FPO Code
128C
2584

2584

ALLERGAN

FPO Code 128C
2584

FPO Code
128C
2584

℞ ZYMAR®

(Gatifloxacin)
Ophthalmic Solution 0.3%
Antibacterial Agent

ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action: ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% is a sterile solution for topical ophthalmic use. Gatifloxacin is an 8-methoxy synthetic fluoroquinolone antibacterial agent with *in vitro* activity against gram-negative and gram-positive, aerobic and anaerobic and clinically important atypical microorganisms.

The antibacterial action of gatifloxacin results from inhibition of DNA gyrase and topoisomerase IV. DNA gyrase is an essential enzyme that is involved in the replication, transcription and repair of bacterial DNA. Topoisomerase IV is an enzyme known to play a key role in the partitioning of the chromosomal DNA during bacterial cell division.

Clinical Pharmacology: Pharmacokinetics: *Ocular Administration:*
Gatifloxacin ophthalmic solutions 0.3% and 0.5% were administered to 1 eye of 6 healthy male subjects each. At all time points, serum gatifloxacin levels were below the lower limit of quantification (5 ng/mL) in all subjects. Pharmacokinetic parameters for ophthalmic dosing could not therefore be calculated. There is no human pharmacokinetic data available with respect to tear concentration following ocular administration.

Systemic Administration: Gatifloxacin is well absorbed from the gastrointestinal tract after oral administration and can be given without regard to food. The absolute bioavailability of gatifloxacin is 96%. Peak plasma concentrations of gatifloxacin usually occur 1-2 hours after oral dosing.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% is indicated for the treatment of patients 1 year of age and older with bacterial conjunctivitis caused by susceptible strains of the following bacteria: Aerobic Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*; Aerobic Gram-negative bacteria: *Haemophilus influenzae*.

CONTRAINDICATIONS

ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% is contraindicated in individuals who have shown hypersensitivity to gatifloxacin, to other quinolones, or to any of the components in this medication. (See **PHARMACEUTICAL INFORMATION**).

WARNINGS

NOT FOR INJECTION INTO THE EYE. FOR TOPICAL OPHTHALMIC USE ONLY.
ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% should not be injected subconjunctivally, nor should it be introduced directly into the anterior chamber of the eye.

In patients receiving systemic quinolones, serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions, some following the first dose, have been reported. Some reactions were accompanied by cardiovascular collapse, loss of consciousness, angioedema (including laryngeal, pharyngeal or facial edema), airway obstruction, dyspnea, urticaria, and itching. If an allergic reaction to gatifloxacin occurs, discontinue the drug. Serious acute hypersensitivity reactions may require immediate emergency treatment. Oxygen and airway management should be administered as clinically indicated.

As with all antibiotics, serious and sometimes fatal events, some due to hypersensitivity and some due to uncertain etiology, have been reported in patients receiving systemic quinolone therapy. These events may be severe and generally occur following administration of multiple doses. Clinical manifestations may include one or more of the following: fever, rash or severe dermatologic reactions (e.g., toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome); vasculitis, arthralgia, myalgia, serum sickness; allergic pneumonitis, interstitial nephritis; acute renal insufficiency or failure; hepatitis, jaundice, acute hepatic necrosis or failure; anemia, including hemolytic and aplastic; thrombocytopenia, including thrombotic thrombocytopenic purpura; leukopenia; agranulocytosis; pancytopenia; and/or other hematologic abnormalities.

PRECAUTIONS

General: As with other anti-infectives, prolonged use of ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% may result in overgrowth of nonsusceptible organisms, including fungi. If superinfection occurs discontinue use and institute alternative therapy. Whenever clinical judgment dictates, the patient should be examined with the aid of magnification, such as slit lamp biomicroscopy and, where appropriate, fluorescein staining.

Hypersensitivity: As with all topical ophthalmic drugs, there is a potential for a systemic reaction. Urticaria has been reported in patients receiving ZYMAR® (see **ADVERSE REACTIONS**).

Systemic quinolones have been associated with hypersensitivity reactions, even following a single dose.

Contact Lenses: Patients should not wear contact lenses while they have signs and symptoms of bacterial conjunctivitis.

Arthropathy: As with other members of the quinolone class, gatifloxacin has caused arthropathy and/or chondrodysplasia in juvenile rats and dogs when given systemically.

Arthrotoxic and osteotoxic potential of ZYMAR® was not assessed in animals.

Drug Interactions: Specific drug interaction studies have not been conducted with ZYMAR® ophthalmic solution. Limited information is available on the concurrent use of ZYMAR® with other ophthalmic products.
Probenecid: Systemic administration of gatifloxacin (single oral 200 mg dose) with probenecid (500 mg BID x 1 day) resulted in a 42% increase in AUC and 44% longer half-life of gatifloxacin.
Digoxin: Overall, only modest increases in Cmax and AUC of digoxin were noted (12% and 19%, respectively) in 8 of 11 healthy volunteers who received concomitant administration of gatifloxacin (400 mg oral tablet, once daily for 7 days) and digoxin (0.25 mg orally, once daily for 7 days). In 3 of 11 subjects, however, a significant increase in digoxin concentrations was observed. In these 3 subjects, digoxin Cmax increased by 18%, 29%, and 58% while digoxin AUC increased by 66%, 104%, and 79%, and digoxin clearance decreased by 40%, 51%, and 45%.

Systemic studies have also shown that gatifloxacin is chelated by polyvalent ions, such as iron, magnesium, zinc and aluminum.

No significant pharmacokinetic interactions occur when cimetidine, midazolam, theophylline, warfarin, or glyburide is administered concomitantly with oral gatifloxacin.

Use in Pregnancy: There are no adequate and well-controlled studies of ZYMAR® in pregnant women. This drug should not be used in pregnant women unless, in the physician's opinion, the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

ZYMAR® solution has not been studied in pregnant animals. Oral and intravenous studies in pregnant animals indicate that gatifloxacin crosses the placenta and that reproductive and fetal effects occur at doses of ≥150 mg/kg/day, which cause maternal toxicity.

Use in Nursing Mothers: It is not known whether gatifloxacin is excreted in human milk, although gatifloxacin has been shown to be excreted in the breast milk of rats. Because gatifloxacin may be excreted in human milk, a decision should be made either to discontinue nursing or to discontinue the administration of ZYMAR®, taking into account the importance of ZYMAR® therapy to the mother and the possible risk to the infant.

Use in Children: The safety and efficacy of ZYMAR® in infants below the age of one year have not been established. ZYMAR® ophthalmic solution has been used to treat conjunctivitis in 14 infants between 1-2 years of age and 47 children between 3-12 years of age.

Use in the Elderly: No overall differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and younger patients.

Information To Be Provided To The Patient: Physicians should instruct their patients to:

- avoid contaminating the applicator tip with material from the eye (or surrounding structures), fingers or other sources.
- refrain from wearing contact lenses if they have signs and symptoms of bacterial conjunctivitis.
- discontinue use of drug immediately and to contact their physician at the first sign of a rash or allergic reaction.

ADVERSE REACTIONS

In clinical studies 364 patients were treated with ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% for up to 5 days. Treatment-related adverse events were reported for 14.6% (53/364) of patients. The most frequently reported treatment-related adverse events occurring in 0.5% to 5% of patients treated with gatifloxacin are listed below:

Table 1: Percent of Patients in Phase 3 Trials with Treatment-Related Adverse Events Reported by 0.5% to 5% of Patients in the Active Treatment Arm

Body System *Preferred Term*	*Gatifloxacin* *N = 364*
Ocular	
superficial punctate keratitis	4.4%
eye irritation	1.9%
dry eye	1.6%
eyelid oedema	1.4%
lacrimation increased	1.4%
visual acuity reduced	1.1%
eye pain	0.8%
conjunctivitis papillary	0.8%
eye discharge	0.5%
Other (Non Ocular)	
erythema	0.8%
dermatitis, contact	0.5%
taste disturbance	1.4%
rhinorrhoea	0.5%
edema	0.5%

Other treatment-related adverse events occurring in less than 0.5% of patients included, conjunctival disorder, conjunctivitis, chemosis, conjunctival cyst, conjunctival hemorrhage, corneal deposits, eye disorder, photophobia, subepithelial opacities, blurred vision, dermatitis, generalized urticaria, nausea, sore throat, sneezing, dizziness, and iritis.

ZYMAR® was discontinued due to an adverse event, either related or unrelated to the drug, in 1.6% (6/364) of patients.

Post-Marketing Experience: Adverse events reported include macular edema, eye redness, eyelid edema, keratoconjunctivitis, blepharitis allergic, endophthalmitis, corneal disorder, eye irritation, uveitis, corneal ulcer, allergic reactions including pruritis and angioneurotic edema and neurological events including headache, tinnitus, tremor and oral parasthesia. Rare cases of corneal melts and perforation have been reported in patients with multiple confounding factors including preexisting large corneal ulcer, corneal thinning, undiagnosed dacryocystitis, and use of multiple topical medications. Thus, it is difficult to determine the relationship of the events to ZYMAR®.

In one case, an elderly female with chronic conjunctivitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and a history of dacrocystitis, reported corneal perforation. This patient was using multiple concomitant antibiotics and had demonstrated evidence of a corneal defect associated with the infection prior to using ZYMAR® and continued using ZYMAR® during a successful post operative repair healing period.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

A topical overdosage of ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% is considered to be a remote possibility. Discontinue medication when heavy or protracted use is suspected. A topical overdosage may be flushed from the eye(s) with warm tap water.

If a 10 kg child swallowed the contents of a 5 mL bottle of ZYMAR® (15 mg of drug) it would be exposed to 1.5 mg/kg of gatifloxacin. This is equivalent to 25% of the recommended adult systemic therapeutic dose of gatifloxacin of 400 mg/day for a 70 kg adult (6.0 mg/kg).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage regimen for ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% in the treatment of patients 1 year of age and older with bacterial conjunctivitis is:

Days 1 and 2: Instill one drop every two hours in the affected eye(s) while awake, up to 8 times daily.

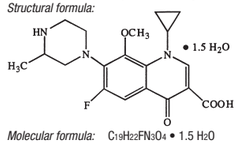
Days 3 to 7: Instill one drop four times daily while awake.
Doses should be evenly spaced throughout the day.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Common name: gatifloxacin
Chemical name: (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid sesquihydrate

Structural formula:



Molecular formula: $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \bullet 1.5\ H_2O$
Molecular weight: 402.42
Description: Gatifloxacin is a sesquihydrate crystalline powder and is white to pale yellow in colour. It exists as a racemate, with no net optical rotation. The solubility of the gatifloxacin in water is pH dependent. It is slightly soluble in ethanol and water and freely soluble in acetic acid. Gatifloxacin melts at approximately 183°C.

Composition: Each mL of ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% contains:
Active Ingredients: gatifloxacin 0.3% (3 mg/mL).
Inactive Ingredients: edetate disodium; purified water and sodium chloride. May contain hydrochloric acid and/or sodium hydroxide to adjust pH.
Preservatives: benzalkonium chloride 0.005%.
ZYMAR® is a sterile, clear, pale yellow coloured isotonic unbuffered solution formulated at a target pH of 6.

Stability and Storage Conditions: ZYMAR® ophthalmic solution 0.3% should be stored at 15°C to 25°C. Protect from freezing.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3% is supplied sterile in a white, low density polyethylene bottle with a controlled dropper tip and a tan, high density polyethylene (HIPS) cap. ZYMAR® is supplied in 1.0 mL and 5.0 mL sizes.

INFORMATION FOR THE CONSUMER

Please read this package insert carefully before using ZYMAR® (gatifloxacin) ophthalmic solution 0.3%. It provides useful information about this medication and effects you may experience. If you have any questions or need further explanation, please ask your doctor or pharmacist.
Remember: This medication is prescribed for the particular condition that you have. Never give this medication to others. Do not use it for any other condition.

What kind of medication is ZYMAR® and how does it work?
ZYMAR® is an antibiotic eye drop used to treat bacterial eye infections. ZYMAR® kills many kinds of bacteria that can cause infections of the eye and is ineffective against viruses.

What is ZYMAR® for?
ZYMAR® is used to treat the signs and symptoms of bacterial conjunctivitis.

What are the ingredients of ZYMAR®?
ZYMAR® contains the antibiotic, gatifloxacin, which is a member of the group of antibiotics known as "quinolones". ZYMAR® also contains the following non-medicinal ingredients: edetate disodium, purified water, sodium chloride and benzalkonium chloride, as preservative. It may also contain hydrochloric acid and or sodium hydroxide.

Who should not use ZYMAR®?
Do not use ZYMAR® if you:

- have ever had an allergic reaction to TEQUIN™ (gatifloxacin) Tablets or I.V., or any medicine in the group of antibiotics known as "quinolones" such as CIPRO® (ciprofloxacin), LEVAQUIN® (levofloxacin), AVELOX® (moxifloxacin, OCUFLOX® (ofloxacin) or NOROXIN® (norfloxacin).
- are allergic to any component of ZYMAR® (see "What are the ingredients of ZYMAR®?").
- ZYMAR® is not recommended for children under 1 year of age.

Before using ZYMAR® you should discuss with your doctor the following:

- If you have allergies to any medications.
- If you wear contact lenses.
- If you are using any other eye drops.
- If you are pregnant or intend to become pregnant
- If your are breast-feeding or intend to breast-feed

How to use ZYMAR®?:

- ZYMAR® was prescribed by your doctor to treat your specific medical problem and is for your use only. Do not share it with others.
- The usual dose of ZYMAR® is: On days 1 and 2, instill one drop every two hours in the affected eye(s) while awake, up to 8 times daily. On days 3 to 7, instill one drop four times daily while awake. Doses should be evenly spaced throughout the day.
- Your doctor may have told you to use ZYMAR® in a different way to that recommended in this leaflet. If so, follow your doctor's instructions about when and how to use the eye drops. Read the directions on your prescription label carefully. Ask your doctor or pharmacist to explain anything that you do not understand.
- Do not wear contact lenses when you are suffering bacterial conjunctivitis.
- Do not change the dosage of the drug without consulting your physician. If you stop treatment contact your physician immediately.
- Do not start taking any other ophthalmic medicines unless you have discussed the matter with your physician.
- If you develop any eye irritation or any new eye problems such as dryness of the eye, swelling or redness of the eyelid, tearing, or decreased vision, contact your physician immediately.
- If you suspect that ZYMAR® is causing an allergic reaction, i.e. itchy skin or increased inflammation, stop its use and contact your physician as soon as possible.
- You must not use the bottle if the tamper-proof seal on the bottle neck is broken before you first use it.
- Follow the following steps to help you use ZYMAR® properly:

1. Wash your hands. Tilt your head back and look at the ceiling.
2. Gently pull down the lower eyelid to create a small pocket.
3. Turn the bottle upside down and squeeze it gently to release one drop into each eye that needs treatment.
4. Let go of the lower lid, and close your eye for 30 seconds.
   If a drop misses your eye, try again.
   To help prevent infections, do not let the tip of the bottle touch your eye or anything else. Put the cap back on and close the bottle immediately after you have used it.

Missed Doses:

- If you forget to apply your eye drops at your normal time, simply apply them as soon as you remember. Then go back to the original schedule as directed by your doctor. **Don't try to catch up on missed drops by applying more than one dose at a time**.

Possible side effects of ZYMAR® and what to do about them:
a) Stop use of product and consult a doctor if:
   – You experience inflamed or itchy skin, swelling or redness of the skin or hives (urticaria), which may indicate you are allergic to an ingredient in ZYMAR®, immediately discontinue the product and contact you doctor as soon as possible.
b) Other side effects:
   – Some eye related side effects which have occurred when using ZYMAR® include eye irritation, dry eye, swelling and redness of the eyelid, tearing or eye discharge, decreased vision, or eye pain. Other, non eye related side effects include unusual or after-taste and runny nose. Rare side effects include swelling or other disorders of the area around the cornea, spots on the cornea, sensitivity to light, blurred vision, nausea, sore throat, sneezing and dizziness. If any of these events persist or cause you concern, consult your doctor.
   – Tell your physician or pharmacist promptly about any unusual symptom.

Storing ZYMAR®:

- Keep the dispensing container tightly closed when not in use. Store between 15°C to 25°C, protect from freezing.
- Discard container 28 days after opening.
- Do not use ZYMAR® after the expiration date (marked "EXP") on the bottle and the box.
- Keep away from children.

Special Notes:

- If ZYMAR® is swallowed, contact your doctor or poison control centre.
- If you accidentally add too many drops to the eye, ZYMAR® may be flushed from the eye(s) with warm water.
- Vision may be temporarily blurred or unstable for a period after administration of ZYMAR® ophthalmic solution. Use caution if driving or performing duties requiring clear vision.

How Supplied: ZYMAR® is supplied sterile in a white, low density polyethylene bottle with a controlled dropper tip and a tan, high density polyethylene (HIPS) cap. ZYMAR® is available in 1.0 mL and 5.0 mL sizes.

April 2009

ALLERGAN Inc.
Markham, Ontario, Canada, L6G 0B5

71724EC11A

IBEX
GRAPHIC COMMUNICATIONS
Telephone: (905) 787-9401
Fax: (905) 787-9406

- PART #: 71724EC11A
- DRAWING #: 0218401
- V-CODE #: 2584
- ARTWORK IS ACTUAL SIZE
- DROP TEMPLATE AND NOTES BEFORE PROCESSING

PrZYMAR[MD]

ALLERGAN

(gatifloxacine)
Solution ophtalmique 0,3%
Agent antibactérien

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action : La solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] est une solution stérile à usage ophtalmique topique. La gatifloxacine 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 gatifloxacine entraîne 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.

Pharmacologie clinique : Pharmacocinétique : *Administration oculaire :*
On a administré la solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % et 0,5 % dans l'œil de 6 sujets mâles sains. À chaque point de référence temporelle, les concentrations sériques de gatifloxacine 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.

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.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] est indiquée 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*.

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la gatifloxacine, aux autres quinolones ou à tout constituant de ce médicament. (Voir **RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE**).

MISES EN GARDE

NE PAS INJECTER DANS L'ŒIL. POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE SEULEMENT.
La solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] ne doit pas être injectée sous la conjonctive, ni introduite directement dans la chambre antérieure de l'œil.

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. En cas de réaction allergique à la gatifloxacine, le traitement doit être interrompu. Des réactions d'hypersensibilité aiguë graves peuvent dicter un traitement d'urgence immédiat. L'administration d'oxygène et le dégagement des voies aériennes doivent être pratiqués selon les mesures cliniques de mise.

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, pancytopénie et/ou autres anomalies hématologiques.

PRÉCAUTIONS

Généralités : Comme lors de l'administration d'autres agents anti-infectieux, l'utilisation prolongée de la solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] 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.

Hypersensibilité : Comme lors de l'administration d'autres médicaments ophtalmiques topiques, il existe un risque de réaction systémique. L'urticaire a été signalée chez des patients recevant ZYMAR[MD] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Lentilles de contact : Les patients ne doivent pas porter de lentilles de contact en présence de signes et de symptômes de conjonctivite bactérienne.

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.

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

Interactions médicamenteuses : Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec la solution ophtalmique ZYMAR[MD]. Les données existantes sur l'emploi concomitant de ZYMAR[MD] et d'autres produits ophtalmiques sont limitées.
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 Cmax 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 uniquotidienne 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 Cmax de la digoxine a augmenté de 18 %, de 29 % et de 58 %, et l'ASC, de 66 %, de 104 % et de 79 %, tandis que la clairance a diminué de 40 %, de 51 % et de 45 % respectivement.

Des études systémiques ont également montré que la gatifloxacine est chélatée par des ions polyvalents, tels 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.

Utilisation pendant la grossesse : Aucune étude suffisante et bien contrôlée sur ZYMAR[MD] 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[MD] 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 ≥ 150 mg/kg/jour, provoquant une toxicité maternelle.

Utilisation pendant l'allaitement : 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[MD], en tenant compte de l'importance du traitement par ZYMAR[MD] pour la mère et des risques éventuels pour le bébé.

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

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

Renseignements destinés aux patients : Le médecin doit fournir les recommandations suivantes au patient :
- Éviter de contaminer l'extrémité de l'applicateur avec des substances de l'œil (ou des structures voisines), les doigts ou d'autres sources.
- S'abstenir de porter des lentilles de contact en présence de signes ou de symptômes de conjonctivite bactérienne.
- Cesser immédiatement le traitement et contacter un médecin dès les premiers signes de rougeur ou de réaction allergique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des études cliniques, 364 patients ont reçu la solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] pendant 5 jours maximum. 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 1 : 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

Système somatique *Terme recommandé*	*Gatifloxacine* *N = 364*
Sens de la vue	
Kératite ponctuée superficielle	4,4 %
Irritation oculaire	1,9 %
Sécheresse oculaire	1,6 %
Œdème de la paupière	1,4 %
Larmoiement accru	1,4 %
Acuité visuelle réduite	1,1 %
Douleur oculaire	0,8 %
Conjonctivite papillaire	0,8 %
Écoulement oculaire	0,5 %
Autres (non oculaires)	
Érythème	0,8 %
Dermatite de contact	0,5 %
Altération du goût	1,4 %
Rhinorrhée	0,5 %
Œdème	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[MD] a été arrêté en raison d'une réaction indésirable, associée ou non au médicament, chez 1,6 % (6/364) des patients.

Épisode après la commercialisation : Les réactions indésirables signalées sont les suivantes : œdème maculaire, rougeur oculaire, œdème de la paupière, kératoconjonctivite, blépharite allergique, endophtalmie, troubles cornéens, irritation oculaire, uvéite, ulcère cornéen, réactions allergiques, incluant prurit et œdème aigu angioneurotique, et réactions neurologiques, incluant maux de tête, bourdonnement d'oreille, tremblements et paresthésie buccale.

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[MD].

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

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Un surdosage topique de la solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] 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[MD] (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).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée pour la solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] dans le traitement de la conjonctivite bactérienne chez des patients âgés d'un an et plus est de :

1er et 2e jours : Instiller une goutte dans l'œil atteint toutes les deux heures jusqu'à huit fois par jour, à l'état éveillé.

Du 3e au 7e jour : Instiller une goutte quatre fois par jour, à l'état éveillé.

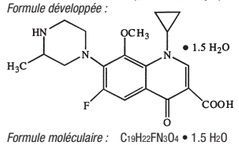
Les doses doivent être espacées également au cours de la journée.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \bullet 1.5\ H_2O$
Poids moléculaire : 402,42

Description : La gatifloxacine est une poudre cristalline sesquihydrate de couleur blanche à jaune pâle. Elle existe sous forme de racémate, sans rotation optique. La solubilité de la gatifloxacine 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 gatifloxacine est d'environ 183 °C.

Composition : Chaque mL de solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] contient :
Ingrédient actif : gatifloxacine 0,3 % (3 mg/mL).
Ingrédients inactifs : édétate disodique ; eau purifiée et chlorure de sodium. Le produit peut être additionné d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.
Agent de conservation : chlorure de benzalkonium 0,005 %.

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

Stabilité et conservation : La solution ophtalmique à 0,3 % ZYMAR[MD] doit être conservée à une température entre 15 °C et 25 °C. Protéger du gel.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

La solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD] est présentée 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[MD] est offert en formats de 1 mL et 5 mL.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser la solution ophtalmique (gatifloxacine) à 0,3 % ZYMAR[MD]. Elle contient des informations importantes sur ce médicament et sur ses effets potentiels. Si vous avez des questions ou besoin d'explications, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Rappel : Ce médicament vous a été prescrit spécifiquement pour votre problème médical actuel. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Ne l'utilisez pas pour un autre problème médical.

Dans quelle catégorie de médicaments se classe ZYMAR[MD] et comment agit-il ?
ZYMAR[MD] est un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes de l'œil. ZYMAR[MD] détruit de nombreuses espèces de bactéries susceptibles de provoquer des infections oculaires, mais il est inefficace contre les virus.

Pourquoi utilise-t-on ZYMAR[MD] ?
ZYMAR[MD] est utilisé pour le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite bactérienne.

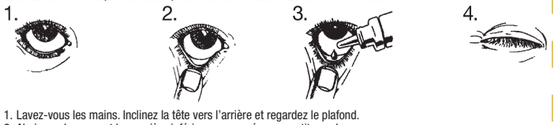
Quels sont les ingrédients de ZYMAR[MD] ?
ZYMAR[MD] contient l'antibiotique gatifloxacine, qui fait partie du groupe d'antibiotiques connus sous le nom de « quinolones ». ZYMAR[MD] contient également les ingrédients non médicinaux suivants : édétate disodique, eau purifiée, chlorure de sodium et chlorure de benzalkonium (agent de conservation). Il peut aussi être additionné d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium.

Qui ne doit pas utiliser ZYMAR[MD] ?
N'utilisez pas ZYMAR[MD] :
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique aux comprimés ou solutions i.v. TEQUIN[MC] (gatifloxacine) ou à tout autre médicament du groupe des antibiotiques connus sous le nom de « quinolones », tels que CIPRO® (ciprofloxacine), LEVAQUIN® (lévofloxacine), AVELOX® (moxifloxacine), OCUFLOX® (ofloxacine) ou NOROXIN® (norfloxacine).
- Si vous êtes allergique à l'un des composants de ZYMAR[MD] (voir « Quels sont les ingrédients de ZYMAR[MD] ? »)
- ZYMAR[MD] est déconseillé chez les enfants âgés de moins d'un an.

Avant d'utiliser ZYMAR[MD], vous devez consulter votre médecin dans les cas suivants :
- Si vous êtes allergique à un médicament quel qu'il soit.
- Si vous portez des lentilles de contact.
- Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Comment utilise-t-on ZYMAR[MD] ?
- ZYMAR[MD] vous a été prescrit spécifiquement pour votre problème médical actuel. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- La dose normale de ZYMAR[MD] est la suivante : Les 1er et 2e jours, instillez une goutte toutes les deux heures, jusqu'à huit fois par jour, dans l'œil affecté, à l'état éveillé. Du 3e au 7e jour, instillez une goutte quatre fois par jour, à l'état éveillé. Les doses doivent être espacées également au cours de la journée.
- Votre médecin vous aura peut-être indiqué d'utiliser ZYMAR[MD] différemment. Si c'est le cas, suivez les instructions de votre médecin sur la façon et le moment d'utiliser les gouttes oculaires. Lisez attentivement les instructions sur l'étiquette de votre ordonnance. Demandez à votre pharmacien ou votre médecin de vous expliquer tout ce que vous n'avez pas compris.
- S'abstenir de porter des lentilles cornéennes en présence de symptômes de conjonctivite bactérienne.
- Ne modifiez pas la dose du médicament sans consulter au préalable votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, contactez immédiatement votre médecin.
- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments ophtalmiques sans en avoir discuté auparavant avec votre médecin.
- En cas d'irritation oculaire ou d'apparition de nouveaux problèmes oculaires (sécheresse oculaire, enflure ou rougeur de la paupière, larmoiement ou baisse de l'acuité visuelle), contactez immédiatement votre médecin.
- Si vous soupçonnez ZYMAR[MD] d'être à l'origine d'une réaction allergique (par exemple, irritation de la peau ou aggravation de l'inflammation), cessez le traitement et contactez votre médecin le plus rapidement possible.
- N'utilisez pas le flacon si le sceau inviolable qui se trouve sur le col du flacon est brisé avant la première utilisation.

Veuillez suivre les étapes suivantes pour vous aider à utiliser ZYMAR[MD] correctement :



1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et regardez le plafond.
2. Abaissez doucement la paupière inférieure pour créer une petite poche.
3. Tournez le flacon à l'envers et pressez-le doucement pour instiller une goutte dans chaque œil qui a besoin d'un traitement.
4. Lâchez la paupière inférieure et fermez l'œil pendant 30 secondes.
   Si la goutte ne tombe pas dans l'œil, recommencez.
   Pour aider à prévenir l'infection, 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.

Doses manquées :
- Si vous oubliez d'utiliser vos gouttes au moment habituel, il suffit de les appliquer dès que possible et de reprendre ensuite le schéma posologique prescrit par le médecin. **Surtout, ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser celle que vous avez manquée**.

Effets secondaires possibles de ZYMAR[MD] et comment on doit agir :
a) Arrêtez l'utilisation du produit et consultez un médecin :
   – en cas d'inflammation ou de démangeaisons, d'enflure ou de rougeur de la peau, ou de crise d'urticaire (pouvant indiquer que vous êtes allergique à un ingrédient de ZYMAR[MD]), cessez immédiatement l'utilisation du produit et prévenez le plus vite possible votre médecin.
b) Autres effets secondaires :
   – Certains des effets secondaires survenus lors de l'utilisation de ZYMAR[MD] comprennent l'irritation oculaire, la sécheresse oculaire, l'enflure et la rougeur de la paupière, le larmoiement ou l'écoulement oculaire, la baisse de l'acuité visuelle ou la douleur oculaire. Autres effets secondaires non oculaires : arrière-goût inhabituel et écoulement nasal. Effets secondaires rares : enflure et troubles de la partie voisine de la cornée, taches cornéennes, photophobie, vision trouble, nausée, mal de gorge, éternuements et étourdissements. Si ces symptômes persistent ou vous préoccupent, consultez votre médecin.
   – Prévenez rapidement votre pharmacien ou votre médecin an cas de symptôme inhabituel.

Conservation de ZYMAR[MD] :
- Refermez hermétiquement le flacon après chaque utilisation. Conservez entre 15 °C et 25 °C. Gardez à l'abri du gel.
- Jetez le contenant 28 jours après l'avoir ouvert.
- N'utilisez pas ZYMAR[MD] après la date d'expiration (« EXP ») indiquée sur le flacon et la boîte.
- Gardez hors de la portée des enfants.

Remarques spéciales :
- En cas d'ingestion de ZYMAR[MD], appelez votre médecin ou un centre antipoison.
- Si vous mettez accidentellement trop de gouttes de ZYMAR[MD] dans l'œil, rincez l'œil abondamment à l'eau tiède.
- Il est possible que votre vue soit provisoirement trouble ou instable pendant quelque temps après l'administration de la solution ophtalmique ZYMAR[MD]. Faites preuve de prudence si vous conduisez un véhicule ou si vous devez effectuer des tâches nécessitant une bonne vue.

Présentation du produit :
ZYMAR[MD] 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[MD] est offert en formats de 1 mL et 5 mL.

Avril 2009

ALLERGAN Inc.
Markham, Ontario, Canada, L6G 0B5

71724EC11A

FPO Code
128C
2584

IBEX
GRAPHIC COMMUNICATIONS
Telephone: (905) 787-9401
Fax: (905) 787-9406

- PART #: 71724EC11A
- DRAWING #: 0218401
- V-CODE #: 2584
- ARTWORK IS ACTUAL SIZE
- DROP TEMPLATE AND NOTES BEFORE PROCESSING