

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**ZYMAR**<sup>®</sup>

gatifloxacine

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

Agent antibactérien (Code ATC : S01AE06)

Allergan Inc.  
85, boul. Enterprise, bureau 500  
Markham (Ontario)  
L6G 0B5

Date d'autorisation initiale :  
24 août 2004

Date de révision :  
9 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257117

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>5</b>
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes .....	7
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	7
7.1.3 Enfants .....	8
7.1.4 Personnes âgées .....	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>8</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	9
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>10</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	10
9.3	Interactions médicament-comportement.....	10
9.4	Interactions médicament-médicament.....	10
9.5	Interactions médicament-aliment.....	10
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	10
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	10
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>11</b>
10.1	Mode d'action .....	11
10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	11
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>20</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>21</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>21</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	21
	Conjonctivite bactérienne.....	21
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>34</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

ZYMAR® (gatifloxacin) est indiqué pour le traitement des patients âgés d'un an et plus atteints de conjonctivite bactérienne provoquée par les souches sensibles des bactéries suivantes :

#### **Bactéries gram-positives aérobies :**

- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis
- Streptococcus pneumoniae

#### **Bactéries gram-négatives aérobies :**

- Haemophilus influenzae

Afin de réduire le développement de bactéries pharmacorésistantes et de maintenir l'efficacité de ZYMAR et des autres médicaments antibactériens, ZYMAR 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 sensibles.

#### **1.1 Enfants**

Enfants ( $\geq 1$  an et  $\leq 12$  ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de ZYMAR dans la population pédiatrique âgée de 1 an et plus 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) : Aucune différence globale n'a été observée en termes d'innocuité ou d'efficacité entre les sujets jeunes et les patients âgés.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

ZYMAR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la gatifloxacin, aux autres quinolones, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

- La dose recommandée de ZYMAR dans le traitement de la conjonctivite bactérienne chez des patients âgés d'un an et plus est la suivante :
  - 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours : Instiller une goutte dans l'œil atteint toutes les deux heures jusqu'à huit fois par jour, à l'état éveillé.
  - Du 3<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour : Instiller une goutte quatre fois par jour dans l'œil affecté, à l'état éveillé.
  - Les doses doivent être espacées également au cours de la journée.

#### 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.

Il faut aviser les patients qui portent des lentilles de contact souples (hydrophiles) de les retirer avant l'instillation de ZYMAR et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

#### 4.5 Dose omise

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

### 5 SURDOSAGE

Un surdosage topique de ZYMAR est considéré comme une éventualité peu probable. Le traitement doit être interrompu si l'on soupçonne une utilisation importante ou prolongée du médicament. En cas de surdosage topique, rincer l'œil abondamment à l'eau tiède.

En cas d'ingestion par un enfant de 10 kg, le contenu d'un flacon de 5 mL de ZYMAR (15 mg) entraînerait une exposition de 1,5 mg/kg de gatifloxacine. C'est l'équivalent de 25 % de la dose thérapeutique systémique de gatifloxacine recommandée de 400 mg/jour chez un sujet adulte de 70 kg (6 mg/kg).

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

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
ophtalmique	solution à 0,3 % p/v	chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v (agent de conservation), édétate disodique, eau purifiée et chlorure de sodium  Peut être additionné d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

ZYMAR est présenté sous forme stérile dans un flacon en polyéthylène blanc à faible densité muni d'un embout à débit réglé et d'un bouchon en polyéthylène à haute densité (HIPS) de couleur beige. ZYMAR est offert en formats de 1 mL, 2,5 mL et 5 mL.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

NE PAS INJECTER DANS L'ŒIL. POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE SEULEMENT.

ZYMAR ne doit pas être injecté sous la conjonctive, ni introduit directement dans la chambre antérieure de l'œil.

ZYMAR contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. Voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

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

Comme c'est le cas avec tout autre médicament ophtalmique topique, il existe un risque de réaction systémique.

### **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*

Si une réaction allergique à la gatifloxacine se produit, le patient doit cesser d'utiliser le médicament. Une grave réaction d'hypersensibilité aiguë peut nécessiter un traitement d'urgence immédiat. De l'oxygène et une assistance respiratoire doivent être administrés en fonction du tableau clinique.

Des réactions d'hypersensibilité associées à ZYMAR, notamment des cas de réaction anaphylactique, de dyspnée, d'éruption cutanée, de syndrome de Stevens-Johnson et d'urticaire, ont été signalées. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Les quinolones systémiques ont été associées à des réactions d'hypersensibilité, même après l'administration d'une seule dose.

Chez les patients recevant un traitement par des quinolones systémiques, on a signalé des cas d'hypersensibilité grave, parfois d'issue fatale, ou des réactions anaphylactiques. Ces réactions peuvent se manifester après la première dose. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une perte de conscience, d'angio-œdème (incluant l'œdème du larynx, du pharynx ou du visage), de l'occlusion des voies aériennes, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons.

Comme lors de l'administration de tout autre antibiotique, on a signalé chez les patients recevant un traitement par des quinolones systémiques des épisodes graves, parfois d'issue fatale, certains attribuables à l'hypersensibilité et d'autres, à une étiologie incertaine. Ces épisodes surviennent généralement après l'administration de plusieurs doses. Les manifestations cliniques peuvent inclure au moins l'un des symptômes suivants : fièvre, rougeur ou réactions dermatologiques graves (par exemple, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumonie allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose hépatique aiguë ou insuffisance hépatique aiguë, anémie (incluant anémie hémolytique et aplasique), thrombocytopénie (incluant le purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques.

### **Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs**

Le traitement par une fluoroquinolone administrée par voie générale, comme la gatifloxacine, peut causer une inflammation ou une rupture des tendons, particulièrement chez les patients âgés et chez ceux traités de façon concomitante par un corticostéroïde. Il faut cesser le traitement par ZYMAR au

premier signe d'inflammation des tendons.

### *Arthropathie*

Comme pour les autres membres de la famille des quinolones, la gatifloxacine a entraîné l'arthropathie et/ou la chondrodysplasie chez de jeunes animaux (ratons et chiots), suivant une administration systémique. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Les risques arthrotoxiques et ostéotoxiques de ZYMAR n'ont pas été évalués chez les animaux.

### **Yeux**

#### *Lentilles de contact*

Les patients ne doivent pas porter de lentilles de contact en présence de signes et de symptômes de conjonctivite bactérienne. ZYMAR contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples et causer leur jaunissement.

### **Sensibilité et résistance**

#### *Développement de bactéries pharmacorésistantes*

Prescrire ZYMAR 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*

Comme lors de l'administration d'autres agents anti-infectieux, l'utilisation prolongée de ZYMAR pourrait entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles, dont notamment les champignons. En cas de surinfection, arrêter le traitement et instaurer un autre traitement. Lorsque le jugement clinique l'exige, le patient doit être examiné au moyen d'un instrument grossissant, tel qu'un biomicroscope et, le cas échéant, par une épreuve de coloration à la fluorescéine.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude suffisante et bien contrôlée sur ZYMAR n'a été effectuée chez des femmes enceintes. Ce médicament ne devrait pas être administré au cours de la grossesse, sauf si, selon l'avis du médecin, les avantages possibles pour la mère sont plus importants que le risque pour le fœtus.

La solution ZYMAR n'a pas fait l'objet d'études chez des femelles gravides. Des études orales et intraveineuses chez des femelles gravides indiquent que la gatifloxacine traverse le placenta et que des effets sur la reproduction et le fœtus se produisent aux doses de  $\geq 150$  mg/kg/jour, provoquant une toxicité maternelle. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si la gatifloxacine est excrétée dans le lait maternel des femmes, mais dans des études menées à ce sujet, elle a été décelée dans le lait maternel des rates. La gatifloxacine pouvant être excrétée dans le lait humain, il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou de cesser l'administration de ZYMAR, en tenant compte de l'importance du traitement par ZYMAR pour la mère et des risques éventuels pour le bébé.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ZYMAR chez les nourrissons âgés de moins d'un an n'ont pas été établies. La solution ophtalmique ZYMAR a été utilisée pour le traitement de la conjonctivite chez 14 nourrissons âgés de 1 à 2 ans et chez 47 enfants âgés de 3 à 12 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale n'a été observée en termes d'innocuité ou d'efficacité entre les sujets jeunes et les patients âgés.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des études cliniques, 364 patients ont reçu ZYMAR pendant un maximum de 5 jours. Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 14,6 % (53/364) des patients. Les effets indésirables le plus souvent observés et survenus chez 0,5 à 5 % des patients traités par la gatifloxacine sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 2 – Pourcentage des patients ayant présenté des réactions indésirables liées au traitement et signalées par 0,5 à 5 % des patients dans le bras de traitement actif – phase 3**

	Gatifloxacine N = 364
<b>Troubles oculaires</b>	
Kératite ponctuée superficielle	4,4 %
Irritation oculaire	1,9 %
Sécheresse oculaire	1,6 %
Œdème de la paupière	1,4 %
Larmolement accru	1,4 %
Acuité visuelle réduite	1,1 %
Douleur oculaire	0,8 %
Conjonctivite papillaire	0,8 %
Écoulement oculaire	0,5 %
<b>Troubles généraux et affection au point d'administration</b>	
Œdème	0,5 %
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Altération du goût	1,4 %
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Rhinorrhée	0,5 %



	Gatifloxacin N = 364
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Érythème	0,8 %
Dermatite de contact	0,5 %

Les autres réactions indésirables liées au traitement survenues chez moins de 0,5 % des patients étaient les suivantes : trouble conjonctival, conjonctivite, chémosis, kyste conjonctival, saignement conjonctival, dépôts cornéens, troubles oculaires, photophobie, opacité sous-épithéliale, vision trouble, dermatite, urticaire généralisée, nausée, mal de gorge, éternuements, étourdissements et iritis.

Le traitement par ZYMAR a été arrêté en raison d'une réaction indésirable, associée ou non au médicament, chez 1,6 % (6/364) des patients.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été observées dans la pratique clinique après la commercialisation de la solution ophtalmique de gatifloxacin à 0,3 %. Comme ces réactions qui surviennent après la commercialisation du produit sont déclarées de manière volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec certitude.

**Troubles oculaires :** blépharite allergique, endophtalmie, kératoconjonctivite, œdème maculaire, œdème oculaire (y compris l'œdème conjonctival et cornéen), prurit oculaire, rougeur oculaire, troubles cornéens, uvéite, ulcère cornéen.

De rares cas de brûlure et de perforation de la cornée ont été signalés chez des patients présentant des facteurs parasites multiples, y compris un important ulcère cornéen préexistant, un amincissement de la cornée, une dacryocystite non diagnostiquée, et l'emploi de plusieurs médicaments topiques. Dans tous ces cas, il est difficile d'établir une relation avec ZYMAR.

Dans un cas, une patiente âgée qui était atteinte de conjonctivite chronique attribuable au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et qui avait des antécédents de dacryocystite a signalé une perforation de la cornée. Cette patiente, qui utilisait plusieurs antibiotiques concomitants et présentait une anomalie cornéenne avérée associée à l'infection avant l'utilisation de ZYMAR, a continué à utiliser ZYMAR pendant une période de convalescence postopératoire réussie.

**Troubles du système immunitaire :** éruption cutanée, hypersensibilité, œdème aigu angioneurotique (y compris un œdème pharyngé, buccal ou facial), prurit allergique, réaction anaphylactique, syndrome Stevens-Johnson.

**Troubles du système nerveux :** bourdonnement d'oreille, maux de tête, paresthésie buccale, tremblements.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec la solution ophtalmique ZYMAR. Les données existantes sur l'emploi concomitant de ZYMAR et d'autres produits ophtalmiques sont limitées.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-comportement n'a été menée avec ZYMAR.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Ophtalmique topique

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

#### Systemique

##### *Probénécide*

L'administration systémique de gatifloxacine (une seule dose de 200 mg par voie orale) et de probénécide (500 mg, 2 fois/jour, pendant 1 jour) a entraîné une élévation de 42 % de l'ASC et une prolongation de 44 % de la demi-vie de la gatifloxacine.

##### *Digoxine*

En général, seules de légères augmentations de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la digoxine ont été notées (12 % et 19 %, respectivement) chez 8 des 11 volontaires en santé qui ont reçu un traitement concomitant par la gatifloxacine (dose unique quotidienne de 400 mg par voie orale, pendant 7 jours) et la digoxine (0,25 mg, une fois par jour, par voie orale, pendant 7 jours). Toutefois, chez 3 des 11 sujets, on a observé une hausse marquée des concentrations de digoxine. Chez ces trois sujets, la  $C_{max}$  de la digoxine a augmenté de 18, 29 et 58 %, et l'ASC, de 66, 104 et 79 %, tandis que la clairance a diminué de 40, 51 et 45 % respectivement.

Des études systémiques ont également montré que la gatifloxacine est chélatée par des ions polyvalents, tels que le fer, le magnésium, le zinc et l'aluminium.

L'administration concomitante de cimétidine, de midazolam, de théophylline, de warfarine ou de glyburide avec la gatifloxacine orale n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives.

### 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-épreuves de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

ZYMAR est une solution stérile à usage ophtalmique topique. La gatifloxacin est un agent antibactérien synthétique de la classe des 8-méthoxyfluoroquinolones qui agit in vitro contre les micro-organismes gram-négatifs et gram-positifs aérobies et anaérobies, et contre des micro-organismes atypiques importants sur le plan clinique.

L'action antibactérienne de la gatifloxacin découle de l'inhibition de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. L'ADN gyrase est une enzyme essentielle à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme qui joue un rôle clé dans la séparation de l'ADN chromosomique au cours de la division cellulaire de la bactérie.

Voir [15 MICROBIOLOGIE](#).

### 10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude de pharmacodynamie n'a été menée.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Administration oculaire

On a administré la solution ophtalmique de gatifloxacin à 0,3 % et 0,5 % dans l'œil de 6 sujets mâles sains (voir [Tableau 3](#)). À chaque point de référence temporelle, les concentrations sériques de gatifloxacin étaient plus basses que la limite inférieure de quantification (5 ng/mL) chez tous les sujets. Les paramètres pharmacocinétiques de la posologie ophtalmique n'ont donc pas pu être calculés. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur la concentration lacrymale après l'administration oculaire.

#### Absorption

L'absorption générale de ZYMAR administré par voie oculaire a été étudiée chez 12 volontaires en santé. Un résumé des données pharmacocinétiques de cette étude est présenté ci-dessous.

**Tableau 3 – Études cliniques de pharmacocinétique oculaire**

Description et plan de l'étude	Groupes de traitement, schéma posologique et N <sup>bre</sup> sélectionnés / ayant terminé	Données démographiques	Paramètres pharmacocinétiques			
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>0-dern.</sub> (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
<p>Étude de phase I, unicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, avec comparaison des deux yeux, portant sur les paramètres pharmacocinétiques de la solution ophtalmique de gatifloxacine chez des volontaires en santé.</p>	<p><b>Groupe 1 :</b> Deux gouttes de gatifloxacine à 0,3 % dans un œil / deux gouttes d'un placebo dans l'œil controlatéral 1 fois par jour le jour 1 4 fois par jour du jour 2 au jour 8 8 fois par jour du jour 9 au jour 11 N = 6/6</p> <p><b>Groupe 2 :</b> Deux gouttes de gatifloxacine à 0,5 % dans un œil / deux gouttes d'un placebo dans l'œil controlatéral 1 fois par jour le jour 1 4 fois par jour du jour 2 au jour 8 8 fois par jour du jour 9 au jour 11 N = 6/6</p>	<p><b>Sexe :</b> Tous les sujets étaient de sexe masculin</p> <p><b>Race :</b> Asiatique (tous les volontaires étaient japonais)</p> <p><b>Âge moyen ± ÉT (étendue) :</b> 24,7 ± 4,3 ans (20-35 ans)</p>	<p>- Les échantillons de sang ont été prélevés :</p> <p>le jour 2 : avant l'instillation de la dose</p> <p>le jour 5 (après la 4<sup>e</sup> dose) : 0,5, 1 et 2 h après l'instillation</p> <p>le jour 8 (après la 7<sup>e</sup> dose) : 0,5, 1 et 2 h après l'instillation</p> <p>le jour 9 : avant l'instillation de la dose</p> <p>le jour 11 (après la 8<sup>e</sup> dose) : 0,5, 1, 2 et 12 h après l'instillation</p> <p>- Les concentrations sériques<sup>1</sup> de gatifloxacine dans les échantillons de sang obtenus de chaque sujet à 12 moments d'évaluation ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (CLHP).</p> <p>- Comme les concentrations de gatifloxacine se situaient sous la limite de détection (<math>\leq 5</math> ng/mL) dans tous les échantillons, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas pu être établis.</p>			
<p>1. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez l'humain portant sur la concentration de larmes après l'administration par voie oculaire.</p>						

## Administration systémique

La gatifloxacine est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal après l'administration orale et peut être administrée sans égard aux repas. La biodisponibilité absolue de la gatifloxacine est de 96 %. Les concentrations plasmatiques maximales de gatifloxacine surviennent généralement 1 à 2 heures après l'administration orale.

## Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) de la gatifloxacine après l'administration de doses uniques de 200 mg par voie orale, de doses uniques et multiples de 400 mg par voie orale ainsi que de perfusions uniques et multiples de 200 et de 400 mg pendant une heure par voie intraveineuse sont énumérés ci-dessous :

**Tableau 4 – Administration par voie orale**

	<b>C<sub>max</sub></b> (mcg/mL)	<b>t<sub>max</sub><sup>a</sup></b> (h)	<b>ASC<sup>b</sup></b> (mcg·h/mL)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)
<b>200 mg -- Volontaires en santé</b>				
Dose unique (n = 12)	2,0 ± 0,4	1,00 (0,50, 2,50)	14,2 ± 0,4	--
<b>400 mg -- Volontaires en santé</b>				
Dose unique (n = 202)	3,8 ± 1,0	1,00 (0,50, 6,00)	33,0 ± 6,2	7,8 ± 1,3
Doses multiples (n = 18)	4,2 ± 1,3	1,50 (0,50, 4,00)	34,4 ± 5,7	7,1 ± 0,6
<b>400 mg -- Patients ayant une infection</b>				
Doses multiples (n = 140) <sup>c</sup>	4,2 ± 1,9	--	51,3 ± 20,4	--
<b>400 mg -- Sujets atteints d'insuffisance rénale recevant une dose unique</b>				
Cl <sub>cr</sub> 50-80 mL/min (n = 8)	4,4 ± 1,1	1,13 (0,75, 2,00)	48,0 ± 12,7	11,2 ± 2,8
Cl <sub>cr</sub> 30-49 mL/min (n = 8)	5,1 ± 1,8	0,75 (0,50, 6,00)	74,9 ± 12,6	17,2 ± 8,5
Cl <sub>cr</sub> < 30 mL/min (n = 8)	4,5 ± 1,2	1,50 (0,50, 6,00)	149,3 ± 35,6	30,7 ± 8,4
Hémodialyse (n = 8)	4,7 ± 1,0	1,50 (1,00, 3,00)	180,3 ± 34,4	35,7 ± 7,0
DPCA (n = 8)	4,7 ± 1,3	1,75 (0,50, 3,00)	227,0 ± 60,0	40,3 ± 8,3
a. Médian (minimum, maximum)				
b. Dose unique : ASC <sub>0-∞</sub> , doses multiples : ASC <sub>0-24</sub>				
c. Fondé sur le modèle pharmacocinétique de population, n = 103 pour la C <sub>max</sub>				
C <sub>max</sub> : concentration sérique maximale; t <sub>max</sub> : temps auquel la C <sub>max</sub> est observée; ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; t <sub>1/2</sub> : demi-vie sérique				

**Tableau 5 – Administration par voie intraveineuse**

	<b>C<sub>max</sub></b> (mcg/mL)	<b>t<sub>max</sub><sup>a</sup></b> (h)	<b>AUC<sup>b</sup></b> (mcg·h/mL)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	<b>Vd<sub>ss</sub></b> (L/kg)
<b>200 mg -- Volontaires en santé</b>					
Dose unique (n = 12)	2,2 ± 0,3	1,00 (0,67, 1,50)	15,9 ± 2,6	11,1 ± 4,1	1,9 ± 0,1
Doses multiples (n = 8)	2,4 ± 0,4	1,00 (0,67, 1,00)	16,8 ± 3,6	12,3 ± 4,6	2,0 ± 0,3
<b>400 mg -- Volontaires en santé</b>					
Dose unique (n = 30)	5,5 ± 1,0	1,00 (0,50, 1,00)	35,1 ± 6,7	7,4 ± 1,6	1,5 ± 0,2
Doses multiples (n = 5)	4,6 ± 0,6	1,00 (1,00, 1,00)	35,4 ± 4,6	13,9 ± 3,9	1,6 ± 0,5
a. Médian (minimum, maximum) b. Dose unique : ASC <sub>0-∞</sub> , Doses multiples : ASC <sub>0-24</sub> C <sub>max</sub> : concentration sérique maximale; t <sub>max</sub> : temps auquel la C <sub>max</sub> est observée; ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; t <sub>1/2</sub> : demi-vie sérique; Vd <sub>ss</sub> : volume de distribution					

### Métabolisme

Après son administration par voie orale ou intraveineuse, la gatifloxacine subit une biotransformation limitée chez l'humain, moins de 1 % de la dose étant excrétée dans l'urine sous forme de métabolites d'éthylènediamine et de méthyléthylènediamine.

Les études in vivo menées chez l'humain (et l'animal) indiquent que la gatifloxacine n'est pas un inducteur enzymatique; il est donc peu probable que la gatifloxacine modifie sa propre élimination métabolique ou celle d'autres médicaments administrés de façon concomitante.

### Distribution

La gatifloxacine se lie aux protéines sériques dans une proportion d'environ 20 % et cette liaison est indépendante de la concentration. Après l'administration d'une perfusion unique ou de perfusions multiples de gatifloxacine à 200 et à 400 mg par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen de la gatifloxacine à l'état d'équilibre (Vd<sub>ss</sub>) variait de 1,5 à 2,0 L/kg. La gatifloxacine se distribue largement au sein de l'organisme, dans de nombreux tissus et liquides. La distribution de la gatifloxacine dans les tissus se traduit par des concentrations du médicament plus élevées dans la plupart des tissus cibles que dans le sérum.

### Excrétion

La gatifloxacine est excrétée sous forme inchangée principalement par les reins. Plus de 70 % de la dose administrée s'est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine après l'administration par voie orale et intraveineuse, et 5 % s'est retrouvée dans les fèces. La clairance rénale est indépendante de la dose et les valeurs moyennes varient de 124 à 161 mL/min. L'ampleur de cette valeur, associée à la diminution importante de l'élimination de la gatifloxacine observée avec l'administration concomitante de probénécide, indique que la gatifloxacine subit à la fois une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. La gatifloxacine peut aussi être éliminée de façon minime par la vésicule biliaire ou les intestins, puisque 5 % de la dose administrée par voie intraveineuse s'est retrouvée dans les fèces sous forme inchangée.

## **Pharmacologie préclinique**

### Administration par voie oculaire

Le tableau ci-dessous résume les études pharmacocinétiques à dose unique et à doses multiples menées pour examiner l'absorption oculaire, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la gatifloxacine administrée par voie ophtalmique topique.

Tableau 6 – Études précliniques de pharmacocinétique oculaire

Description de l'étude	Espèce / Race	N <sup>bre</sup> / Sexe	Dose et schéma posologique ophtalmiques	Tissus / échantillons <sup>2</sup> examinés et moments de l'échantillonnage	Résultats																											
<p><b>Étude 1 :</b> Étude pharmacocinétique à dose unique menée pour examiner l'absorption oculaire, la distribution et le métabolisme de la gatifloxacin administrée par voie ophtalmique topique chez le lapin.</p>	Lapin adulte (pigmenté et non pigmenté) /h hollandais et japonais blanc	57/M (4/MÉ <sup>1</sup> )	<p>Gatifloxacin marquée au <sup>14</sup>C à 0,5 mg (0,5 %) / chaque animal recevait une dose de 50 mcL par œil administrée en deux instillations de 25 mcL en 5 min.</p> <p>Administration bilatérale Dose unique</p>	<p><b>Tissus :</b> cornée, conjonctive, muscles externes de l'œil (MEO), sclère, iris et corps ciliaire (ICC), humeur aqueuse (HA), cristallin, humeur vitrée (HV), rétine, choroïde et plasma</p> <p>0,5, 1, 2, 4, 8, 24 h et 7, 28 et 84 jours après l'instillation chez les lapins hollandais.</p> <p>1, 4 et 24 h après l'instillation chez les lapins japonais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les résultats montrent que la gatifloxacin marquée au <sup>14</sup>C s'est distribuée rapidement dans les tissus oculaires après l'instillation ophtalmique chez tous les lapins et qu'elle s'est retrouvée en concentrations relativement élevées dans la cornée et la conjonctive.</li> <li>- Les concentrations de radioactivité étaient plus élevées dans la conjonctive, la cornée, l'ICC et l'HA que dans le cristallin, l'HV et la rétine.</li> <li>- Des différences ont été observées dans l'ICC et la choroïde des lapins hollandais et des lapins japonais blancs. Les concentrations de radioactivité dans l'ICC et la choroïde des lapins hollandais étaient plus élevées que celles observées chez les lapins japonais blancs à tous les moments d'échantillonnage et 24 h après l'instillation de la dose; elles correspondaient respectivement à 180 et à 32 fois celles observées chez les lapins japonais blancs.</li> <li>- Ces résultats indiquent une affinité de la gatifloxacin marquée au <sup>14</sup>C pour les tissus contenant de la mélanine.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Paramètres pharmacocinétiques moyens<sup>3</sup></b> (t<sub>max</sub> (h)/C<sub>max</sub> (ng-eq/g)/t<sub>½</sub> (h)<sup>4</sup>)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lapins hollandais</th> <th>Lapins japonais blancs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Plasma</td> <td>0,5*/63/ 0,81</td> <td>1*/16/ NC</td> </tr> <tr> <td>Cornée</td> <td>0,5*/8 951/ 4,6</td> <td>1*/3 269/ 2,8</td> </tr> <tr> <td>Conjonctive</td> <td>0,5*/1 768/ 5,6</td> <td>1*/1 077/ 2,8</td> </tr> <tr> <td>MEO</td> <td>0,5*/530/ 5,3</td> <td>1*/158/ 4,7</td> </tr> <tr> <td>Sclère</td> <td>0,5*/719/ 3,6</td> <td>1*/319/ 4,3</td> </tr> <tr> <td>ICC</td> <td>8/7 562/ 528</td> <td>1*/435/ 5,8</td> </tr> <tr> <td>HA</td> <td>1/987/ 4,1</td> <td>1*/480/ 3,2</td> </tr> <tr> <td>Cristallin</td> <td>½/2/ 24</td> <td>1*/18/ 45,6</td> </tr> </tbody> </table>		Lapins hollandais	Lapins japonais blancs	Plasma	0,5*/63/ 0,81	1*/16/ NC	Cornée	0,5*/8 951/ 4,6	1*/3 269/ 2,8	Conjonctive	0,5*/1 768/ 5,6	1*/1 077/ 2,8	MEO	0,5*/530/ 5,3	1*/158/ 4,7	Sclère	0,5*/719/ 3,6	1*/319/ 4,3	ICC	8/7 562/ 528	1*/435/ 5,8	HA	1/987/ 4,1	1*/480/ 3,2	Cristallin	½/2/ 24	1*/18/ 45,6
	Lapins hollandais	Lapins japonais blancs																														
Plasma	0,5*/63/ 0,81	1*/16/ NC																														
Cornée	0,5*/8 951/ 4,6	1*/3 269/ 2,8																														
Conjonctive	0,5*/1 768/ 5,6	1*/1 077/ 2,8																														
MEO	0,5*/530/ 5,3	1*/158/ 4,7																														
Sclère	0,5*/719/ 3,6	1*/319/ 4,3																														
ICC	8/7 562/ 528	1*/435/ 5,8																														
HA	1/987/ 4,1	1*/480/ 3,2																														
Cristallin	½/2/ 24	1*/18/ 45,6																														



Description de l'étude	Espèce / Race	N <sup>bre</sup> / Sexe	Dose et schéma posologique ophtalmiques	Tissus / échantillons <sup>2</sup> examinés et moments de l'échantillonnage	Résultats												
					HV                    ½0/ 12                    1*/9/ 3, 6 Rétine                0,5*/125/ 9,4            24**/97/ NC Choroïde            24/2 264/ 984            1*/191/ 33,6												
<b>Étude 2 :</b> Étude pharmacocinétique à dose unique menée pour examiner la distribution oculaire et l'excrétion de la gatifloxaciné administrée par voie ophtalmique topique chez le lapin.	Lapin adulte (pigmenté) / hollandais	30/M (3/MÉ)	Gatifloxaciné à 0,3 mg (0,3 %) / chaque animal recevait une dose de 50 mL par œil administrée en deux instillations de 25 mL en 5 min. Administration bilatérale. Dose unique	<b>Tissus :</b> plasma, sang, humeur aqueuse antérieure, conjonctive, muscles externes de l'œil, cornée, iris / corps ciliaire, cristallin, corps vitré, rétine et choroïde, sclère, glande lacrymale, glande lacrymale accessoire, muqueuse nasale et langue.  0,5, 1, 2, 4, 8 et 24 h et 7, 28 et 84 jours après l'instillation pour l'examen des tissus oculaires ainsi que du plasma et du sang.  0,5, 1, 4 et 24 h et 7 et 28 jours après l'instillation pour	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La C<sub>max</sub><sup>3</sup> de gatifloxaciné marquée au <sup>14</sup>C a été atteinte dans la plupart des tissus oculaires 2 h après l'instillation de la dose.</li> <li>- Concentrations de radioactivité les plus élevées : cornée, ICC</li> <li>- Concentrations de radioactivité les plus faibles : corps vitré, cristallin</li> <li>- Les concentrations de radioactivité ont diminué lentement dans tous les tissus contenant de la mélanine 8 heures après l'instillation de la dose, ce qui indique que la fixation à la mélanine de la gatifloxaciné marquée au <sup>14</sup>C est réversible.</li> </ul> <p><b>Paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus</b></p> <table> <thead> <tr> <th>Tissu</th> <th>ASC (mcg eq. x h x mL<sup>-1</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cornée</td> <td>32,7 (0-28 jours)/33,0 (0-∞)</td> </tr> <tr> <td>ICC</td> <td>1 900 (0-84 jours)/2 030 (0-∞)</td> </tr> <tr> <td>Rétine et choroïde</td> <td>533 (0-84 jours)/705 (0-∞)</td> </tr> <tr> <td>Sclère</td> <td>76,4 (0-84 jours)/81,6 (0-∞)</td> </tr> <tr> <td>Plasma</td> <td>Données non disponibles</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- À la fin d'une période de prélèvement de 168 heures, 62,3 % de la dose s'est retrouvée dans les fèces et 35,1 %, dans l'urine (pour un total supérieur à 97 %), ce qui démontre qu'à l'exception d'une petite quantité qui se fixe aux tissus contenant de la mélanine, la gatifloxaciné est presque entièrement excrétée.</li> </ul> <p><b>Excrétion cumulative de la gatifloxaciné marquée au <sup>14</sup>C (% moyen de la dose ± ÉT)</b></p>	Tissu	ASC (mcg eq. x h x mL <sup>-1</sup> )	Cornée	32,7 (0-28 jours)/33,0 (0-∞)	ICC	1 900 (0-84 jours)/2 030 (0-∞)	Rétine et choroïde	533 (0-84 jours)/705 (0-∞)	Sclère	76,4 (0-84 jours)/81,6 (0-∞)	Plasma	Données non disponibles
Tissu	ASC (mcg eq. x h x mL <sup>-1</sup> )																
Cornée	32,7 (0-28 jours)/33,0 (0-∞)																
ICC	1 900 (0-84 jours)/2 030 (0-∞)																
Rétine et choroïde	533 (0-84 jours)/705 (0-∞)																
Sclère	76,4 (0-84 jours)/81,6 (0-∞)																
Plasma	Données non disponibles																

Description de l'étude	Espèce / Race	N <sup>bre</sup> / Sexe	Dose et schéma posologique ophtalmiques	Tissus / échantillons <sup>2</sup> examinés et moments de l'échantillonnage	Résultats
				<p>l'examen des divers organes et tissus de l'organisme.</p> <p><b>Échantillons (provenant de 3 lapins)</b> urine, fèces</p> <p>Prélevés une fois entre 0 et 24 h après l'instillation et une fois toutes les 24 h par la suite (jusqu'à 168 h).</p>	<p><b>Temps (h)</b></p> <p>0-24 48 72 96 120 144 168</p> <p><b>urine / fèces</b></p> <p>30,8 ± 8,3 / 54,7 ± 9,9 33,8 ± 8,8 / 60,9 ± 11,5 34,6 ± 8,9 / 61,8 ± 11,3 34,7 ± 9,0 / 62,2 ± 11,3 35,0 ± 9,0 / 62,3 ± 11,2 35,1 ± 9,1 / 62,3 ± 11,2 35,1 ± 9,1 / 62,3 ± 11,2</p>
<p><b>Étude 3 :</b> Étude pharmacocinétique à doses répétées menée pour examiner la distribution oculaire de la gatifloxacine administrée par voie</p>	Lapin adulte (pigmenté) / hollandais	30/M (3/MÉ)	Gatifloxacine à 0,3 mg (0,3 %) administrée 3 f.p.j. pendant 15 jours (43 instillations en tout) / chaque animal recevait des doses de 50 mcL par œil administrées en deux	<p><b>Tissus :</b> plasma, sang, humeur aqueuse antérieure, conjonctive, muscles externes de l'œil, cornée, iris, corps ciliaire, cristallin, corps vitré, rétine et choroïde, sclère, glande lacrymale, glande lacrymale accessoire, muqueuse nasale,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sauf dans le cristallin, la sclère, l'ICC, la rétine et la choroïde, les concentrations de gatifloxacine marquée au <sup>14</sup>C dans les tissus oculaires n'ont pas augmenté après l'administration répétée du médicament 3 f.p.j. aux lapins hollandais.</li> <li>- Les concentrations dans le cristallin et la sclère ont semblé atteindre l'état d'équilibre après 22 doses, mais les concentrations dans les tissus contenant de la mélanine ont continué d'augmenter même après 43 doses, ce qui indique qu'une accumulation de gatifloxacine se produit pendant l'administration de doses multiples, particulièrement dans les tissus contenant de la mélanine.</li> </ul> <p><b>Tissu</b>    <b>t<sub>1/2</sub> (jour)<sup>5</sup></b>    <b>C<sub>max</sub> (ng-eq/g ou mL)</b>    <b>ASC (mcg eq.× h × mL<sup>-1</sup>)<sup>5</sup></b></p> <p>Plasma    Données non disponibles    29 ± 4    Données non disponibles</p>

Description de l'étude	Espèce / Race	N <sup>bre</sup> / Sexe	Dose et schéma posologique ophtalmiques	Tissus / échantillons <sup>2</sup> examinés et moments de l'échantillonnage	Résultats
ophtalmique topique chez le lapin.			instillations de 25 mL en 5 min.  Administration bilatérale Doses répétées	langue, foie et peau.  <b>Jour 4</b> : 1 h après la 10 <sup>e</sup> instillation <b>Jour 8</b> : 1 h après la 22 <sup>e</sup> instillation <b>Jour 15</b> : 1, 2, 4, 8 et 24 h et 7, 28 et 84 jours après la 43 <sup>e</sup> instillation (dernière dose)	Cornée 5,3 (2 h-28 jours) 4 322 ± 1 387 84,0 (0-28 jours)/88,0 (0-∞) ICC 17 (4 h-84 jours) 40 286 ± 4 254 13 900 (0-84 jours)/14 700 (0-∞) Rétine + choroïde 24 (2 h-84 jours) 13 144 ± 1 232 6 210 (0-84 jours)/7 170 (0-∞) Sclère 21 (24 h-84 jours) 1 815 ± 567 655 (0-84 jours)/721 (0-∞)
<p>1 Moment d'évaluation; * premier moment d'échantillonnage; ** dernier moment d'échantillonnage.            2 Les concentrations de gatifloxacine dans le film lacrymal n'ont pas été étudiées chez les animaux.            3 La C<sub>max</sub> et le t<sub>max</sub> sont des valeurs observées.            4 L'intervalle pour lequel la demi-vie a été calculée était t<sub>max</sub>-24 h, sauf dans le cas des tissus suivants chez le lapin hollandais : plasma : t<sub>max</sub>-2 h; sclère et rétine : t<sub>max</sub>-8 h; ICC et choroïde : t<sub>max</sub>-84 jours.            5 Les paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus ont été calculés après la 43<sup>e</sup> instillation.</p>					

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

ZYMAR doit être conservé à une température entre 15 et 25 °C. Protéger du gel. Conserver le flacon hermétiquement fermé dans l’emballage extérieur (à l’abri de la lumière) et jeter 28 jours après ouverture.

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

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

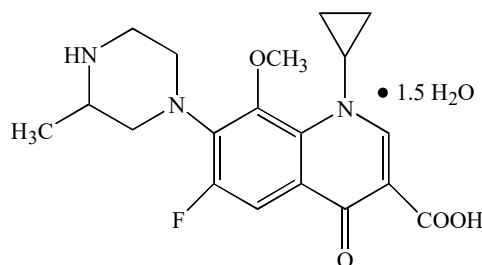
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : gatifloxacin

Nom chimique : (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-7-(3-méthyl-1-pipérazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylique sesquihydrate d'acide

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \times 1.5 H_2O$  et 402,42 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La gatifloxacin est une poudre cristalline sesquihydrate de couleur blanche à jaune pâle. Elle existe sous forme de racémate, sans rotation optique. La solubilité de la gatifloxacin dans l'eau est dépendante du pH. Elle est légèrement soluble dans l'éthanol et l'eau, et entièrement soluble dans l'acide acétique. Le point de fusion de la gatifloxacin est d'environ 183 °C.

ZYMAR est une solution stérile, isotonique et non tamponnée transparente, de couleur jaune pâle formulée pour un pH cible de 6.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Conjonctivite bactérienne

Au moment de l'autorisation, le plan et les caractéristiques démographiques des études cliniques ne figuraient pas dans la monographie de produit.

##### Résultats de l'étude

Dans un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu où les patients, âgés de plus d'un an, ont reçu la solution ophtalmique ZYMAR à 0,3 % pendant 4 à 6 jours, celle-ci s'est révélée supérieure à son excipient dans le cadre d'une évaluation de suivi (réalisée aux jours 5 à 7) chez les patients atteints de conjonctivite ou chez qui les cultures conjonctivales étaient positives. Les résultats cliniques de l'essai ont montré, les jours 5 à 7, une guérison clinique de 76,9 % (40/52) dans le groupe traité par la gatifloxacin contre une guérison clinique de 58,3 % (28/48) dans le groupe ayant reçu l'excipient. Les résultats microbiologiques du même essai clinique ont montré un taux d'éradication statistiquement supérieur des agents pathogènes en cause pour la gatifloxacin; ce taux était de 92,3 % (48/52) contre 72,3 % (34/47) pour l'excipient les jours 5 à 7. Veuillez noter que l'éradication

microbiologique n'est pas toujours en corrélation avec la guérison clinique dans les essais portant sur des anti-infectieux.

## 15 MICROBIOLOGIE

La gatifloxacine exerce une activité in vitro contre un vaste éventail de micro-organismes gram-négatifs et gram-positifs aérobies et anaérobies. Elle exerce également une activité in vitro contre des micro-organismes atypiques importants sur le plan clinique. L'action antibactérienne de la gatifloxacine découle de l'inhibition de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase IV. L'ADN-gyrase est une enzyme essentielle à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme qui joue un rôle clé dans la séparation de l'ADN chromosomique au cours de la division cellulaire de la bactérie.

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, qui comprennent la gatifloxacine, diffère de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, la gatifloxacine peut exercer une activité contre les agents pathogènes résistants à ces antibiotiques et ces antibiotiques peuvent exercer une activité contre les agents pathogènes résistants à la gatifloxacine. Il n'y a aucune résistance croisée entre la gatifloxacine et les classes d'antibiotiques susmentionnées.

Une résistance croisée a été observée entre la gatifloxacine administrée par voie générale et certaines autres fluoroquinolones.

Selon des tests de synergie in vitro, la gatifloxacine, comme les autres fluoroquinolones, a un effet antagoniste avec la rifampicine contre les entérocoques. La résistance à la gatifloxacine in vitro se développe lentement par l'intermédiaire d'une mutation en plusieurs étapes. La résistance à la gatifloxacine in vitro survient à une fréquence générale de  $1 \times 10^{-7}$  à  $10^{-10}$ .

Il a été démontré que la gatifloxacine exerce une activité contre la plupart des souches des micro-organismes suivants à la fois in vitro et en contexte clinique, dans les infections conjonctivales, comme on l'indique dans la section [1 INDICATIONS](#).

**Tableau 7 – Activité in vitro de la gatifloxacine contre les isolats bactériens indiqués provenant des essais cliniques**

Espèces bactériennes	N <sup>bre</sup> d'isolats	CMI <sub>90</sub> (mcg/mL)
<b>Bactéries gram-positives aérobies</b>		
Staphylococcus aureus	71	0,25
Staphylococcus epidermidis	94	2
Streptococcus pneumoniae	78	0,5
<b>Bactéries gram-négatives aérobies</b>		
Haemophilus influenzae	93	0,03

On dispose des données in vitro suivantes, mais leur signification clinique dans les infections ophtalmiques n'est pas connue. L'innocuité et l'efficacité de ZYMAR dans le traitement des infections ophtalmiques causées par les micro-organismes suivants n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques satisfaisants et bien contrôlés.

Les micro-organismes suivants sont considérés comme étant sensibles lorsqu'ils sont évalués au moyen de points critiques généraux. Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre les points critiques généraux in vitro et l'efficacité ophtalmologique. La liste de micro-organismes suivante n'est fournie qu'à titre de guide pour évaluer le traitement potentiel des infections conjonctivales.

**Tableau 8 – Activité in vitro contre les agents pathogènes responsables de la conjonctivite bactérienne et les agents pathogènes oculaires**

Micro-organisme (nombre d'isolats)	CMI <sub>50</sub> ou étendue de la CMI <sub>50</sub> (mcg/mL)	CMI <sub>90</sub> ou étendue de la CMI <sub>90</sub> (mcg/mL)
<b>AÉROBIES, GRAM-POSITIFS</b>		
Genre Bacillus (14)	0,09 (9)	0,032 - 0,120 (5)
Enterococcus faecalis (16)	*	0,25 - 1,0
Staphylococcus capitis (11)	*	2
Staphylococcus warneri (13)	*	0,19 - 2,0
Streptococcus mitis (26)	*	0,5
Streptococcus oralis (14)	*	1
Streptococcus viridans (24)	0,25 (10)	0,38 - 1,0 (14)
Staphylocoques à coagulase négative (20)	0,09 - 2	*
<b>AÉROBIES, GRAM-NÉGATIFS</b>		
Moraxella catarrhalis (18)	*	0,023 - 0,06
Pseudomonas aeruginosa (39)	*	1,95 - 32
Serratia marcescens (29)	*	0,25 - 1,0
* Données non disponibles		

### Épreuves de sensibilité

Il n'existe actuellement aucune norme homologuée par le NCCLS pour l'évaluation de la sensibilité in vitro des isolats de conjonctive aux antibiotiques topiques, y compris à la gatifloxacine. Les épreuves de sensibilité générale normalisées ne sont pas toujours indiquées pour prédire l'efficacité clinique du traitement de la conjonctivite.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Administration par voie oculaire topique

Toxicité subaiguë et chronique : La solution ophtalmique de gatifloxacine a été évaluée dans des études de toxicité oculaire à doses répétées d'une durée d'un mois chez le lapin et d'une durée de trois mois chez le chien. Le résumé de ces études est présenté dans les [tableaux 9, 10, 11 et 12](#).

Le potentiel arthrotoxique et ostéotoxique de ZYMAR n'a pas été évalué chez l'animal.

**Tableau 9 – Étude de toxicité subaiguë**

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique / durée	Paramètres évalués	Résultats
Lapins, japonais blancs albinos	3 mâles  Âgés de 9 semaines au moment de leur réception  De 1,98 à 2,13 kg	Solution saline  Gatifloxacin e (GFLX) à 0,5 %	100 mcL 8 fois/jour (c.-à-d. à un intervalle de 100 mcL/h), œil gauche - 7 jours  100 mcL 8 fois/jour (c.-à-d. à un intervalle de 100 mcL/h), œil droit - 4 mg/lapin/jour - 7 jours	1) Signes cliniques : - les jours 1 à 7 (avant la première dose), - le jour 7 + 1 (le jour suivant la fin de l'administration)  2) Poids corporel : - le jour 1 (avant la première dose), - le jour 7 + 1 (le jour suivant la fin de l'administration)  3) Examen oculaire, comprenant les éléments suivants : - zone d'opacité cornéenne, - degré d'opacité cornéenne, - rougeur palpébrale, - œdème palpébral, - rougeur bulbaire, - écoulement, - membrane nictitante, - apparence et réponse de l'iris. Le jour 0 (avant le début de l'administration) et les jours 1, 4 et 7, 30 min après la dernière administration  4) Coloration à la fluorescéine : - Le jour 0 (avant le début de l'administration) et les jours 1, 4 et 7.	1) Signes cliniques : Aucune anomalie observée chez les trois lapins, à aucun des moments d'évaluation.  2) Poids corporel (moyenne en kg ± ÉT) : Aucune variation anormale  3) Examen oculaire : Aucune anomalie observée à aucun des moments d'évaluation.  4) Coloration à la fluorescéine : Aucun animal n'a présenté d'anomalie dans l'un ou l'autre des yeux, à aucun des moments d'évaluation.



**Tableau 10 – Toxicité chronique**

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
Lapins, hollandais (pigmentés)	5 mâles Âgés de 20 semaines au moment de leur réception  De 1,73 à 1,97 kg	Solution saline  Gatifloxacin e (GFLX) à 0,5 %  Gatifloxacin e (GFLX) à 1,0 % fraîchement produite chaque semaine à partir d'hydrate de gatifloxacin e	100 mL 4 fois/jour, chaque œil, 28 jours  100 mL 4 fois/jour, chaque œil, 28 jours - 4 mg/lapin/ jour - 28 jours  100 mL 4 fois/jour, chaque œil, 28 jours - 8 mg/lapin/ jour - 28 jours	1) Signes cliniques : Deux fois par jour et une fois le jour 28, avant la nécropsie.  2) Poids corporel : Une fois par semaine et une fois le jour 28, avant la nécropsie.  3) Observations oculaires, comprenant les éléments suivants : - zone d'opacité cornéenne, - degré d'opacité cornéenne, - apparence et réponse de l'iris, - rougeur palpébrale, - chémosis palpébral, - rougeur bulbaire, - membrane nictitante, - écoulement. Une fois avant le début de l'étude et une fois par semaine.  4) Examens ophtalmologiques suivants : - examen de la cornée à la fluorescéine, - examen du cristallin et du corps vitré, - fond d'œil. Une fois avant le début de l'étude et une fois par semaine.  5) Électrorétinographie : Une fois avant le début de l'étude, puis aux semaines 1 et 4.  6) Hématologie, analyses biochimiques du sang et analyse d'urine : Une fois à la fin de l'étude.  7) Nécropsie, poids des organes et	1) Signes cliniques : Aucun changement remarquable n'a été observé dans les groupes recevant un traitement actif ni dans le groupe recevant le placebo.  2) Poids corporel : Aucun changement significatif dans les groupes recevant un traitement actif ni dans le groupe recevant le placebo.  3) Observations oculaires : Les examens n'ont révélé aucune anomalie de la cornée, de l'iris ou de la conjonctive de ni l'un ni l'autre des yeux dans aucun des groupes.  4) Examens ophtalmologiques : Les examens n'ont révélé aucune lésion ni anomalie de la cornée, du cristallin, du corps vitré ou du fond de l'un ou l'autre des yeux, dans aucun des groupes.  5) Électrorétinogramme : Aucune variation significative de la latence et de l'amplitude des ondes <i>a</i> et <i>b</i> n'a été observée dans les groupes recevant un traitement actif ni dans le groupe recevant le placebo.  6) Hématologie et analyse d'urine : Aucun changement significatif n'a été constaté dans les groupes recevant un traitement actif ni dans le groupe recevant le placebo.

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
				histopathologie : À la fin de l'étude.	Analyses biochimiques du sang : Aucun changement lié au traitement.  7) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : Aucun changement lié au traitement.

**Tableau 11 – Toxicité chronique**

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
Lapins, Haz (N.-Z.) EOPS albinos	5 mâles  Âgés de 13 semaines à l'instauration du traitement  De 2,11 à 2,52 kg	Solution saline  Gatifloxacin e à 0,5 % avec BAK à 0,005 %, EDTA à 0,01 %	100 mL 8 fois/jour, chaque œil, 30 jours  100 mL 8 fois/jour, chaque œil, 30 jours - 8 mg/lapin/jour - 30 jours	1) Signes cliniques : Deux fois par jour  2) Consommation d'aliments : Tous les jours  3) Poids corporel : Au moment de la répartition aléatoire, le premier jour de l'administration et une fois par semaine par la suite.  4) Observations oculaires, comprenant les éléments suivants : - opacité cornéenne, - degré d'opacité cornéenne, - valeurs iridiennes, - rougeur palpébrale, - chémosis palpébral,	1) Signes cliniques : Aucun changement lié au traitement n'a été constaté.  2) Consommation d'aliments : Aucun changement lié au traitement n'a été observé.  3) Poids corporel : Aucun changement lié au traitement n'a été constaté.  4) Observations oculaires : Aucune lésion ni anomalie n'a été observée.  5) Examens ophtalmologiques : Aucune lésion ni anomalie de la pression intraoculaire, de la cornée, du cristallin, du

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
				<p>- écoulement. Une fois avant le début de l'administration, le premier jour de l'administration et une fois par semaine par la suite.</p> <p>5) Examens ophtalmologiques suivants : - tonométrie, - examen de la cornée, - examen du cristallin et du corps vitré, - fond d'œil. Une fois avant le début de l'administration, le premier jour de l'administration et une fois par semaine par la suite.</p> <p>6) Angiographie à la fluorescéine : Une fois avant le début de l'administration, le premier jour de l'administration et une fois par semaine par la suite.</p> <p>7) Électrorétinographie : Une fois avant l'administration et les jours 14 et 30 pendant l'administration.</p> <p>8) Hématologie, analyses biochimiques cliniques et coagulation : Une fois avant l'administration et à la fin de l'étude.</p>	<p>corps vitré ou du fond de l'œil n'a été observée.</p> <p>6) Angiographie à la fluorescéine : Aucune anomalie liée au traitement n'a été observée.</p> <p>7) Électrorétinogramme : Aucun changement significatif n'a été constaté pendant le traitement.</p> <p>8) Hématologie, analyses biochimiques cliniques et coagulation : Aucun changement significatif n'a été constaté dans le groupe recevant le traitement actif ni dans le groupe recevant le placebo.</p> <p>9) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : Aucune observation macroscopique ou microscopique liée au traitement n'a été faite.</p>

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
				9) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : À la fin de l'étude.	

**Tableau 12 – Toxicité chronique**

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel	Groupes de traitement	Schéma posologique / durée	Paramètres évalués	Résultats
Chiens beagle	4 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés à la fin du traitement.  2 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après la période de rétablissement de 1 mois.  Âgés de 13 à 14 mois au début du traitement	Solution ophtalmique placebo  Gatifloxacine à 0,5 %  Solution ophtalmique placebo	Deux gouttes (80 mL) 10 fois/jour, œil droit, 1 mois  Deux gouttes (80 mL) 10 fois/jour, œil droit, 4 mg/chien/jour pendant 1 mois  Deux gouttes (80 mL) 32 fois/jour pendant 2 jours,	1) Vérification de la mortalité : Deux fois par jour avant le début du traitement, pendant le traitement et durant les phases de rétablissement.  2) Observations cliniques : Une fois par jour avant le début du traitement, pendant le traitement et durant la période de rétablissement.  3) Observations oculaires macroscopiques, comprenant les éléments suivants : - hyperémie conjonctivale, - chémosis conjonctival et écoulement oculaire. Deux fois par jour pendant la première semaine de traitement et deux fois par semaine pendant le reste de la période de traitement; une fois par semaine pendant	1) Mortalité : Aucun animal n'est mort.  2) Observations cliniques : Aucune observation clinique liée au médicament n'a été faite.  3) Observations oculaires macroscopiques : - Après les trois premières semaines de traitement, on a constaté une légère augmentation de la fréquence d'hyperémie bénigne dans l'œil traité des mâles ayant reçu le médicament. L'hyperémie était rare chez les femelles. - Ces observations n'étaient pas accompagnées de changements pathologiques macroscopiques ou microscopiques. - Aucune hyperémie liée au médicament n'a

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel	Groupes de traitement	Schéma posologique / durée	Paramètres évalués	Résultats
	De 7,5 à 11,7 kg pendant le traitement	Gatifloxacine à 0,5 %	<p>16 fois/jour pendant 5 jours, puis 4 fois/jour pendant 11 semaines, œil droit, 3 mois en tout</p> <p>Deux gouttes (80 mL) 32 fois/jour pendant 2 jours, 16 fois/jour pendant 5 jours, puis 4 fois/jour pendant 11 semaines, œil droit, 3 mois en tout, 12,8 mg/chien/jour pendant 2 jours, 6,4 mg/chien/jour pendant 5 jours et 1,6 mg/chien/jour pendant 11 semaines</p>	<p>le rétablissement.</p> <p>4) Poids corporel : Une fois avant la répartition aléatoire; une fois par semaine pendant les deux dernières semaines avant le début du traitement; une fois avant l'administration; une fois par semaine pendant le traitement et le rétablissement; avant la nécropsie.</p> <p>5) Consommation d'aliments : Tous les jours pendant les deux dernières semaines avant le début du traitement; tous les jours pendant le traitement et le rétablissement.</p> <p>6) Examens ophtalmiques, y compris une ophtalmoscopie indirecte, une biomicroscopie (examen à la lampe à fente) avec coloration à la fluorescéine, un examen du réflexe pupillaire et une tonométrie : Une fois avant le début du traitement; à la fin des semaines 4 et 13 du traitement; à la fin du rétablissement.</p> <p>7) Hématologie, analyses biochimiques cliniques, coagulation et analyse d'urine : Une fois avant le traitement; une fois aux</p>	<p>été constatée pendant la période de rétablissement, ce qui indique que l'effet est réversible.</p> <p>4) Poids corporel : Aucun effet indésirable sur le poids corporel moyen n'a été constaté chez aucun des animaux traités par le médicament.</p> <p>5) Consommation d'aliments : Aucun effet indésirable sur la consommation moyenne d'aliments n'a été constaté chez aucun des animaux traités par le médicament.</p> <p>6) Ophtalmologie : L'examen à la lampe à fente et les examens ophtalmoscopiques n'ont révélé aucun effet oculaire lié au médicament. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur la pression intraoculaire ni sur le réflexe pupillaire à la lumière pendant toute la durée de l'étude.</p> <p>7) Hématologie, analyses biochimiques cliniques, coagulation et analyse d'urine : Aucun changement lié au médicament n'a été observé.</p>

Espèce / Race	Nombre par groupe / sexe / âge / poids corporel	Groupes de traitement	Schéma posologique / durée	Paramètres évalués	Résultats
				<p>semaines 4 et 13 du traitement; à la fin de la période de rétablissement.</p> <p>8) Paramètres toxicocinétiques :  Jours 7 et 28 pour les groupes traités pendant 1 mois.  Jours 1 et 90 pour les groupes traités pendant 3 mois.</p> <p>9) Nécropsie, poids des organes, pathologie macroscopique et microscopique :  À la fin de l'étude.</p>	<p>8) Étude de 1 mois :  <math>C_{max}</math> (ng/mL) = 73,7 (jour 7); 65 (jour 28)  <math>ASC_{0-t}</math>(ng × h/mL) = 581 (jour 7); 616 (jour 28)</p> <p>Étude de 3 mois :  <math>C_{max}</math> (ng/mL) = 162 (jour 1); 18 (jour 90)  <math>ASC_{0-t}</math>(ng × h/mL) = 1 980 (jour 1); 182 (jour 90)</p> <p>9) Nécropsie, poids des organes, pathologie macroscopique et microscopique :  - Aucun changement lié au traitement n'a été observé dans le poids des organes.  - Aucune lésion macroscopique liée au traitement n'a été observée.  - Aucun changement histopathologique lié au traitement n'a été observé.  - Aucun changement lié au traitement n'a été observé dans les cornées ni dans les structures oculaires externes et internes.</p>

Fermeture in vitro des plaies de l'épithélium cornéen : Il a été démontré que certains agents antibactériens de la famille des quinolones modifient les taux de cicatrisation de la cornée de façon proportionnelle à la dose dans des modèles non cliniques. Dans un modèle in vitro de fermeture des plaies dans des cultures primaires de cellules épithéliales de cornée de lapin, le taux de cicatrisation obtenu avec la gatifloxacine à 0,2 mM, 0,4 mM et 0,6 mM (75, 150 ou 230 mcg/mL, respectivement) correspondait à 88,1, 62,8 ou 33,3 % du taux de cicatrisation des cultures témoins non traitées. Les plaies dans les cultures témoins se fermaient en moins de 38 heures. Dans cette épreuve, une plaie mécanique de 5 à 7 mm de diamètre a été créée dans une culture confluyente de cellules. Les trois exemplaires de la culture ont été traités avec chaque concentration de gatifloxacine, sans agents de conservation ni excipients pharmaceutiques, à une température de 37 °C pendant 64 heures. Des images numériques des plaies ont été prises à l'instauration du traitement, puis 13, 22, 38, 45 et 64 heures plus tard. La superficie des plaies a été mesurée et le taux relatif de fermeture des plaies a été calculé (variation à l'heure de la superficie relative de la plaie, exprimée en pourcentage du taux de cicatrisation des cultures témoins).

### **Administration par voie orale et intraveineuse**

Toxicité aiguë : Dans des études portant sur une dose unique administrée par voie orale, aucun effet indésirable important n'a été observé chez des rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg ou chez des chiens à une dose de 160 mg/kg. Des doses uniques allant jusqu'à 120 mg/kg chez le rat et 15 mg/kg chez le chien, administrées par voie intraveineuse, ont été bien tolérées.

Toxicité subaiguë et chronique : Dans une série d'études portant sur des doses répétées administrées par voie orale, des rats et des chiens ont reçu pendant 6 mois de la gatifloxacine, les premiers à des doses de 30, 60, 120 et 240 mg/kg/jour et les seconds à des doses de 6, 12 et 24 mg/kg/jour. Chez le rat, la gatifloxacine a été bien tolérée pendant 6 mois à une dose de 30 mg/kg par jour. À 60 mg/kg/jour, des gouttelettes lipidiques hépatocytaires ont été observées au microscope dans le foie, alors qu'à 120 mg/kg/jour et plus, des modifications hépatiques similaires et une vacuolisation des cellules  $\beta$  du pancréas ont été observées. Chez le chien, le médicament a été bien toléré pendant 6 mois à une dose de 6 mg/kg par jour. À 12 mg/kg/jour et plus, la principale observation a été une vacuolisation des cellules  $\beta$  du pancréas. Dans une étude d'une durée de 5 mois portant sur l'administration par voie orale chez le singe (15, 30 et 60 mg/kg), les modifications liées au médicament aux doses de 15 et de 30 mg/kg/jour se sont limitées à une vacuolisation des cellules  $\beta$  du pancréas (observée seulement à l'examen ultrastructural). À 60 mg/kg, en plus des modifications pancréatiques, une diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments a été notée. Les changements observés dans toutes les études portant sur l'administration par voie orale étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans des études d'une durée d'un mois portant sur l'administration par voie intraveineuse, la gatifloxacine a été bien tolérée chez le rat à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg par jour. Les doses de 90 mg/kg par jour étaient manifestement toxiques et ont provoqué plusieurs morts. Chez le chien, aucune modification liée au médicament n'a été observée après un mois d'administration d'une dose de 7 mg/kg/jour par voie intraveineuse. À 15 mg/kg/jour, les effets liés au médicament se sont limités à des vomissements et à une salivation. Les doses de 30 mg/kg par jour ont été à l'origine de nombreux signes cliniques, de modifications des paramètres cliniques et pathologiques et d'une diminution du nombre de lymphocytes dans le cortex du thymus. À l'exception d'une légère irritation au point d'injection chez le rat, tous les changements observés dans ces études étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Cancérogénicité : On n'a observé aucune augmentation du nombre de néoplasmes chez des souris B6C3F1 ayant reçu de la gatifloxacine dans leur alimentation pendant 18 mois à des doses moyennes de 81 mg/kg/jour chez les mâles et de 90 mg/kg/jour chez les femelles.

On n'a pas non plus observé d'augmentation du nombre de néoplasmes chez des rats Fischer 344 ayant reçu de la gatifloxacine dans leur alimentation pendant 2 ans à des doses moyennes de 47 mg/kg/jour chez les mâles et de 139 mg/kg/jour chez les femelles. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence de la leucémie à grands lymphocytes granuleux (GLG) a été observée chez les mâles recevant des doses élevées (52 %), comparativement à ce qui a été constaté chez les témoins (16 %). Bien que la leucémie GLG soit couramment observée chez le rat F344 rat, la fréquence de ce changement chez les mâles recevant des doses élevées excédait légèrement l'étendue établie historiquement (de 5,7 à 40,4 %) pour cette race. Ces résultats indiquent que la gatifloxacine pourrait avoir exacerbé l'apparition et le développement de ce néoplasme fréquent. La fréquence de la leucémie GLG dans tous les autres groupes traités par le médicament était comparable à celle observée chez les témoins. Aucune autre lésion néoplasique ou non néoplasique observée dans l'étude n'a été considérée comme étant directement attribuable au traitement par la gatifloxacine.

Génotoxicité : La gatifloxacine s'est révélée négative dans cinq études de génotoxicité in vivo comprenant des tests du micronoyau réalisés par voie orale et intraveineuse chez la souris, un test cytogénétique réalisé par voie orale chez le rat, et des tests de réparation de l'ADN réalisés par voie orale chez deux races de rats.

La gatifloxacine a été évaluée comme étant positive dans trois études de mutation génique in vitro et dans deux études d'aberration chromosomique in vitro. Ces résultats n'étaient pas inattendus; des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres antibiotiques de la famille des quinolones et sont considérés comme étant imputables aux effets inhibiteurs qu'ont les concentrations élevées de ces composés sur l'ADN-topoisomérase de type II présente dans les cellules eucaryotes. Cette enzyme est liée à l'ADN-gyrase bactérienne, la cible contre laquelle toutes les quinolones exercent leur activité antibiotique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les données des études menées chez l'animal montrent qu'aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin après l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour. Cependant, des malformations squelettiques et craniofaciales ou un retard de l'ossification, une hypertrophie auriculaire et une diminution du poids foetal ont été observés chez des foetus de rates ayant reçu une dose d'au moins 150 mg/kg/jour. Dans une étude périnatale et postnatale, une augmentation des pertes postimplantation tardives et des mortalités néonatales et périnatales ont été observées à la dose de 200 mg/kg/jour.

Toxicologie particulière :

- Arthrotoxicité

La gatifloxacine administrée par voie orale a été évaluée dans une série d'études de toxicité particulières. Chez des rats (doses  $\geq 600$  mg/kg) et des chiots ( $\geq 10$  mg/kg), la gatifloxacine a eu des effets arthrotoxiques et ostéotoxiques semblables à ceux observés avec d'autres antibiotiques de la famille des quinolones. La pertinence de ces observations par rapport à l'utilisation clinique de la solution ophtalmique de gatifloxacine n'est pas connue.

- Phototoxicité / photosensibilisation

Aucun signe de phototoxicité ni de photosensibilisation n'a été observé dans les nombreuses études sur l'administration par voie orale de la gatifloxacine menées chez la souris et le cobaye.



- Effets sur le glucose / l'insuline / les cellules  $\beta$  du pancréas

La gatifloxacine a provoqué des changements réversibles touchant la tolérance au glucose, les taux d'insuline sérique et la morphologie des cellules  $\beta$  du pancréas lorsque des rats ont reçu par voie orale pendant 7 jours une dose de 810 mg/kg/jour, mais pas lorsqu'ils ont reçu une dose de 270 mg/kg/jour. Des changements similaires touchant les cellules  $\beta$  ont été constatés chez des chiens (6 mois à une dose de 24 mg/kg/jour) et des singes (5 mois à 60 mg/kg/jour) auxquels on a administré de la gatifloxacine par voie orale.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr ZYMAR®

#### Gatifloxacin

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ZYMAR et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur ZYMAR sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on ZYMAR?

ZYMAR est utilisé pour le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite bactérienne (« œil rose »).

Les médicaments antibactériens comme ZYMAR traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

#### Comment ZYMAR agit-il?

ZYMAR est un antibiotique qui tue les bactéries et freine leur croissance dans l'œil.

#### Quels sont les ingrédients de ZYMAR?

Ingrédient médicamenteux : gatifloxacine, qui fait partie du groupe d'antibiotiques connus sous le nom de « quinolones ».

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), édétate disodique, eau purifiée, chlorure de sodium, peut aussi être additionné d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium.

#### ZYMAR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique à 0,3% p/v

#### N'utilisez pas ZYMAR dans les cas suivants :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique aux comprimés ou solutions i.v. TEQUIN<sup>MC</sup> (gatifloxacine) ou à tout autre médicament du groupe des antibiotiques connus sous le nom de « quinolones », tels que CIPRO® (ciprofloxacine) ou LEVAQUIN® (lévofloxacine), AVELOX® (moxifloxacine), OCUFLOX® (ofloxacine) ou NOROXIN® (norfloxacine).
- Vous êtes allergique à l'un des composants de ZYMAR (Voir la section **Quels sont les ingrédients de ZYMAR?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZYMAR, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous portez des lentilles de contact souples;
- si vous êtes allergique à un médicament quel qu'il soit;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

**Autres mises en garde :**

N'utilisez aucun autre médicament ophtalmique (pour les yeux) sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé.

Si vos tendons enflent ou deviennent douloureux, cessez d'utiliser ZYMAR et consultez immédiatement un médecin. Ce phénomène est plus susceptible de se produire si vous êtes âgé(e) ou si vous prenez un corticostéroïde en même temps que ZYMAR.

**Lentilles de contact**

Vous ne devez pas porter des lentilles de contact en présence de signes et de symptômes de conjonctivite bactérienne (« œil rose »). ZYMAR contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation qui peut faire jaunir les lentilles de contact souples. Si vous devez porter des lentilles de contact, retirez-les avant d'utiliser ZYMAR. Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre vision peut se troubler temporairement après l'utilisation de ZYMAR. Attendez que votre vision soit redevenue claire avant de conduire ou d'utiliser des machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

Il n'existe actuellement aucune interaction significative connue.

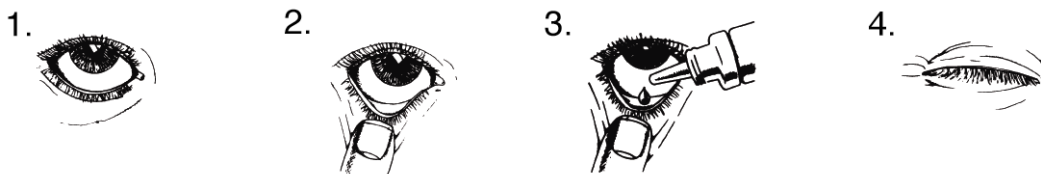
**Comment ZYMAR s'administre-t-il?**

- Utilisez ZYMAR selon les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose du médicament sans consulter d'abord votre professionnel de la santé. Si vous cessez le traitement, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- Même s'il est possible que vous vous sentiez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser ZYMAR en suivant les directives à la lettre.
- Mal utiliser ou trop utiliser ZYMAR pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ZYMAR (résistance). Cela signifie que ZYMAR pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir.
- Vous ne devez partager ce médicament avec personne.

- Pour aider à prévenir l'infection et une lésion de l'œil, évitez que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou avec toute autre surface. Remettez le bouchon et fermez le flacon immédiatement après l'utilisation.
- N'utilisez pas le flacon si le sceau inviolable qui se trouve sur le col du flacon est brisé avant la première utilisation.

Suivez les étapes ci-dessous pour utiliser ZYMAR correctement dans chaque œil à traiter :

- Lavez-vous les mains. Inclinez votre tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir illustration 1)
- Tirez doucement votre 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 votre œil, recommencez. (Voir illustration 3)
- Relâchez votre paupière inférieure et fermez votre 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 :**

Les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours, instillez une goutte toutes les deux heures, jusqu'à huit fois par jour, dans l'œil affecté, à l'état éveillé. Du 3<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour, instillez une goutte quatre fois par jour dans l'œil affecté, à l'état éveillé. Les doses doivent être espacées également au cours de la journée.

#### **Surdose :**

En cas d'ingestion de ZYMAR, appelez votre professionnel de la santé ou un centre antipoison.

Si vous mettez accidentellement trop de gouttes de ZYMAR dans votre œil, rincez votre œil abondamment à l'eau tiède.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de ZYMAR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose omise :**

Si vous omettez d'utiliser vos gouttes au moment habituel, appliquez vos gouttes dès que possible et reprenez ensuite le schéma posologique prescrit par votre professionnel de la santé. Surtout, ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser celle que vous avez omise.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZYMAR?

Lorsque vous prenez ZYMAR, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- altération du goût
- vision trouble
- étourdissements
- sensibilité à la lumière
- nausées
- écoulement nasal
- éternuements
- mal de gorge
- taches sur la cornée
- enflure et troubles de la région autour de la cornée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>INCONNU</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à respirer ou à avaler, fièvre, urticaire, démangeaisons de la peau, éruption cutanée, enflure de la langue ou de la gorge, enflure ou rougeur de la peau			✓
<b>Fonte et perforation de la cornée</b> (lésion d'une partie de l'œil) : perte de vision, douleur oculaire et fuite de liquide susceptible d'être prise à tort pour des larmes			✓
<b>Irritation oculaire ou des nouveaux troubles oculaires comme</b> : une sécheresse oculaire, une enflure ou une rougeur de la paupière, un larmolement ou un écoulement oculaire, une baisse de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire		✓	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (affection de la peau menaçant le pronostic vital) : ampoules, éruption cutanée, desquamation de la peau, en particulier dans la bouche et les yeux, douleur de la peau			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conservez le flacon hermétiquement fermé après chaque utilisation et dans l'emballage extérieur (à l'abri de la lumière). Conservez entre 15 et 25 °C. Gardez à l'abri du gel.

Jetez le contenant 28 jours après l'avoir ouvert.

N'utilisez pas ZYMAR après la date d'expiration (« EXP ») indiquée sur le flacon et l'emballage extérieur.

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

### **Pour en savoir plus sur ZYMAR :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.allergan.ca](http://www.allergan.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision le 9 mars 2022.