

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrOCUFLOX^{MD}

ofloxacine

Solution ophtalmique à 0,3 % p/v

Antibactérien

Allergan Inc.
Markham, Ontario
L6G 0B5

Date de rédaction :
24 novembre 1994

Date de révision :
28 mai 2019

Numéro de contrôle : 223934

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Juin 2019

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité, Juin 2019

TABLE DE MATIÈRES

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
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.2 Considérations posologiques	5
3.3 Administration	5
3.4 Dose oubliée	5
4 SURDOSAGE.....	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières	7
6.1.1 Femmes enceintes.....	7
6.1.2 Allaitement.....	7
6.1.3 Enfants.....	8
6.1.4 Personnes âgées.....	8
7 EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
7.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	8
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
8.1 Aperçu	9
8.2 Interactions médicament-médicament	9
8.3 Interactions médicament-aliment	9
8.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	9
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	9
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
9.1 Mode d'action	9
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	10
12 MICROBIOLOGIE	10
13 PHARMACOLOGIE	13

14	TOXICOLOGIE.....	15
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

Pr**OCUFLOX**^{MD}

ofloxacin

Solution ophtalmique à 0,3 % p/v

Antibactérien

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution ophtalmique **OCUFLOX**^{MD} (ofloxacin à 0,3 % p/v) 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 pharmacorésistantes et de maintenir l'efficacité d'**OCUFLOX**^{MD} et des autres médicaments antibactériens, **OCUFLOX**^{MD} 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'**OCUFLOX**^{MD} 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

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

OCUFLOX^{MD} est contre-indiquée chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'ofloxacin ou à l'un des ingrédients de la préparation. Des antécédents d'hypersensibilité à d'autres quinolones contre-indiquent également l'usage de l'ofloxacin.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

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

3.2 Considérations posologiques

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

3.3 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 **OCUFLOX^{MD}**) peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer une décoloration. **OCUFLOX^{MD}** 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'**OCUFLOX^{MD}** et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

3.4 Dose oubliée

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

4 SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, notamment en cas d'ingestion accidentelle, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

30 mg d'ofloxacine seraient ingérés par suite de l'ingestion accidentelle de 10 mL d'**OCUFLOX^{MD}**. 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 **OCUFLOX^{MD}** 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.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OCUFLOX^{MD} se présente sous forme de solution ophtalmique stérile à 0,3 % p/v conditionnée dans une fiole scellée et est destiné à une application topique. **OCUFLOX^{MD}** est offert en flacon compte-gouttes de plastique de 5 mL.

OCUFLOX^{MD} contient 0,3 % p/v d'ofloxacine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v (agent de conservation); chlorure de sodium; acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH; eau purifiée.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités :

OCUFLOX^{MD} 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour connaître les interactions médicamenteuses établies ou possibles.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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.

Système immunitaire

Hypersensibilité :

Utiliser **OCUFLOX^{MD}** 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 **OCUFLOX^{MD}** doit être arrêté en cas de réaction allergique.

Plusieurs réactions d'hypersensibilité ont été signalées pour **OCUFLOX^{MD}**, 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 la érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir Effets indésirables identifiés après la mise en marché, Troubles du système immunitaire).

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.

Lentilles cornéennes

OCUFLOX^{MD} ne doit pas être administré pendant que le patient porte des lentilles cornéennes souples.

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Il peut se produire une inflammation et une rupture de tendons lors d'un traitement général par la fluoroquinolone avec ofloxacine, en particulier chez les patients âgés et chez ceux traités en même temps par des corticostéroïdes. Il convient d'arrêter le traitement par **OCUFLOX^{MD}** 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 d'ofloxacine 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.

Sensibilité/Résistance

Développement de bactéries pharmacorésistantes

Prescrire **OCUFLOX^{MD}** 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 micro-organismes résistants aux médicaments.

Risque de prolifération microbienne

L'emploi prolongé d'**OCUFLOX^{MD}** 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 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.

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

6.1 Populations particulières

6.1.1 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, **OCUFLOX^{MD}** ne doit être utilisée durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques pour le fœtus.

6.1.2 Allaitement

Comme l'ofloxacine 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.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'**OCUFLOX^{MD}** n'ont pas été déterminées chez les enfants.

6.1.4 Personnes âgées

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.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

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 :

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.

7.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation d'**OCUFLOX^{MD}** 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 larmolement, 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, ~~et~~ l'enflure de la langue, et la érythrodermie bulleuse avec épidermolyse).

Troubles nerveux :

Étourdissements

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Aucune étude concernant des interactions médicamenteuses spécifiques n'a été menée avec **OCUFLOX^{MD}**.

8.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction n'a été trouvée entre l'ofloxacine et la caféine. L'emploi d'ofloxacine par voie générale et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens 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'ofloxacine par voie orale.

8.3 Interactions médicament-aliment

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

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

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'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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

OCUFLOX^{MD} contenue dans un flacon non ouvert est stérile et stable pendant 24 mois. Il doit être conservé entre 15 et 25 °C. Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

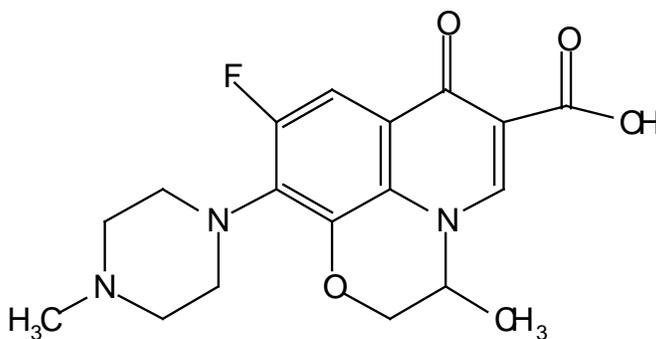
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ofloxacin (INN, USAN, BAN)

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

Formule de structure :



Poids moléculaire : 361,37

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

Point de fusion : 260-270° (avec décomposition)

Apparence : Poudre cristalline allant d'une couleur crème à jaune pâle

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

12 MICROBIOLOGIE

L'ofloxacin 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'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.

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 1 comprend la valeur de CMI de cinq importants pathogènes oculaires.

TABLEAU 1
ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE *IN VITRO* DE L'OFLOXACINE
FACE À CINQ IMPORTANTS PATHOGÈNES OCULAIRES
DANS DES ÉTUDES MENÉES AUX É.-U.

Intervalle de concentration minimale inhibitrice (µg/mL)

ORGANISMES (quantité)	MINIMUM	MAXIMUM	CMI90
<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 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 2 678 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 µg/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 2
ISOLATS OCULAIRES D'ÉTUDES CLINIQUES JAPONAISES
Valeurs CMI90 de l'ofloxacine

Espèce bactérienne	N	CMI90 (µg/ml)
<i>Acinetobacter var. anitratum</i>	44	0,39
<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

Espèce bactérienne	N	CMI90 (µg/ml)
<i>Espèces Enterobacter (3 : cloacae, aerogenes et agglomerans)</i>	44	0,20
<i>Escherichia coli</i>	8	0,10
<i>Espèces Flavobacterium</i>	22	3,13
<i>Haemophilus aegyptius</i>	59	0,20
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	0,20
<i>Espèces Klebsiella (3 : oxytoca, pneumoniae et ozaenae)</i>	21	0,10
<i>Espèces Micrococcus</i>	73	1,56
<i>Espèces Moraxella</i>	25	0,20
<i>Propionibacterium acnes</i>	66	1,56
<i>Espèces Proteus (5 : y compris mirabilis, vulgaris et morgani)</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>Espèces Pseudomonas (6 : y compris vesicularis et 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 (Enterococcus faecalis)</i>	14	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	101	3,13
<i>Streptococcus sanguis</i>	96	6,25
<i>Espèces Streptococcus (y compris 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 µg d'ofloxacine doivent être interprétés selon les critères suivants :

Diamètre de la zone (mm)

≥ 16

13 à 15

≤ 12

Interprétation

Sensible

Moyennement sensible

Résistant

Résistance bactérienne : Le développement de la résistance à l'ofloxacin 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'ofloxacin *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.

13 PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique : Les activités pharmacologiques générales de l'ofloxacin ont été étudiées chez plusieurs espèces de mammifères. À la dose thérapeutique maximale, aucun effet n'a été observé sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire ou respiratoire, sur la réaction autonome et sur les muscles lisses ou squelettiques. Ces résultats sont conformes à la survenue peu fréquente des effets indésirables graves liés à l'utilisation clinique d'ofloxacin par voie générale. Tous les effets pharmacologiques observés étaient fréquemment associés à des doses équivalentes à au moins 1000 fois la dose oculaire quotidienne maximale prévue.

Métabolisme général et pharmacocinétique : La pharmacocinétique de l'ofloxacin a été étudiée chez les rats, les chiens et les singes. Après avoir été administrée par voie orale, l'ofloxacin est bien absorbée par voie générale et bien distribuée à toutes les parties de l'organisme. Elle n'est pas fortement liée dans le sérum des espèces testées. Comme pour les autres quinolones, une quantité d'ofloxacin concentrée se retrouve dans les tissus qui contiennent des mélanocytes. Ses liaisons à la mélanine sont réversibles. La liaison ofloxacin-mélanine n'a pas produit d'effets indésirables observables dans les yeux au cours d'une étude topique de 6 mois sur des singes ainsi que dans des études de toxicologie orale chronique. L'élimination du médicament de l'iris et du corps ciliaire ainsi que de la choroïde et de la rétine de lapins pigmentés est rapide. Il est également possible de détecter de l'ofloxacin dans le cartilage osseux des chiens immatures et adultes.

L'ofloxacin passe par le placenta et dans le lait.

La demi-vie d'élimination de l'ofloxacin dans le sérum va de 5 à 7,5 heures à la suite de l'administration par voie orale. Plus de 90 % du médicament est excrété tel quel dans l'urine. L'ofloxacin n'a pas d'effet inductif sur les enzymes microsomaux du foie, ainsi que très peu d'effet sur l'inhibition des enzymes du foie.

Pharmacocinétique oculaire

Animale : Après l'instillation ophtalmique sous la forme de gouttes dans les yeux, l'ofloxacin est absorbée et couvre toutes les parties du globe oculaire. Une solution d'ofloxacin à 0,3 % appliquée de façon topique à cinq reprises aux yeux d'un lapin à des intervalles de 5 minutes a produit une concentration de 5,6 µg/mL dans la conjonctive bulbaire, de 5,1 µg/mL dans les muscles de l'orbite, de 6,5 µg/mL dans la cornée, de 2,5 µg/mL dans la sclérotique, de 1,5 µg/mL dans l'humeur aqueuse, de 1,0 µg/mL dans l'iris et le corps ciliaire, de 0,05 µg/mL dans l'humeur vitrée ainsi que des traces dans le

cristallin, la rétine et la choroïde et aucune trace d'ofloxacin dans le sérum une heure après l'instillation.

L'administration topique d'une dose unique dans les yeux d'un lapin a produit une concentration moyenne dans les larmes allant de 2207 µg/g initialement à 34 µg/g 20 minutes après l'application. La concentration dans les larmes était de 2,5 µg/g 6 heures après la dose.

Humaine : 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 µg/g (moyenne de 9,2 µg/g) quatre heures après la première dose, le onzième jour du traitement. La concentration moyenne dans les larmes variait de 5,7 à 31 µg/g pendant la période allant de 5 à 40 minutes après l'instillation de la deuxième dose le 11^e jour.

Dans la même étude, le niveau plateau moyen dans le sérum était 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 après plusieurs doses topiques (1,9 ng/mL) était environ 2000 fois inférieur au taux sérique maximal obtenu avec le traitement à une dose unique par voie orale de 300 mg (4620 ng/mL).

Le temps nécessaire pour atteindre 90 % du plateau de concentration sérique était de 0,9 heure après la dose initiale le jour 1, par comparaison avec 0,5 heure le jour 11; il s'agit là d'une preuve du changement de taux d'absorption de la dose ophtalmique. La récupération totale du médicament (excrétion urinaire plus dose non absorbée récupérée dans les larmes) était de 78 % le premier jour et de 90 % le dixième jour.

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique générale : Dans le cadre d'études de pharmacocinétique générale, l'ofloxacin a été rapidement absorbée dans la circulation sanguine après la prise d'une dose par voie orale; la concentration sérique maximale (C_{max}) augmentait avec la dose. Aucune augmentation importante de la concentration sérique maximale d'ofloxacin n'a été observée après plusieurs prises par voie orale. La récupération urinaire cumulative de l'ofloxacin 48 heures après l'administration allait de 83 % à 99 % de la dose administrée. Ces données laissent penser que l'ofloxacin est principalement excrétée par élimination rénale.

Caractéristiques du métabolisme et métabolites : 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 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 µg/ml entre 2 et 4 heures après la prise et a gardé un niveau supérieur à 273,9 µg/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 µg/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 µg/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.

14 TOXICOLOGIE

Études de toxicologie sur les animaux

Toxicité générale aiguë : La valeur DL50 aiguë de l'ofloxacin a été évaluée chez plusieurs espèces animales par administration orale, sous-cutanée ou intraveineuse. La valeur DL50 pour chacune des études a été indiquée dans le tableau 3.

TABLEAU 3
Valeur DL50 (mg/kg)

-----Voie d'administration-----

<u>Espèce</u>	<u>Sexe</u>	<u>Orale</u>	<u>Intraveineuse</u>	<u>Sous-cutanée</u>
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 dans les études de toxicité aiguë comprenaient les suivants : vomissements, activité motrice réduite, dépression respiratoire, prostration, convulsions, effondrement et arrêt respiratoire.

Études de toxicité générale subaiguë/chronique : L'ofloxacin 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'ofloxacin 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'ofloxacin sur le cartilage articulaire ont été menées. Administrée par voie orale, l'ofloxacin n'avait pas d'effet sur le cartilage articulaire des rats et des chiens adultes. Par contre, 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.

Les autres constatations des études de toxicité générale subaiguë/chronique se trouvent dans le Tableau 4.

TABLEAU 4
ÉTUDES DE TOXICITÉ GÉNÉRALE SUBAIGUË/CHRONIQUE

Espèce, souche Âge	Composition initiale des groupes	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée (semaines)	Constatations principales
1. Rat, SD, 6 semaines	10 M/10 F	0, 30, 90, 270, 810	p.o.	4	Aucun décès lié au médicament. Grossissement du cæcum dans tous les groupes de traitement. Légère raréfaction locale de la matrice de surface du cartilage articulaire de 2 mâles prenant 810 mg/kg/jour. Aucune modification liée au médicament en ophtalmoscopie, en audiométrie, en ECG ou en hématologie, quelle que soit la posologie.
2. Rat, SD, 5 semaines	15 M/15 F	0, 10, 30, 90, 270	p.o.	26	Aucun décès lié au médicament. Plusieurs effets ont été observés chez les animaux du groupe prenant la dose la plus élevée (270 mg/kg/jour) : consommation d'eau accrue, consommation d'aliments réduite, augmentation de la salivation, selles molles, coloration de l'urine, activité accrue de la phosphatase alcaline et du SGOT, excrétion réduite du sodium dans l'urine, résultats positifs plus fréquents à la recherche de sang occulte dans les selles, légère augmentation des gouttelettes lipidiques dans les cellules corticales surrénales. Un grossissement du cæcum a été observé dans les groupes de traitement prenant 30, 90 et 270 mg/kg/jour. Un agrandissement d'une lésion semblable à l'ostéochondrose a été observé dans le condyle médial du fémur dans les groupes de traitement prenant 90 et 270 mg/kg/jour.
3. Chien, beagle, 7 mois	3 M/3 F	0, 12,5, 50, 200	p.o.	4	Cavitation ou érosion du cartilage du fémur distal et de l'humérus à 50 ou 200 mg/kg/jour. Aucun décès ne s'est produit, mais un chien mâle recevant 200 mg/kg/jour et dans un état moribond a été sacrifié au 22 ^e jour. Le chien était gravement déshydraté et émacié au moment de l'autopsie. Le seul changement ophtalmologique perçu chez l'animal était une taie bilatérale, probablement entraînée par la déshydratation et la mauvaise santé.

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

TABLEAU 4 (suite)
ÉTUDES DE TOXICITÉ GÉNÉRALE SUBAIGUË/CHRONIQUE

Espèce, souche Âge	Composition initiale des groupes	Posologie mg/kg/jour	Voie d'adminis- tration	Durée (semaines)	Constatations principales
4. Singe, macaque de Buffon De 2 1/2 à 4 ans	3 M/3 F	0, 20, 60, 180	p.o.	4	Deux singes mâles du groupe de 180 mg/kg/jour ont été abattus le 25 ^e jour après une diarrhée persistante. Une cariomégalie minime à légère a été observée dans le foie d'un mâle prenant 60 mg/kg/jour, d'un mâle prenant 180 mg/kg/jour (abattu à l'état moribond) et d'une femelle prenant 180 mg/kg/jour. Une candidose minime à légère a été observée dans l'œsophage d'un mâle prenant 20 mg/kg/jour et d'un autre prenant 60 mg/kg/jour. Les deux singes qui sont morts avant la fin de l'étude avaient une candidose plus marquée.
5. Singe, macaque de Buffon (adultes)	4 M/4 F	0, 10, 20, 40	p.o.	52	Aucun décès. Aucun changement lié au médicament n'a été observé dans le poids vif, la consommation d'eau ou de nourriture, l'ECG, l'hématologie et les examens macroscopiques ou microscopiques. Il y a eu une faible incidence de changements rétinaux chez certains singes traités, mais il est improbable que ces changements soient liés au traitement. On a observé une augmentation du taux de cholestérol dans les animaux du groupe prenant 40 mg/kg/jour. Les 40 mg/kg/jour étaient considérés comme un niveau sans effet.

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

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

Potentiel de mutagénicité : 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'ofloxacine 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'ofloxacine 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.

Études sur la toxicité fœtale et la fertilité : Une étude sur les effets de l'ofloxacine sur la fertilité et la reproduction ainsi que sur la toxicité fœtale a été effectuée chez des rats et des lapins. Le tableau 5 présente un résumé des études pertinentes. Aucun effet indésirable sur la fertilité et la performance générale en matière de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles après l'administration d'ofloxacine à raison de 10 mg/kg/jour à 360 mg/kg/jour, bien avant l'accouplement et jusqu'au septième jour de gestation chez les femelles.

Aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration de doses d'ofloxacine 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.

TABLEAU 5
RÉSUMÉ DES ÉTUDES RELATIVES À L'EFFET DE L'OFLOXACINE SUR LA FERTILITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce, souche Résultats	Composition initiale des groupes	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admin istration	Durée de l'administration	Résultats significatifs
1. Rat	24M/24F	0, 10, 60, 360	p.o.	Mâles - 63 jours avant l'accouplement jusqu'au 7 ^e ou 21 ^e jour de la gestation des femelles. Femelles - 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et jusqu'au 7 ^e jour de la gestation.	Pas d'effets indésirables sur la fertilité ou la performance générale en matière de reproduction. Certaines modifications du squelette chez le fœtus, mais les différences entre le groupe recevant le traitement et le groupe de contrôle n'étaient pas significatives.
2. Rat, SD	36F	0, 10, 90, 810	p.o.	Jours 7 à 17 de la gestation	Pas d'effet pharmacologique à 10 mg/kg/jour. À 90 mg/kg/jour, diminution du poids vif des fœtus vivants et retard du degré d'ossification. Mortalité, diminution de la prise de poids, retard du degré d'ossification, incidence accrue de modifications du squelette touchant par ex. les côtes cervicales ou raccourcissement de la 13 ^e côte.
3. Lapin, blanc de Nouvelle-Zélande	15F	0, 10, 40, 160	p.o.	Jours 6-18 de la gestation	Pas d'effets pharmacologiques observés avec 10 à 40 mg/kg/jour. Augmentation de la mortalité fœtale et des femelles non gravides avec 160 mg/kg/jour. Pas d'effets tératogènes.
4. Rat, SD	7F	810	p.o.	Jours de gestation : 7-17, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-17	La période critique pour l'apparition de modifications du squelette était de 9 à 10 jours. L'incidence de raccourcissement des 13 ^{es} côtes et des côtes cervicales a augmenté dans ce groupe posologique et le groupe 7 à 17 jours.

Remarque : L'ofloxacin e a été administrée sous forme de suspension de carboxyméthylcellulose à 0,5 %.

TABLEAU 5 (suite)
RÉSUMÉ DES ÉTUDES RELATIVES À L'EFFET DE L'OFLOXACINE SUR LA FERTILITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce, souche Résultats	Composition initiale des groupes	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admi nistrati on	Durée de l'administration	Résultats significatifs
5. Rat, SD	24F	810, 1100, 1600	p.o.	Jours 9-10 de la gestation	Le poids vif des fœtus vivants était significativement inférieur dans tous les groupes traités que ce qui était observé dans le groupe de contrôle. Retard du degré d'ossification, incidence accrue de modifications du squelette affectant les côtes d'une manière liée à la dose
6. Rat, SD	22F	0, 810	p.o.	Jours 9-10 de la gestation	Incidence accrue chez les fœtus de côtes cervicales et de raccourcissements de la 13 ^e côte.
7. Rat, SD	24F	0, 10, 60, 360	p.o.	Jour 17 de la gestation jusqu'au jour 20 postpartum	Pas d'effet pharmacologique dans les groupes à 10 ou 60 mg/kg/jour. À 360 mg/kg/jour, diminution transitoire de l'activité motrice spontanée chez les jeunes. Aucun autre effet sur le développement fœtal de stade avancé, la mise bas, la lactation, la viabilité néonatale et la croissance.

Remarque : L'ofloxacine a été administrée sous forme de suspension de carboxyméthylcellulose à 0,5 %.

Études ayant trait à des toxicités particulières

Toxicité oculaire : Des études ayant trait à la toxicité oculaire ont été effectuées chez des lapins et des singes au moyen de solutions ophtalmiques à l'ofloxacin. Les résultats indiquent que les solutions ophtalmiques à l'ofloxacin ne sont pas toxiques pour les yeux dans les conditions expérimentales données, y compris avec des doses administrées 16 fois par jour. Le tableau 6 de la page suivante décrit des études sur la toxicité oculaire d'une durée maximale de trois mois. Le tableau 7 décrit des études effectuées ayant trait à la toxicité oculaire chronique. Aucune toxicité locale ou générale n'a été observée après l'administration oculaire d'ofloxacin pendant six mois ou moins chez des lapins ou des singes.

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 effectuée 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.

Le tableau 8 présente les résultats des études menées dans le but d'examiner la liaison à la mélanine. Le tableau 9 contient les estimations de demi-vie pour l'ofloxacin dans l'humeur aqueuse et le cristallin après l'administration d'une dose orale ainsi que les concentrations d'ofloxacin mesurées dans divers tissus oculaires après une application topique.

TABLEAU 6
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ OCULAIRE (DURÉE DE 3 MOIS OU MOINS)

Espèce, souche	Composition initiale des groupes		Durée	Paramètres	Résultats significatifs	
		Oculaire				
a. Lapins, albinos de Nouvelle-Zélande	6F	1 goutte/16X/jour (œil gauche) ou	7 jours	État/comportement	Pas d'irritation oculaire, de malaise, de toxicité ou de cytotoxicité. Pas d'anomalies du cristallin ou de la rétine.	
	6F	1 goutte/16X/jour ofloxaciné à 0,3 % (œil gauche) et				Dommages oculaires; modification du poids vif; irritation oculaire; ophtalmoscopie
	1-2F	Contrôle non traité (œil droit)				
b. Lapins, albinos de Nouvelle-Zélande	6F	1 goutte/16X/jour ofloxaciné à 0,5 % (œil gauche) ou	7 jours	État/comportement Irritation oculaire/dommages de la cornée	Les deux solutions à l'essai n'ont pas causé d'irritation oculaire, de malaise, de toxicité ou de cytotoxicité.	
	6F	1 goutte/16X/jour ofloxaciné à 1,0 % (œil gauche) et contrôle non traité (œil droit)				Ophtalmoscopie Modifications du poids vif
	12F					
c. Lapins, albinos	2M/2F 3M/3F	Contrôle non traité et 1 goutte/3X/jour ofloxaciné à 0,3 % (deux yeux)	3 semaines	Microscopie électronique à 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 au niveau des tissus.	

TABLEAU 6 (suite)
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ OCULAIRE (DURÉE DE 3 MOIS OU MOINS)

Espèce, souche	Composition initiale des groupes		Durée	Paramètres	Résultats significatifs
		Oculaire			
d. Lapins, japonais	10M	1 goutte/4X/jour contrôle (œil gauche)	4 semaines	État/comportement Modification du poids vif Consommation de nourriture Irritation oculaire Dommages oculaires/cornéens Ophtalmoscopie Analyse d'urine Hématologie Poids des organes Histopathologie	Pas d'irritation oculaire ou d'anomalies épithéliales de la cornée. L'analyse d'urine, l'hématologie, les analyses sanguines et l'histopathologie n'ont pas montré de toxicité générale.
	10M	1 goutte/4X/jour ofloxacin à 0,3 % (œil gauche)			
	10M	ou 1 goutte/4X/jour ofloxacin à 0,5 % (œil gauche)			
	30M	et Contrôle non traité (œil droit)			
e. Lapins, albinos de Nouvelle-Zélande	15M/15F	1 goutte/4X/jour ofloxacin à 0,3 % exposition à la lumière (œil gauche)	33 jours	Observation oculaire générale État/comportement Modifications du poids vif Ophtalmoscopie Hématologie Analyse sanguine Histopathologie Irritation oculaire Dommages oculaires/cornéens	Les deux solutions n'ont pas causé d'effets généraux, d'irritation oculaire, de malaise, de toxicité ou de cytotoxicité.
	15M/15F	ou 1 goutte/4X/jour ofloxacin à 0,3 % (œil gauche)			
	15M/15F	ou Observation/4X/jour			
	45M/45F	Manipulation seulement, albinos Contrôle non traité (œil droit)			

TABLEAU 7
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ OCULAIRE CHRONIQUE

Espèce, souche	Composition initiale	Posologie oculaire	Durée	Paramètres	Résultats significatifs
1. Lapins, Nouvelle- Zélande, Albinos	20M/20F	1 goutte/4X/jour contrôle (œil gauche) ou	6 mois	État/comportement Irritation oculaire Dommages oculaires/cornéens Ophtalmoscopie	Les deux solutions n'ont pas causé d'irritation oculaire, de malaise, de toxicité ou de cytotoxicité. Pas d'effets généraux liés au traitement ou à la dose du point de vue de la santé générale, du poids vif, de l'hématologie, des taux sériques, du poids des organes ou de l'histopathologie.
	20M/20F	1 goutte/4X/jour ofloxaciné à 0,3 % (œil gauche) ou		Modifications du poids vif Hématologie	
	20M/20F	1 goutte/4X/jour ofloxaciné à 0,5 % (œil gauche) ou		Analyses sanguines Observation générale postmortem Poids des organes	
	20M/20F	1 goutte/4X/jour Ofloxaciné à 1,0 % (œil gauche) ou		Histopathologie Tissu oculaire/général	
	20M/20F	Observation/4X/jour Manipulation seulement et			
	100M/100F	Contrôle non traité (œil gauche)			

TABLEAU 7 (suite)
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ OCULAIRE CHRONIQUE

Espèce, souche	Composition initiale	Posologie oculaire	Durée	Paramètres	Résultats significatifs
2. Singes, macaque de Buffon	6M/6F	1 goutte/4X/jour Contrôle (œil droit) ou	6 mois	État/comportement Modifications du poids vif Ophtalmoscopie Hématologie Analyses sanguines Analyse d'urine Poids des organes Histopathologie Examens à la lampe à fente	Pas d'effet sur l'état de santé général, lampe à fente, examens microscopique et ophtalmologique. Pas de modifications nettes des yeux et de modifications histomorphologiques des organes. Pas de modifications des analyses hématologiques et des examens biochimiques sanguins. Valeurs de GPT et TGO élevées chez tous les singes, y compris du groupe de contrôle, à 6 mois. Les valeurs ont baissé 5 jours plus tard et n'étaient pas considérées comme étant liées au traitement à l'ofloxacin.
	6M/6F	1 goutte/4X/jour ofloxacin à 0,3 % (œil droit) ou			
	6M/6F	1 goutte/4X/jour ofloxacin à 0,5 % (œil droit) ou			
	6M/6F	1 goutte/4X/jour ofloxacin à 1,0 % (œil droit) et			
	24M/24F	contrôle non traité (œil gauche)			

**TABLEAU 8
LIAISON À LA MÉLANINE**

Espèces, souche, Âge	Composition initiale des groupes	Médicament à l'essai	Posologie, mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats significatifs
a. Rats, pigmentés	5M/5F	Ofloxacin	100	p.o.	4 semaines	L'ofloxacin n'est pas oculotoxique chez le rat pigmenté. Comportement respiratoire anormal occasionnel chez tous les animaux de l'étude.
HOS : ACI/N 6 semaines		Cinoxacin Chloroquine Carboxyméthylcellulose à 0,5 %* (contrôle)	100 80 10 mL			
b. Lapins, pigmentés	3	Ofloxacin Goutte 0,3 %	1 goutte/3X/jour	Oculaire	2 semaines	L'ofloxacin peut se lier à des tissus contenant de la mélanine et la rétine/la choroïde lorsque les concentrations sont relativement élevées et rester présente en petites quantités pendant 9 semaines ou moins après la prise de plusieurs doses.
Lapins, albinos blancs japonais	3					
c. Mélanine oculaire bovine		Ofloxacin Chloroquine Béfunolol Pilocarpine Maléate Timolol Maléate		In vitro		L'affinité de l'ofloxacin avec la mélanine est inférieure à celle de la chloroquine ou du béfunolol et supérieure à celles du timolol et de la pilocarpine. La liaison est réversible.

*L'excipient de toutes les solutions à l'essai contenait de la carboxyméthylcellulose à 0,5 %.

TABLEAU 9
CONCENTRATIONS D'OFLOXACINE DANS LES TISSUS OCULAIRES

Espèces, souche	Composition initiale des groupes	Médicament à l'essai	Posologie	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats significatifs
a. Chiens, beagle	3M/3F	Ofloxacin	32 mg/kg/jour	p.o.	3 semaines	Après la 21 ^e dose, les concentrations maximales moyennes d'ofloxacin (C_{max}) étaient de 2,8 µg/mL dans l'humeur aqueuse et 6,2 µg/mL dans le cristallin, et la demi-vie d'élimination terminale était de ~55 h dans l'humeur aqueuse et ~60 h dans le cristallin. Aucune toxicité oculaire n'a été observée.
b) Lapins, pigmentés	3	Ofloxacin goutte 0,3 %	1 goutte/3X/jour	Oculaire	2 semaines	Les concentrations oculaires moyennes chez les lapins pigmentés 2 heures après la dose finale étaient de <0,32 µg/g dans la membrane nictitante, <0,61 µg/g dans la conjonctive, 1,06 µg/g dans la sclérotique, 1,67 µg/g dans la cornée, 0,19 µg/mL dans l'humeur aqueuse, 5,32 µg/g dans l'iris/corps ciliaire, <0,05 µg/g dans le cristallin, ND* dans l'humeur vitrée, et 1,82 µg/g dans la rétine/choroïde.
Lapins, albinos blancs japonais	3					Les concentrations oculaires moyennes chez les lapins albinos 2 heures après la dose finale étaient de <0,34 µg/g dans la membrane nictitante, <0,92 µg/g dans la conjonctive, 0,44 µg/g dans la sclérotique, 2,03 µg/g dans la cornée, 0,46 µg/mL dans l'humeur aqueuse, 0,74 µg/g dans l'iris/corps ciliaire, ND* dans le cristallin, ND* dans l'humeur vitrée, et <0,33 µg/g dans la rétine/choroïde.
Il n'y avait pas de différence marquée entre les résultats obtenus chez les lapins pigmentés et albinos, sauf pour les paramètres de l'iris/corps ciliaire et la rétine/choroïde, pour lesquels les lapins pigmentés avaient des concentrations d'ofloxacin 5 fois plus élevées.						
c. Lapins, Albinos	36F	Ofloxacin	0,12 mg/goutte	Oculaire	1 goutte	La C_{max} moyenne d'ofloxacin (t_{max}) était de 2,95 µg/g (15 min) dans la conjonctive, 1,62 µg/g (1 h) dans la sclérotique, 3,32 µg/g (1 h) dans la cornée, 0,71 µg/mL (30 min) dans l'humeur aqueuse, 0,95 µg/g (1 h) dans l'iris/corps ciliaire et ND* dans le cristallin, l'humeur vitrée, la rétine/choroïde ou le nerf optique.

*ND=Non détecté

TABLEAU 9 (suite)
CONCENTRATIONS D'OFLOXACINE DANS LES TISSUS OCULAIRES

Espèces, souche	Composition initiale des groupes	Médicament à l'essai	Posologie	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats significatifs
c. Lapins, Albinos	36F	Ofloxacin	0,12 mg/goutte	Oculaire	5 gouttes/20 min	La C _{max} moyenne (t _{max}) après la dose finale était de 34,98 µg/g (5 min) dans la conjonctive, 7,66 µg/g (5 min) dans la sclérotique, 7,78 µg/g (5 min) dans la cornée, 3,56 µg/mL (1 h) dans l'humeur aqueuse, 3,12 µg/g (30 min) dans l'iris/corps ciliaire, 0,80 µg/g (30 min) dans l'humeur vitrée, et ND* dans le cristallin, la rétine/choroïde ou le nerf optique.
d. Lapins, Albinos	77M	Ofloxacin	~0,12 mg/goutte	Oculaire	5 gouttes/20 min	Les concentrations maximales moyennes d'ofloxacin après la dose finale étaient de 5,64 µg/g dans la conjonctive, 2,55 µg/g dans la sclérotique, 6,51 µg/g dans la cornée, 1,47 µg/mL dans l'humeur aqueuse, 1,09 µg/g dans l'iris/corps ciliaire, une trace dans le cristallin, 0,05 µg/g dans l'humeur vitrée, et une trace dans la rétine/choroïde.

*ND=Non détecté

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrOCUFLOX^{MD}

Solution ophtalmique d'ofloxacin à 0,3 % p/v

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser OCUFLOX^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de OCUFLOX^{MD}.

Pourquoi OCUFLOX^{MD} est-il utilisé?

OCUFLOX^{MD} est utilisé pour traiter les infections de l'extérieur de l'œil comme la conjonctivite (« œil rose »).

Les médicaments antibactériens comme OCUFLOX^{MD} traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

Comment OCUFLOX^{MD} agit-il?

OCUFLOX^{MD} perturbe la croissance et la division bactériennes. Ceci aide à arrêter l'infection.

Quels sont les ingrédients de OCUFLOX^{MD}?

Ingrédient médicamenteux : Ofloxacin

Ingrédients non médicamenteux : 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.

OCUFLOX^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution ophtalmique à 0,3 % p/v

N'utilisez pas OCUFLOX^{MD} 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 de OCUFLOX^{MD}).
- avez des antécédents d'allergie à d'autres quinolones.

Consultez votre professionnel de la santé avant de utiliser OCUFLOX^{MD}, 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 à connaître :

Si vos tendons deviennent douloureux ou gonfler, arrêtez de prendre **OCUFLOX^{MD}** 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 que **OCUFLOX^{MD}**.

Changement de vision

L'utilisation de **OCUFLOX^{MD}** 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.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OCUFLOX^{MD}.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'aspirine, le célécoxib, l'ibuprofène et le naproxène.

Comment utiliser OCUFLOX^{MD} :

- **OCUFLOX^{MD}** 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 **OCUFLOX^{MD}**. 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 **OCUFLOX^{MD}** en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- Même si vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser **OCUFLOX^{MD}** en suivant les directives à la lettre.
- Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de **OCUFLOX^{MD}** est susceptible de provoquer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par **OCUFLOX^{MD}** (résistance), ce qui veut dire que **OCUFLOX^{MD}** ou d'autres médicaments qui contiennent de l'ofloxacine pourraient ne pas agir chez vous à l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Suivez ces étapes pour utiliser **OCUFLOX^{MD}** correctement :

1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir illustration 1)
2. Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir illustration 2)
3. 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)
4. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. (Voir illustration 4)



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

Dose habituelle chez l'adulte :

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 avoir utilisé trop de **OCUFLOX^{MD}**, 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 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 OCUFLOX^{MD} ?

En utilisant **OCUFLOX^{MD}**, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

- sensation temporaire de brûlure ou d'inconfort
- irritation
- gonflement de l'œil ou de la paupière
- douleur aux yeux
- rougeur

- picotement
- démangeaison de l'œil/paupière
- larmolement
- sécheresse
- sensibilité à la lumière
- vision trouble
- sensation de corps étranger à la surface de l'œil

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

- étourdissements
- nausée
- enflure du visage

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
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			√
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée grave) : rougeur, formation de bulles et (ou) desquamation de larges régions cutanées			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise 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 associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.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.

Entreposage :

OCUFLOX^{MD} doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

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

Pour en savoir davantage au sujet de OCUFLOX^{MD}, 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 pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>), le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou en téléphonant le 1-800-668-6424.

Allergan Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 28 mai 2019

Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.

©2019 Allergan. Tous les droits sont réservés.