou une sensibilisation cutanée chez des cobayes. Des études menées chez des lapins n'ont pas montré de signes de néphrotoxicité.

Études spéciales sur la distribution et l'accumulation tissulaires : Des études spéciales de distribution et d'accumulation tissulaires ont été menées en ciblant particulièrement les tissus oculaires, étant donné que l'ofloxacin aurait pour caractéristique de se lier au pigment mélanique, présent dans certaines structures oculaires. Les études avec une solution topique ont bien montré ce phénomène de liaison à la mélanine, processus qui se résorbait peu à peu après la cessation de l'administration. Les études *in vitro* avec de la mélanine bovine ont montré que l'affinité de l'ofloxacin à l'égard de la mélanine est supérieure à celles du timolol et de la pilocarpine, mais inférieure à celles de la chloroquine et du béfunolol. La liaison était réversible. Aucune toxicité oculaire n'a été observée dans le cadre d'une étude de quatre semaines effectuées chez des rats pigmentés. Les doses quotidiennes orales étaient de 100 mg/kg/jour. Les résultats de l'étude concordaient avec la même absence de toxicité oculaire observée par les études portant sur la toxicité générale et oculaire liée à des doses multiples menées chez le chien et le singe.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. OCUFLOX[®] (Ofloxacin Solution ophtalmique à 0,3 % p/v), numéro de contrôle de la présentation 266079, Monographie de produit, Corporation AbbVie. (15 août 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-OFLOXACIN

Solution ophtalmique de ofloxacin

Lisez attentivement cette notice avant de commencer à prendre **APO-OFLOXACIN** et à chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouvelles informations sur **APO-OFLOXACIN** sont disponibles.

Pourquoi APO-OFLOXACIN est-il utilisé?

- APO-OFLOXACIN est utilisé pour traiter les infections de l'extérieur de l'œil comme la conjonctivite (« œil rose »).

Les médicaments antibactériens comme l'APO-OFLOXACIN traitent **uniquement** les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser l'APO-OFLOXACIN en suivant les directives comme prescrit. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive d'APO-OFLOXACIN est susceptible de provoquer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par l'APO-OFLOXACIN (résistance). Ce qui veut dire que l'APO-OFLOXACIN pourraient ne pas agir pour vous à l'avenir. Ne partagez pas vos médicaments.

Comment APO-OFLOXACIN agit-il?

APO-OFLOXACIN perturbe la croissance et la division bactériennes. Ceci aide à arrêter l'infection.

Quels sont les ingrédients d'APO-OFLOXACIN?

Ingrédient médicamenteux : Ofloxacin

Ingrédients non médicinaux : 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 pour injection.

APO-OFLOXACIN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution ophtalmique à 0,3 % p/v

N'utilisez pas APO-OFLOXACIN si :

- Vous avez des antécédents d'allergie à l'ofloxacin ou à d'autres ingrédients de ce

médicament (voir la section intitulée **Quels sont les ingrédients d'APO-OFLOXACIN**).

- Vous avez des antécédents d'allergie à d'autres quinolones.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-OFLOXACIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- portez des lentilles cornéennes souples;
- êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- avez une malformation ou un dommage de la surface de l'œil.

Autres mises en garde :

Si vos tendons deviennent douloureux ou gonfler, arrêtez de prendre APO-OFLOXACIN et consultez votre professionnel de la santé immédiatement. Ce phénomène est plus susceptible de se produire chez les personnes âgées ou prenant des corticostéroïdes en même temps qu'APO-OFLOXACIN.

Changement de vision :

L'utilisation d'APO-OFLOXACIN pourrait temporairement brouiller votre vision. Abstenez-vous de conduire ou d'utiliser une machine jusqu'à ce que votre vision redevienne claire.

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

Il n'y a pas d'interactions pertinentes connues à ce jour.

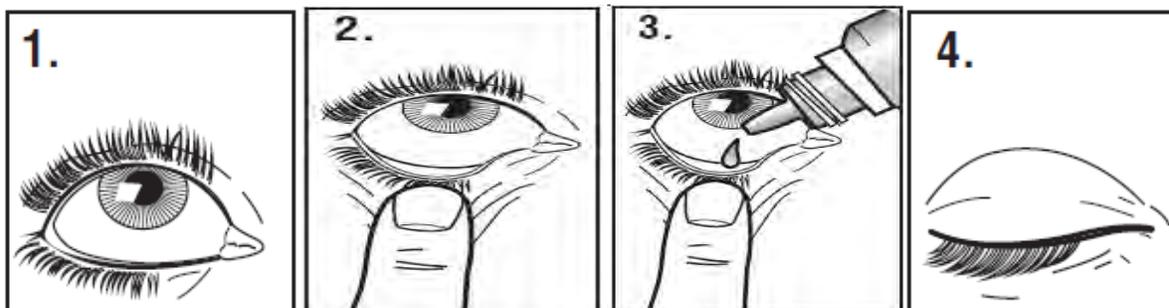
Comment APO-OFLOXACIN s'administre-t-il?

- APO-OFLOXACIN contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles, retirez-les avant d'utiliser APO-OFLOXACIN. Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles.
- Pour aider à prévenir les infections et une lésion de l'œil, évitez que l'embout du compte-gouttes ne touche votre œil ou autre chose. Remettez le capuchon et fermez le flacon dès que vous avez terminé.
- Utilisez toujours APO-OFLOXACIN en suivant les directives de votre professionnel de la santé.

Suivez ces étapes pour utiliser APO-OFLOXACIN correctement :

- Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir illustration 1)
- Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir illustration

- 2)
- Retournez le flacon et appuyez délicatement pour libérer une goutte dans la petite pochette de la paupière. Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez. (Voir illustration 3)
 - Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. (Voir illustration 4)



- Répétez les étapes 1 à 4 dans l'autre œil si les deux yeux ont besoin d'un traitement.

Dose habituelle :

Une ou deux gouttes aux deux à quatre heures pendant les deux premiers jours. Ensuite quatre fois par jour dans l'œil affecté pendant 8 jours.

Surdose :

Si vous avez appliqué trop de gouttes dans un œil (ou dans les deux yeux), rincez les yeux affectés avec de l'eau propre. Appliquez la prochaine dose à l'heure prévue.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de d'APO-OFLOXACIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 professionnel de la santé. N'essayez pas de rattraper le retard des doses oubliées en doublant la quantité à appliquer.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-OFLOXACIN ?

Il ne s'agit pas de tous les effets secondaires possibles lors de la prise d'APO-OFLOXACIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de santé.

Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé si l'un ou l'autre des effets

secondaires suivants touchant les yeux vous incommodent ou durent longtemps :

- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
- vision trouble
- sécheresse
- douleur oculaire
- gonflement de l'œil/de la paupière
- irritation
- démangeaisons de l'œil/de la paupière
- sensibilité à la lumière
- rougeur
- picotement
- déchirure
- brûlure ou gêne passagère

Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants touchant l'organisme vous incommodent ou durent longtemps :

- étourdissements
- nausée
- enflure du visage

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
INCONNU			
Réaction allergique grave : comme une enflure de la bouche, de la gorge, de la langue ou des mains et des pieds, une difficulté à respirer, des réactions cutanées (rougeur, irritation, formation de bulles, desquamation), un évanouissement ou un effondrement			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée grave) : rougeur, formation de bulles et (ou) desquamation de larges régions cutanées			√

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

APO-OFLOXACIN doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé. Jeter 28 jours après l'ouverture.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-OFLOXACIN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 12 mars 2024