

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **APO-GATIFLOXACIN**

Gatifloxacin à 0,3 % (sous forme d'hémihydrate)

Solution ophtalmique stérile

Antibactérien

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
4 juin 2009

N° de contrôle : 118196

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-GATIFLOXICIN

Gatifloxacine à 0,3 % (sous forme d'hémihydrate)

Solution ophtalmique stérile

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibactérien

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN (gatifloxacine) à 0,3 % est une solution stérile pour usage ophtalmique topique. La gatifloxacine est un agent antibactérien de la famille des fluoroquinolones synthétiques 8-méthoxy ayant une activité *in vitro* contre les bactéries à Gram négatif et Gram positif, aérobies et anaérobies et les micro-organismes atypiques d'importance clinique.

L'action antibactérienne de la gatifloxacine est due à l'inhibition de l'ADN gyrase et de la topo-isomérase IV. L'ADN gyrase est une enzyme essentielle qui intervient dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topo-isomérase IV est une enzyme qui joue un rôle clé dans le partage de l'ADN chromosomique pendant la division des cellules bactériennes (voir **MICROBIOLOGIE**).

Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique

Administration oculaire

Des solutions ophtalmiques de gatifloxacine à 0,3 % et 0,5 % ont été administrées dans un œil chez 6 sujets masculins en bonne santé (voir **PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique chez l'humain, tableau 6**). À tous les points d'évaluation, les taux de gatifloxacine sérique étaient inférieurs à la limite inférieure de quantification (5 ng/mL) chez tous les sujets. Les paramètres pharmacocinétiques pour la posologie ophtalmique n'ont donc pas pu être calculés. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez l'humain en ce qui concerne la concentration lacrymale après l'administration oculaire.

Administration systémique

La gatifloxacine est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal après l'administration orale et elle peut être administrée avec ou sans nourriture. La biodisponibilité absolue de la gatifloxacine est de 96 %. Les concentrations plasmatiques maximales de gatifloxacine sont en général atteintes 1 à 2 heures après l'administration orale (voir

PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique chez l'humain, Administration systémique)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % est indiquée pour le traitement des patients de un an ou plus présentant une conjonctivite bactérienne causée par des souches sensibles des bactéries suivantes :

Bactéries aérobies à Gram positif :

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae

Bactéries aérobies à Gram négatif :

Haemophilus influenzae

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la gatifloxacin, à d'autres quinolones, ou à l'un des composants du médicament (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

MISES EN GARDE

NE PAS ADMINISTRER PAR INJECTION DANS L'ŒIL. POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE SEULEMENT.

La solution ophtalmique de gatifloxacin à 0,3 % ne doit pas être injectée par voie sous-conjonctivale, ni être introduite directement dans la chambre antérieure de l'œil.

Chez les patients recevant des quinolones à action générale, des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois mortelles, ont été signalées, certaines après la première dose. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, de perte de connaissance, d'œdème de Quincke (dont œdème du larynx, de la gorge ou du visage), d'obstruction des voies aériennes, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons. En cas de réaction allergique à la gatifloxacin, il faut cesser l'administration du médicament. Les réactions graves d'hypersensibilité aiguë peuvent devoir faire l'objet d'un traitement d'urgence immédiat. Selon la situation clinique, il convient d'administrer de l'oxygène et de dégager les voies aériennes.

Comme avec tous les antibiotiques, des effets graves et parfois mortels, certains attribuables à une hypersensibilité et d'autres de cause incertaine, ont été associés au traitement par quinolones à action générale. Ces effets peuvent être graves et surviennent en général après des prises multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, éruption cutanée ou réactions dermatologiques graves (p. ex. nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-

Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie d'hypersensibilité, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie, dont anémie hémolytique et anémie aplasique, thrombocytopénie, dont purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme avec d'autres anti-infectieux, l'utilisation prolongée de la solution ophtalmique de gatifloxacine à 0,3 % peut entraîner une prolifération d'organismes non susceptible, notamment de champignons. En cas de surinfection, il faut cesser d'administrer le médicament et instaurer un traitement de rechange. Si le clinicien le juge nécessaire, le patient doit subir un examen ophtalmologique avec grossissement, par exemple une biomicroscopie au moyen d'une lampe à fente et, s'il y a lieu, avec coloration à la fluorescéine.

Hypersensibilité

Comme avec tous les médicaments ophtalmiques topiques, il y a un risque de réaction systémique. L'urticaire a été signalée chez des patients recevant la solution ophtalmique de gatifloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les quinolones à action générale ont été associées à des réactions d'hypersensibilité, même après une dose unique.

Lentilles cornéennes

Les patients ne doivent pas porter de lentilles cornéennes lorsqu'ils présentent des signes et symptômes de conjonctivite bactérienne.

Arthropathie

Comme avec les autres membres de la classe des quinolones, la gatifloxacine a causé de l'arthropathie et/ou de la chondrodysplasie chez de jeunes rats et chiens lorsqu'elle était administrée par voie générale. (Voir **TOXICOLOGIE, Études de toxicité particulières**).

Le risque arthrotoxique et ostéotoxique de la solution ophtalmique de gatifloxacine n'a pas été évalué chez les animaux.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuse particulière n'a été menée avec la solution ophtalmique de gatifloxacine. Nous disposons de renseignements limités sur l'utilisation de la solution ophtalmique de gatifloxacine en concomitance avec d'autres produits ophtalmiques.

Probénécide

L'administration systémique de gatifloxacine (dose unique de 200 mg par voie orale) avec du probénécide (500 mg deux fois par jour x 1 jour) a entraîné une augmentation de 42 % de l'ASC et a prolongé de 44 % la demi-vie de la gatifloxacine.

Digoxine

Dans l'ensemble, des augmentations seulement modérées de la C_{max} et de l'ASC de la digoxine ont été observées (12 % et 19 %, respectivement) chez 8 des 11 volontaires en

bonne santé qui avaient reçu en concomitance la gatifloxacin (comprimé oral à 400 mg, une fois par jour pendant 7 jours) et la digoxine (0,25 mg par voie orale, une fois par jour pendant 7 jours). Cependant, chez 3 des 11 sujets, on a observé une augmentation significative des concentrations de digoxine. Chez ces 3 sujets, la C_{max} de la digoxine avait augmenté de 18 %, 29 % et 58 % tandis que l'ASC de la digoxine avait augmenté de 66 %, 104 % et 79 %, et la clairance de la digoxine avait diminué de 40 %, 51 % et 45 %.

Les études systémiques ont également montré que la gatifloxacin est chélatée par des ions polyvalents, comme le fer, le magnésium, le zinc et l'aluminium.

Aucune interaction pharmacocinétique significative n'est observée lorsque la gatifloxacin orale est administrée en concomitance avec lacimétidine, le midazolam, la théophylline, la warfarine, ou le glyburide.

Femmes enceintes

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée avec la solution ophtalmique de gatifloxacin chez les femmes enceintes. Ce médicament ne doit pas être administré à la femme enceinte à moins, de l'avis du médecin, que les avantages anticipés pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

La solution ophtalmique de gatifloxacin n'a pas fait l'objet d'études chez les animaux pendant la gestation. Les études par voie orale et intraveineuse chez les animaux pendant la gestation indiquent que la gatifloxacin traverse le placenta et que des effets sur la reproduction et sur le fœtus se produisent à des doses ≥ 150 mg/kg/jour, qui causent une toxicité maternelle (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent

On ignore si la gatifloxacin est excrétée dans le lait maternel, mais elle est excrétée dans le lait des rates. Comme la gatifloxacin est susceptible d'être excrétée dans le lait maternel, il faut décider de cesser soit l'allaitement, soit l'administration de la solution ophtalmique de gatifloxacin, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques possibles pour le nourrisson.

Pédiatrie

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

Utilisation chez le patient âgé

Globalement, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes.

Renseignements à fournir au patient

Le médecin doit donner les recommandations suivantes à ses patients :

- Éviter de contaminer l'embout de l'applicateur avec des matières provenant de l'œil (ou des structures avoisinantes), les doigts ou d'autres sources de contamination.

- Éviter de porter des lentilles cornéennes s'ils présentent des signes et symptômes de conjonctivite bactérienne.
- Cesser immédiatement d'utiliser le médicament et communiquer avec leur médecin dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou d'une réaction allergique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre d'études cliniques, 364 patients ont été traités par la solution ophtalmique de gatifloxacine à 0,3 % pendant jusqu'à 5 jours. Des effets indésirables liés au traitement ont été signalés chez 14,6 % (53/364) des patients. Le tableau 1 présente les effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés survenus chez 0,5 % à 5 % des patients traités par la gatifloxacine.

Tableau 1 : Pourcentage des effets indésirables liés au traitement présentés par 0,5 % à 5 % des patients du groupe de traitement actif dans les essais de phase III

Système organique, terme privilégié	Gatifloxacine N = 364
Oculaire	
kératite ponctuée superficielle	4,4 %
irritation oculaire	1,9 %
sécheresse oculaire	1,6 %
œdème palpébral	1,4 %
augmentation du larmoiement	1,4 %
diminution de l'acuité visuelle	1,1 %
douleurs oculaires	0,8 %
conjonctivite papillaire	0,8 %
écoulement oculaire	0,5 %
Autres (non oculaires)	
érythème	0,8 %
dermatite de contact	0,5 %
perturbation du goût	1,4 %
rhinorrhée	0,5 %
œdème	0,5 %

Les autres effets indésirables liés au traitement survenus chez moins de 0,5 % des patients étaient les suivants : trouble conjonctival, conjonctivite, chémosis, kyste conjonctival, hémorragie conjonctivale, dépôts cornéens, trouble oculaire, photophobie, opacités sous-épithéliales, vision trouble, dermatite, urticaire généralisé, nausée, mal de gorge, éternuements, étourdissements et iritis.

Le traitement par la solution ophtalmique de gatifloxacine a été arrêté en raison d'un événement indésirable, lié ou non au médicament, chez 1,6 % (6/364) des patients.

Expérience depuis la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés : œdème maculaire, rougeur oculaire, œdème palpébral, kératoconjonctivite, blépharite allergique, endophtalmie, trouble cornéen, irritation oculaire, uvéite, ulcère cornéen, réactions allergiques notamment prurit et œdème de Quincke et événements d'ordre neurologique, en particulier céphalées, acouphène, tremblements et parasthésie orale. De rares cas de fusion et perforation de la cornée ont été signalés chez des patients présentant plusieurs facteurs confusionnels, notamment l'existence préalable d'un gros ulcère cornéen, un amincissement de la cornée, une dacryocystite non diagnostiquée, et l'utilisation de plusieurs médicaments topiques. Il est donc difficile de déterminer la relation entre les événements signalés et la solution ophtalmique de gatifloxacin.

Un cas de perforation cornéenne a été signalé chez une femme âgée atteinte de conjonctivite chronique due à une souche de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline qui présentait des antécédents de dacryocystite. Cette patiente utilisait plusieurs antibiotiques concomitants et avait présenté des signes de défaut cornéen associé à l'infection avant de commencer à utiliser la solution ophtalmique de gatifloxacin; elle avait ensuite continué à utiliser la solution ophtalmique de gatifloxacin pendant une période postopératoire de cicatrisation efficace.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Un surdosage topique de solution ophtalmique de gatifloxacin à 0,3 % est considéré très peu probable. Arrêter le traitement si une utilisation excessive ou prolongée est soupçonnée. En cas de surdosage topique, on peut rincer l'œil ou les yeux à l'eau courante tiède.

Si un enfant de 10 kg avalait le contenu d'un flacon de 5 mL de solution ophtalmique de gatifloxacin (15 mg de médicament), il serait exposé à 1,5 mg/kg de gatifloxacin. Cette quantité équivaut à 25 % de la dose thérapeutique systémique de gatifloxacin recommandée chez l'adulte, qui est de 400 mg/jour pour un adulte de 70 kg (6,0 mg/kg).

Pour traiter un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le schéma posologique recommandé pour la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % dans le traitement de la conjonctivite bactérienne chez les patients âgés d'un an ou plus est le suivant :

Jours 1 et 2 : Instiller une goutte toutes les deux heures dans l'œil touché en période d'éveil, jusqu'à 8 fois par jour.

Jours 3 à 7 : Instiller une goutte quatre fois par jour en période d'éveil.

Les doses doivent être espacées à intervalles réguliers au cours de la journée.

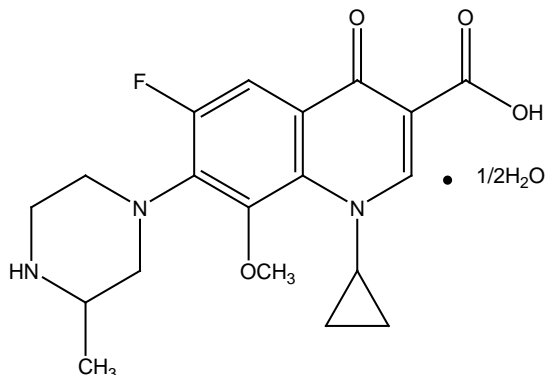
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : gatifloxacine

Nom chimique : Hémihydrate de l'acide (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-7-(3-méthyl-1-pipérazinyl)-4-oxo-3-quinoléine-carboxylique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Masse moléculaire : 384,39

Description : La gatifloxacine est une poudre d'hémihydrate solide de couleur blanche à jaune pâle. Elle existe sous forme racémique, sans rotation optique spécifique. La solubilité de la gatifloxacine dans l'eau dépend du pH. Elle est légèrement soluble dans l'éthanol et soluble dans l'acide acétique et dans l'eau. L'hémihydrate de gatifloxacine fond à une température de 159 °C à 160 °C.

Composition

Chaque mL de solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % contient :

Ingrédients actifs : Gatifloxacine à 0,3 % (3 mg/mL)
 Ingrédients inactifs : Édétate disodique; eau pour injection et chlorure de sodium. Peut contenir de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Agents de conservation : Chlorure de benzalkonium à 0,005 %

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN est une solution isotonique non tamponnée, stérile, transparente, de couleur jaune pâle formulée à un pH de 5,5 à 6,5.

Stabilité et conditions d'entreposage

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % doit être conservée à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F), à l'abri du gel. Jeter le contenant 28 jours après ouverture.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % est présentée sous forme stérile dans un flacon blanc en polyéthylène de basse densité (PEBD) avec embout à débit réglé et muni d'un capuchon blanc en copolymère de polyéthylène haute densité (PEHD). La solution ophtalmique de gatifloxacine est présentée en flacon de 5 mL.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Veillez lire attentivement cette notice d'accompagnement avant d'utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 %. Il contient des renseignements utiles sur ce médicament et sur les effets que vous pouvez présenter. Si vous voulez poser des questions ou si vous avez besoin d'explications supplémentaires, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avis important : Ce médicament est prescrit pour l'affection dont vous êtes atteint. Ne donnez jamais ce médicament à d'autres personnes. Ne l'utilisez pas pour d'autres affections.

Quel genre de médicament est la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN et comment agit-il?

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN est un collyre antibiotique utilisé pour traiter les infections oculaires bactériennes. La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN détruit de nombreux types de bactéries qui peuvent causer des infections de l'œil et elle est inefficace contre les virus.

Les raisons d'utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN :

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN est utilisée pour traiter les signes et symptômes de la conjonctivite bactérienne.

Quels sont les ingrédients de la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN?

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN contient l'antibiotique appelé gatifloxacine, qui fait partie du groupe d'antibiotiques appelés « quinolones ». La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN contient également les ingrédients non médicinaux suivants : édétate disodique, eau pour injection, chlorure de sodium et chlorure de benzalkonium à 0,005 %, comme agent de conservation. Elle peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

Qui ne doit pas utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN?

N'utilisez pas la solution ophtalmique de gatifloxacine si :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique à TEQUIN™ (gatifloxacine) en comprimés ou par voie i.v., ou à un médicament du groupe d'antibiotiques appelés « quinolones », comme CIPRO® (ciprofloxacine), LEVAQUIN® (lévofloxacine), AVELOX® (moxifloxacine), OCUFLOX® (ofloxacine) ou NOROXIN® (norfloxacine);
- vous êtes allergique à un composant de la solution ophtalmique de gatifloxacine (voir *Quels sont les ingrédients de la solution ophtalmique de gatifloxacine?*).
- La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 1 an.

Avant d'utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN, vous devez discuter avec votre médecin dans les cas suivants :

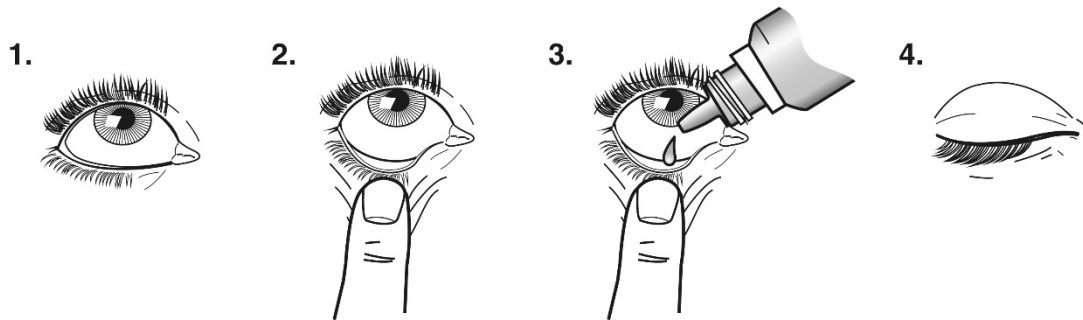
- si vous avez des allergies à des médicaments
- si vous portez des lentilles cornéennes
- si vous utilisez d'autres gouttes oculaires
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- si vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire

Comment utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN :

- La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN a été prescrite par votre médecin pour traiter votre problème médical et pour votre usage personnel. N'en donnez pas à d'autres personnes.
- La dose habituelle de la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN est la suivante : Les jours 1 et 2, instillez une goutte toutes les deux heures dans l'œil touché en période d'éveil, jusqu'à 8 fois par jour. Les jours 3 à 7, instillez une goutte quatre fois par jour en période d'éveil. Les doses doivent être espacées à intervalles réguliers au cours de la journée.
- Votre médecin vous a peut-être indiqué une façon d'utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN qui est différente de celle recommandée dans ce dépliant. Dans ce cas, suivez les instructions de votre médecin pour savoir quand et comment utiliser les gouttes oculaires. Lisez attentivement les directives figurant sur l'étiquette de votre ordonnance. Demandez à votre médecin ou pharmacien de vous expliquer tout ce que vous ne comprenez pas.
- Ne portez pas de lentilles cornéennes lorsque vous souffrez de conjonctivite bactérienne.
- Ne modifiez pas la posologie du médicament sans consulter votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments ophtalmiques à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si l'un des effets suivants se manifeste : irritation de l'œil ou n'importe quel nouveau problème oculaire tel que sécheresse de l'œil, enflure ou rougeur de la paupière, larmoiement ou baisse de la vision.
- Si vous pensez présenter une réaction allergique causée par la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN, par exemple des démangeaisons ou une

augmentation de l'inflammation, cessez de l'utiliser et communiquez avec votre médecin dès que possible.

- Vous ne devez pas utiliser le flacon si le sceau de sécurité du goulot a été brisé avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois.
- Suivez les étapes ci-dessous pour bien utiliser la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN :



1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond.
2. Tirez doucement la paupière inférieure vers le bas pour former une petite poche.
3. Retournez le flacon et pressez-le doucement pour faire tomber une goutte dans chaque œil qui doit être traité.
4. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes.

Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez.

Pour aider à prévenir les infections, évitez que l'extrémité du compte-gouttes ne touche votre œil ou autre chose. Remettez le capuchon et fermez le flacon dès que vous avez terminé.

Doses oubliées :

- Si vous oubliez d'appliquer les gouttes oculaires au moment prévu, il suffit de les appliquer dès que vous constatez l'oubli. Puis, on applique la dose suivante au moment prévu, selon les directives du médecin. **Il ne faut pas essayer de compenser les gouttes oubliées en appliquant plus d'une dose à la fois.**

Effets secondaires possibles de la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN et mesures à prendre :

- a) Arrêtez d'utiliser le produit et consultez un médecin si :
 - vous présentez une peau enflammée ou qui démange, une enflure ou rougeur de la peau ou urticaire), pouvant indiquer que vous êtes allergique à un ingrédient de la solution ophtalmique de gatifloxacine, cessez immédiatement d'utiliser le produit et communiquez avec votre médecin dès que possible.
- b) Autres effets secondaires :

- Les effets secondaires oculaires suivants ont été observés lors de l'utilisation de la solution ophtalmique de gatifloxacin : irritation oculaire, sécheresse oculaire, enflure et rougeur de la paupière, larmoiement ou écoulement oculaire, baisse de la vision ou douleur oculaire. D'autres effets secondaires non oculaires comprennent une modification du goût ou un arrière-goût et l'écoulement nasal. Les effets secondaires rares sont une enflure ou d'autres troubles de la région autour de la cornée, des taches sur la cornée, la sensibilité à la lumière, la vision trouble, la nausée, le mal de gorge, les éternuements et les étourdissements. Si l'un de ces effets persiste ou vous préoccupe, consultez votre médecin.
- Vous devez communiquer sans attendre avec le médecin ou le pharmacien si des symptômes inhabituels se manifestent.

Conservation de la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN :

- Gardez le contenant distributeur hermétiquement fermé entre deux utilisations. Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F), à l'abri du gel.
- Jetez le contenant 28 jours après ouverture.
- N'utilisez pas la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte.
- Gardez le produit hors de portée des enfants.

Recommandations spéciales :

- Si la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN est avalée, communiquez avec votre médecin ou avec le centre antipoison.
- Si vous avez accidentellement appliqué trop de gouttes de solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN dans l'œil, vous pouvez rincer l'œil (ou les yeux) à l'eau tiède.
- La vision peut être momentanément trouble ou instable pendant une période après l'administration de la solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN. Faites preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou pour accomplir des tâches qui nécessitent une vision nette.

Forme posologique :

La solution ophtalmique APO-GATIFLOXACIN à 0,3 % est présentée sous forme stérile dans un flacon blanc en polyéthylène de basse densité (PEBD) avec embout à débit réglé et muni d'un capuchon blanc en copolymère de polyéthylène haute densité (PEHD). La solution ophtalmique de gatifloxacin est présentée en flacon de 5 mL.

MICROBIOLOGIE

La gatifloxacin est active *in vitro* contre un vaste éventail de microorganismes à Gram négatif et Gram positif aérobies et anaérobies. La gatifloxacin est également active *in vitro* contre des micro-organismes atypiques d'importance clinique. L'action antibactérienne de la gatifloxacin est due à l'inhibition de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. L'ADN gyrase est une enzyme essentielle qui intervient dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topo-isomérase IV est

une enzyme qui joue un rôle clé dans le partage de l'ADN chromosomique pendant la division des cellules bactériennes.

Le mode d'action des fluoroquinolones, y compris de la gatifloxacine, est différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, la gatifloxacine peut être active contre des pathogènes résistants à ces antibiotiques et ces antibiotiques peuvent être actifs contre des pathogènes résistants à la gatifloxacine. Il n'y a pas de résistance croisée entre la gatifloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées ci-dessus.

Une résistance croisée a été observée entre la gatifloxacine à action générale et d'autres fluoroquinolones.

D'après les tests de synergie *in vitro*, la gatifloxacine, comme les autres fluoroquinolones, a une activité antagoniste avec la rifampicine vis-à-vis des entérocoques. La résistance à la gatifloxacine *in vitro* apparaît lentement par l'entremise de mutations en plusieurs étapes. La résistance à la gatifloxacine *in vitro* survient à une fréquence générale comprise entre 1×10^{-7} et 10^{-10} .

La gatifloxacine s'est révélée active contre la plupart des souches des organismes suivants, à la fois *in vitro* et sur le plan clinique, dans le traitement des infections conjonctivales comme il est décrit dans INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.

Tableau 2 : Activité *in vitro* de la gatifloxacine contre les isolats bactériens indiqués dans les essais cliniques

Espèces bactériennes	N ^{bre} d'isolats	CMI ₉₀ (µg/mL)
Bactéries aérobies à Gram positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	71	0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	94	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	78	0,5
Bactéries aérobies à Gram négatif		
<i>Haemophilus influenzae</i>	93	0,03

On ne connaît pas la portée clinique des données *in vitro* ci-dessous. L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de gatifloxacine dans le traitement des infections ophtalmiques causées par les organismes suivants n'ont pas été établies au cours d'essais cliniques convenables et bien contrôlés.

Les organismes suivants sont considérés sensibles lorsqu'ils sont évalués au moyen de critères systémiques. Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre le critère systémique *in vitro* et l'efficacité ophtalmologique. La liste d'organismes suivante est donnée à titre indicatif seulement pour évaluer le traitement potentiel des infections conjonctivales.

Tableau 3 : Activité *in vitro* contre les pathogènes de la conjonctivite bactérienne et les pathogènes oculaires

Organisme (nombre d'isolats)	CMI ₅₀ ou intervalle de CMI ₅₀ (µg/mL)	CMI ₉₀ ou intervalle de CMI ₉₀ (µg/mL)
AÉROBIES, À GRAM POSITIF		
Espèces de bacilles (14)	0,09 (9)	0,032 à 0,120 (5)
<i>Enterococcus faecalis</i> (16)	*	0,25 à 1,0
<i>Staphylococcus capitis</i> (11)	*	2
<i>Staphylococcus warneri</i> (13)	*	0,19 à 2,0
<i>Streptococcus mitis</i> (26)	*	0,5
<i>Streptococcus oralis</i> (14)	*	1
Streptocoques, groupe <i>viridans</i> (24)	0,25 (10)	0,38 (1,014)
Staphylocoques à coagulase négative (20)	0,09 à 2	*
AÉROBIES, À GRAM NÉGATIF		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (18)	*	0,023 à 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (39)	*	1,95 à 32
<i>Serratia marcescens</i> (29)	*	0,25 à 1,0

* Données non disponibles

Épreuves de sensibilité

Il n'existe pas à l'heure actuelle de norme approuvée par le NCCLS pour évaluer la sensibilité *in vitro* des isolats conjonctivaux aux antibiotiques topiques, par exemple la gatifloxacine. Les épreuves normalisées de sensibilité systémique ne conviennent peut-être pas pour prédire l'efficacité clinique dans le traitement de la conjonctivite.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie préclinique

Pharmacocinétique

Administration oculaire

Le tableau ci-dessous présente un résumé des études pharmacocinétiques à dose unique et à doses multiples menées pour évaluer l'absorption oculaire, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la gatifloxacine après l'administration ophtalmique topique.

Tableau 4 : Études pharmacocinétiques oculaires précliniques

Description de l'étude	Espèce/lignée	N ^{bre} /Sexe	Dose ophtalmique et schéma	Tissus/échantillons ² examinés et temps d'échantillonnage	Résultats																																																				
Étude 1 : Une étude pharmacocinétique à dose unique visant à évaluer l'absorption oculaire, la distribution et le métabolisme de la gatifloxacin après administration ophtalmique topique à des lapins.	Lapins adultes (pigmentés et non pigmentés) hollandais et japonais blancs	57 M (4/PÉ ¹)	[¹⁴ C]-gatifloxacin à 0,5 mg (0,5 %) par animal à raison de 50 µL par œil en deux instillations de 25 µL administrées en 5 minutes. Bilatéral Dose unique	Tissus : cornée, conjonctive, muscle extra-oculaire (MEO), sclère, iris et corps ciliaire (ICC), humeur aqueuse (HA), cristallin, corps vitré (CV), rétine, choroïde et plasma À 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 h et 7, 28 et 84 jours après instillation chez des lapins hollandais. À 1, 4 et 24 h après instillation chez des lapins japonais	<ul style="list-style-type: none"> - Les résultats montrent que la [¹⁴C]-gatifloxacin a été distribuée rapidement dans les tissus oculaires après instillation ophtalmique chez tous les lapins, et atteint des concentrations relativement élevées dans la cornée et la conjonctive. - Les concentrations de la radioactivité dans la conjonctive, la cornée, l'ICC et l'humeur aqueuse étaient plus élevées que dans le cristallin, le corps vitré et la rétine. - Des différences entre les lapins hollandais et japonais blancs ont été observées au niveau de l'iris et du corps ciliaire et de la choroïde. Les concentrations de la radioactivité dans l'ICC et dans la choroïde étaient plus élevées chez les lapins hollandais que chez les lapins japonais blancs à tous les temps d'échantillonnage; 24 h après l'administration, elles étaient respectivement 180 et 32 fois plus élevées que chez les lapins japonais blanc. - Ces résultats indiquent une affinité de la [¹⁴C]-gatifloxacin pour les tissus contenant de la mélanine. <p style="text-align: center;">Paramètres pharmacocinétiques moyens³</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;">Lapins hollandais</th> <th colspan="2" style="text-align: right;">Lapins japonais blancs</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;">T_{max} (h) / C_{max} (ng-éq./g) / $T_{1/2}$ (h)⁴</th> <th colspan="2" style="text-align: right;">T_{max} (h) / C_{max} (ng-éq./g) / $T_{1/2}$ (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Plasma</td> <td>0,5*/63/0,81</td> <td></td> <td>1*/16/NC</td> </tr> <tr> <td>Cornée</td> <td>0,5*/8 951/4,6</td> <td></td> <td>1*/3 269/2,8</td> </tr> <tr> <td>Conjonctive</td> <td>0,5*/1 768/5,6</td> <td></td> <td>1*/1 077/2,8</td> </tr> <tr> <td>MEO</td> <td>0,5*/530/5,3</td> <td></td> <td>1*/158/4,7</td> </tr> <tr> <td>Sclère</td> <td>0,5*/719/3,6</td> <td></td> <td>1*/319/4,3</td> </tr> <tr> <td>ICC</td> <td>8/7 562/528</td> <td></td> <td>1*/435/5,8</td> </tr> <tr> <td>HA</td> <td>1/987/4,1</td> <td></td> <td>1*/480/3,2</td> </tr> <tr> <td>Cristallin</td> <td>½2/ 24</td> <td></td> <td>1*/18/45,6</td> </tr> <tr> <td>CV</td> <td>½0/12</td> <td></td> <td>1*/9/3,6</td> </tr> <tr> <td>Rétine</td> <td>0,5*/125/9,4</td> <td></td> <td>24**/97/NC</td> </tr> <tr> <td>Choroïde</td> <td>24/2 264/984</td> <td></td> <td>1*/191/33,</td> </tr> </tbody> </table>	Lapins hollandais		Lapins japonais blancs		T_{max} (h) / C_{max} (ng-éq./g) / $T_{1/2}$ (h) ⁴		T_{max} (h) / C_{max} (ng-éq./g) / $T_{1/2}$ (h)		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	½2/ 24		1*/18/45,6	CV	½0/12		1*/9/3,6	Rétine	0,5*/125/9,4		24**/97/NC	Choroïde	24/2 264/984		1*/191/33,
Lapins hollandais		Lapins japonais blancs																																																							
T_{max} (h) / C_{max} (ng-éq./g) / $T_{1/2}$ (h) ⁴		T_{max} (h) / C_{max} (ng-éq./g) / $T_{1/2}$ (h)																																																							
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	½2/ 24		1*/18/45,6																																																						
CV	½0/12		1*/9/3,6																																																						
Rétine	0,5*/125/9,4		24**/97/NC																																																						
Choroïde	24/2 264/984		1*/191/33,																																																						

Tableau 4 : Études pharmacocinétiques oculaires précliniques (suite)

Description de l'étude	Espèce/lignée	N ^{bre} /Sexe	Dose ophtalmique et schéma	Tissus/échantillons ² examinés et temps d'échantillonnage	Résultats
Étude 2 : Une étude pharmacocinétique à dose unique visant à évaluer la distribution oculaire et l'excrétion de la gatifloxacine après administration ophtalmique topique à des lapins.	Lapin adulte (pigmenté) / hollandais	30/M (3/PÉ)	Gatifloxacine à 0,3 mg (0,3 %) par animal à raison de 50 µL par œil en deux instillations de 25 µL administrées en 5 minutes. Bilatéral Dose unique	Tissus : plasma, sang, conjonctive aqueuse antérieure, muscle extra-oculaire, cornée, iris/corps ciliaire, cristallin, corps vitré, rétinocoroïde, sclère, glande lacrymale, glande lacrymale auxiliaire, muqueuse nasale et langue. À 0,5, 1, 2, 4, 8 et 24 h, et 7, 28 et 84 jours après instillation pour l'examen du tissu oculaire et du plasma/sang. À 0,5, 1, 4 et 24 h, et 7 et 28 jours après instillation pour l'examen de divers tissus de l'organisme/organes Échantillons (provenant de 3 lapins) urine, fèces Prélevés une fois de 0 à 24 h après instillation, et une fois toutes les 24 h par la suite (jusqu'à 168 h)	- C _{max} ³ pour la [¹⁴ C]-gatifloxacine dans les tissus oculaires a été atteinte dans la plupart des tissus au bout de 2 h après l'administration de la dose. - Concentrations de radioactivité les plus élevées : cornée, ICC - Concentrations de radioactivité les plus faibles : corps vitré, cristallin - Les concentrations de la radioactivité ont diminué lentement dans tous les tissus contenant de la mélanine au bout de 8 heures après l'administration de la dose, ce qui indique que la liaison entre la [¹⁴ C]-gatifloxacine et la mélanine est réversible. Paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus Tissu ASC (µg éq. · h mL⁻¹) Cornée 32,7 (0 à 28 jours)/33,0 (0-∞) ICC 1 900 (0 à 84 jours)/2 030 (0-∞) Rétine et choroïde 533 (0 à 84 jours)/705 (0-∞) Sclère 76,4 (0 à 84 jours)/81,6 (0-∞) Plasma Données non disponibles - À la fin d'une période de collecte de 168 heures, 62,3 % de la dose ont été récupéré dans les fèces et 35,1 % dans l'urine (total > 97 %), ce qui montre qu'à l'exception de petites quantités fixées sur les tissus contenant de la mélanine, la gatifloxacine est presque complètement excrétée. Excrétion cumulative de la ¹⁴C-gatifloxacine (% moyen de la dose ± É-T) Temps(h) Urine/Fèces 0 à 24 30,8 ± 8,3 / 54,7 ± 9,9 48 33,8 ± 8,8 / 60,9 ± 11,5 72 34,6 ± 8,9 / 61,8 ± 11,3 96 34,7 ± 9,0 / 62,2 ± 11,3 120 35,0 ± 9,0 / 62,3 ± 11,2 144 35,1 ± 9,1 / 62,3 ± 11,2 168 35,1 ± 9,1 / 62,3 ± 11,2
Étude 3 : Une étude pharmacocinétique à doses répétées visant à évaluer la distribution oculaire de la gatifloxacine après administration ophtalmique topique à des lapins.	Lapin adulte (pigmenté) / hollandais	30/M (3/PÉ)	Gatifloxacine à 0,3 mg (0,3 %) trois fois par jour pendant 15 jours (total de 43 instillations) / chaque dose par animal était de 50 µL par œil en deux instillations de 25 µL administrées en 5 minutes. Bilatéral Doses répétées	Tissus : plasma, sang, conjonctive aqueuse antérieure, muscle extra-oculaire, cornée, iris, corps ciliaire, cristallin, corps vitré, rétinocoroïde, sclère, glande lacrymale, glande lacrymale auxiliaire, muqueuse nasale, langue, foie et peau. Jour 4 : 1 h après l'instillation n° 10 Jour 8 : 1 h après l'instillation n° 22 Jour 15 : 1, 2, 4, 8 et 24 h, et 7, 28 et 84 jours après instillation n° 43 (dernière dose)	- À l'exception du cristallin, de la sclère, de l'ICC et de la rétine/choroïde, les concentrations de ¹⁴ C-gatifloxacine dans les tissus oculaires n'ont pas augmenté après des administrations trois fois par jour répétées chez des lapins hollandais. - Les concentrations dans le cristallin et la sclère ont semblé atteindre un état d'équilibre après 22 doses, mais les concentrations dans les tissus contenant de la mélanine ont continué d'augmenter même après un total de 43 doses, ce qui indique qu'une accumulation de gatifloxacine se produit en cas d'administration de plusieurs doses, en particulier dans les tissus contenant de la mélanine. Tissu T½ (jour)⁵ C_{max} (ng-éq/g ou mL) ASC (µg éq·h mL⁻¹)⁵ Plasma Données non disponibles 29 ± 4 Données non disponibles Cornée 5,3 (2 h à 28 jours) 4 322 ± 1 387 84,0 (0 à 28 jours)/ 88,0 (0-∞) ICC 17 (4 h à 84 jours) 40 286 ± 4 254 14 700 (0-∞) 13 900 (0 à 84 jours)/ Rétine + choroïde 24 (2 h à 84 jours) 13 144 ± 1 232 6 210 (0 à 84 jours)/ 7 170 (0-∞) Sclère 21 (24 h à 84 jours) 1 815 ± 567 655 (0 à 84 jours)/ 721 (0-∞)

¹ = point d'évaluation, * = premier point d'échantillonnage; ** = dernier point d'échantillonnage,² = les concentrations de gatifloxacine dans le film lacrymal n'ont pas été étudiées chez l'animal.³ C_{max} et T_{max} sont des valeurs observées⁴ Les intervalles pour lesquels la demi-vie a été calculée étaient T_{max}-24 h à l'exception des tissus suivants chez le lapin hollandais : plasma T_{max}-2 h; sclère et rétine T_{max}-8 h; ICC et choroïde T_{max}-84 jours⁵ Paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus calculés après une 43^e instillation.

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

Administration oculaire

Absorption

L'absorption systémique de la solution ophtalmique de gatifloxacine après administration oculaire a été étudiée chez 12 volontaires en bonne santé. Le tableau ci-dessous résume les données pharmacocinétiques provenant de cette étude.

Tableau 5 : Études pharmacocinétiques oculaires cliniques

Description et plan de l'étude	Groupes de traitement, schéma posologique et nombre de sujets inscrits / ayant terminé l'étude	Données démographiques	Paramètres pharmacocinétiques			
			C _{max} : (ng/ml)	T _{max} (h)	ASC _{0-dernière} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)
Étude pharmacocinétique de phase I, randomisée, menée dans un seul centre, à simple insu, contrôlée par placebo, de la solution ophtalmique de gatifloxacine menée sur les yeux par paire chez des volontaires en bonne santé.	<p>Groupe 1 : 2 gouttes de gatifloxacine à 0,3 % dans un œil / 2 gouttes de placebo dans l'autre œil</p> <p>1 fois par jour le jour 1 4 fois par jour les jours 2 à 8 8 fois par jour les jours 9 à 11</p> <p>N = 6/6</p> <p>Groupe 2 : 2 gouttes de gatifloxacine à 0,5 % dans un œil / 2 gouttes de placebo dans l'autre œil</p> <p>1 fois par jour le jour 1 4 fois par jour les jours 2 à 8 8 fois par jour les jours 9 à 11</p> <p>N = 6/6</p>	<p>Sexe : les 12 sujets étaient tous de sexe masculin</p> <p>Race : asiatique (tous les volontaires étaient japonais)</p> <p>Âge moyen ± É-T (intervalle) : 24,7 ± 4,3 ans (20 à 35 ans)</p>	<p>- Les échantillons de sang ont été prélevés : le jour 2 : avant l'administration de la dose le jour 5 (après la 4^e dose) : à 0,5, 1 et 2 h le jour 8 (après la 7^e dose) : à 0,5, 1 et 2 h le jour 9 : avant l'administration de la dose le jour 11 (après la 8^e dose) : à 0,5, 1, 2 et 12 h</p> <p>- Les concentrations sériques¹ de gatifloxacine dans les échantillons sanguins prélevés à 12 points d'évaluation chez chaque sujet ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).</p> <p>- Les concentrations de gatifloxacine étaient inférieures au seuil de détection (≤ 5 ng/mL) dans tous les échantillons et par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas pu être déterminés.</p>			

¹ On ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez l'humain en ce qui concerne la concentration de larmes après l'administration oculaire

Administration systémique

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques moyens (É-T) de la gatifloxacine après des doses orales uniques de 200 mg, des doses orales uniques et multiples de 400 mg et des doses uniques et multiples par perfusion intraveineuse de 200 et 400 mg pendant 1 heure sont présentés ci-dessous :

Tableau 6 : Administration orale

	C_{max} : (µg/mL)	T_{max}^a (h)	ASC^b (µg·h/mL)	T_{1/2} (h)
200 mg – Volontaires en bonne santé				
Dose unique (n = 12)	2,0 ± 0,4	1,00 (0,50; 2,50)	14,2 ± 0,4	--
400 mg – Volontaires en bonne santé				
Dose unique (n = 202)	3,8 ± 1,0	1,00 (0,50; 6,00)	33,0 ± 6,2	7,8 ± 1,3
Dose multiple (n = 18)	4,2 ± 1,3	1,50 (0,50; 4,00)	34,4 ± 5,7	7,1 ± 0,6
400 mg – Patients présentant une infection				
Dose multiple (n = 140) ^c	4,2 ± 1,9	--	51,3 ± 20,4	--
400 mg – Dose unique, sujets atteints d'insuffisance rénale				
Cl _{cr} 50 à 80 mL/min (n = 8)	4,4 ± 1,1	1,13 (0,75; 2,00)	48,0 ± 12,7	11,2 ± 2,8
Cl _{cr} 30 à 49 mL/min (n = 8)	5,1 ± 1,8	0,75 (0,50; 6,00)	74,9 ± 12,6	17,2 ± 8,5
Cl _{cr} < 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 Médiane (minimum, maximum)

^b Dose unique : ASC_{0-∞}, dose multiple : ASC₀₋₂₄

^c D'après le modèle pharmacocinétique sur la population de patients, n = 103 pour C_{max}

C_{max} : concentration sérique maximale; T_{max}; délai d'atteinte de la C_{max}; ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; T_{1/2}; demi-vie sérique

Tableau 7 : Administration intraveineuse

	C_{max} : (µg/mL)	T_{max}^a (h)	ASC^b (µg·h/mL)	T_{1/2} (h)	Vd_{éq} (L/kg)
200 mg – Volontaires en bonne santé					
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
Dose multiple (n = 8)	2,4 ± 0,4	1,00 (0,67; 1,00)	16,8 ± 3,6	12,3 ± 4,6	2,0 ± 0,3
400 mg – Volontaires en bonne santé					
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
Dose multiple (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 Médiane (minimum, maximum)

^b Dose unique : ASC_{0-∞}, dose multiple : ASC₀₋₂₄

C_{max} : concentration sérique maximale; T_{max} : délai d'atteinte de la C_{max}; ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps;

T_{1/2} : demi-vie sérique; Vd_{éq} : volume de distribution

Métabolisme

Après administration orale ou intraveineuse, la gatifloxacine subit une biotransformation limitée chez l'humain, moins de 1 % de la dose étant excrété dans les urines sous forme de métabolites (éthylènediamine et méthyléthylènediamine).

Les études *in vivo* chez l'humain (et chez 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 en concomitance.

Distribution

Le taux de liaison de la gatifloxacine aux protéines sériques est environ de 20 % et il ne dépend pas de la concentration. Après des perfusions intraveineuses uniques et multiples de gatifloxacine à 200 mg et 400 mg, le volume de distribution moyen de la gatifloxacine à l'état d'équilibre (Vd_{éq}) variait de 1,5 à 2,0 L/kg. La gatifloxacine est largement distribuée dans de nombreux tissus et liquides de tout l'organisme. La distribution de la gatifloxacine dans les tissus donne lieu à des concentrations de gatifloxacine plus élevées dans la plupart des tissus que dans le sérum.

Excrétion

La gatifloxacine est excrétée sous forme inchangée principalement par les reins. Après administration orale et intraveineuse, plus de 70 % de la dose administrée ont été récupérés sous forme de médicament intact dans l'urine et 5 % ont été récupérés dans les fèces. La clairance rénale est indépendante de la dose avec des valeurs moyennes variant de 124 à 161 mL/min. L'amplitude de cette valeur, ainsi que la diminution significative de l'élimination de la gatifloxacine observée en cas d'administration concomitante de probénécide, indique que la gatifloxacine subit une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Il se peut aussi que la gatifloxacine subisse une élimination biliaire et/ou intestinale minimale, puisque 5 % d'une dose intraveineuse sont récupérés dans les fèces sous forme de médicament intact.

Études cliniques ophtalmiques

Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire où des patients âgés de plus de 1 an ont reçu des doses pendant 4 à 6 jours, la solution ophtalmique de gatifloxacine à 0,3 % a été supérieure à son excipient lors des évaluations de suivi (jours 5 à 7) chez les patients atteints de conjonctivite et sur les cultures conjonctivales positives. Les résultats cliniques de l'essai ont montré que la guérison clinique a été obtenue chez 76,9 % (40/52) des sujets traités par la gatifloxacine p/r à 58,3 % (28/48) des sujets ayant reçu l'excipient les jours 5 à 7. Les résultats microbiologiques pour le même essai clinique ont montré que le taux d'éradication des pathogènes en cause était statistiquement supérieur pour la gatifloxacine (92,3 %, soit 48/52) par rapport à l'excipient (72,3 %, soit 34/47) les jours 5 à 7. Il faut noter que, dans le cadre des essais anti-infectieux, l'éradication microbiologique n'est pas toujours en corrélation avec la guérison clinique.

TOXICOLOGIE

Administration oculaire topique

Toxicité subaiguë et chronique

La solution ophtalmique de gatifloxacine a été évaluée dans le cadre d'études de toxicité oculaire à doses répétées chez le lapin et le chien, de durée allant jusqu'à 1 mois et 3 mois respectivement. Les résumés de ces études sont présentés aux tableaux 8, 9, 10 et 11.

Le risque arthrotoxique et ostéotoxique de la solution ophtalmique de gatifloxacine n'a pas été évalué chez les animaux.

Tableau 8 : Étude de toxicité subaiguë

Espèce/lignée	Nombre par groupe/sexes/âge/poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique / durée	Paramètres évalués	Résultats
Lapins, japonais blancs albinos	3 mâles âgés de 9 semaines à la réception 1,98 à 2,13 kg	Solution saline Gatifloxacine (GFLX) à 0,5 %	100 µL 8 fois par jour (à intervalles de 100 µL/h), œil gauche - 7 jours 100 µL 8 fois par jour (à intervalles de 100 µL/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 (un jour après la fin de l'administration) 2) Poids corporel : - le jour 1 (avant la première dose), - le jour 7 + 1 (un jour après la fin de l'administration) 3) Examen oculaire, comprenant : - aire de l'opacité cornéenne - degré de l'opacité cornéenne - rougeur palpébrale - œdème palpébral - rougeur bulbaire - écoulement - membrane nictitante, et - aspect de l'iris, réponse Le jour 0 (avant le début de l'administration), et les jours 1, 4 et 7, 30 minutes 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 chez aucun des 3 lapins, à n'importe quel point d'évaluation. 2) Poids corporel (moyen en kg ± É-T) : aucune variation anormale. 3) Examen oculaire : aucune anomalie à n'importe quel point d'évaluation. 4) Coloration à la fluorescéine : - aucun animal n'a présenté d'anomalie, ni dans un œil ni dans l'autre, à n'importe quel point d'évaluation.

Tableau 9 : Toxicité à long terme

Espèce/lignée	Nombre par groupe/sexes/âge/poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
Lapins, hollandais (pigmentés)	5 mâles âgés de 20 semaines à la réception 1,73 à 1,97 kg	Solution saline Gatifloxacin à 0,5 % (GFLX) Gatifloxacin à 1,0 % (GFLX) Préparée chaque semaine à partir d'hydrate de gatifloxacin	100 µL 4 fois par jour, dans chaque œil, 28 jours 100 µL 4 fois par jour, dans chaque œil, 28 jours - 4 mg/lapin/jour - 28 jours 100 µL 4 fois par jour, dans 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 : - aire de l'opacité cornéenne - degré de l'opacité cornéenne - aspect de l'iris, réponse - rougeur palpébrale - chémosis palpébral - rougeur bulbaire - état de la membrane nictitante - écoulement une fois avant le début de l'étude puis une fois par semaine 4) Examens ophtalmologiques, comprenant : - examen de la cornée avec coloration à la fluorescéine - examen du cristallin et du corps vitré - examen du fond de l'œil une fois avant le début de l'étude puis une fois par semaine 5) Électrorétinographie : une fois avant le début de l'étude et ensuite aux semaines 1 et 4. 6) Hématologie, biochimie sanguine et analyse des urines : une fois à la fin de l'étude 7) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : à la fin de l'étude	1) Signes cliniques : aucun changement remarquable noté dans l'un ou l'autre groupe de traitement actif comparativement au placebo. 2) Poids corporel : aucune variation significative dans l'un ou l'autre groupe de traitement actif comparativement au placebo. 3) Observations cliniques : aucune anomalie sur la cornée, l'iris ou la conjonctive, dans l'un ou l'autre œil quel que soit le groupe ou l'examen. 4) Examens ophtalmologiques : aucune lésion ou anomalie de la cornée, du cristallin, du corps vitré ou du fond de l'œil, dans l'un ou l'autre œil, quel que soit le groupe ou l'examen. 5) Électrorétinographie : aucune variation significative de la latence et de l'amplitude de l'onde a et de l'onde b n'a été notée dans l'un ou l'autre groupe de traitement actif comparativement au placebo. 6) Hématologie et analyse des urines aucun changement significatif n'a été noté dans l'un ou l'autre groupe de traitement actif comparativement au placebo Biochimie sanguine : - aucun changement lié au traitement 7) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : - aucun changement lié au traitement

Tableau 10 : Toxicité à long terme

Espèce/lignée	Nombre par groupe/sexes/âge/poids corporel initial	Groupes de traitement	Schéma posologique	Paramètres évalués	Résultats
Lapins, HAZ (blancs de N.-Z.) SPF (exempts de pathogènes spécifiques), albinos	5 mâles âgés de 13 semaines au début du traitement 2,11 à 2,52 kg	Solution saline Gatifloxacine à 0,5 % avec BAK à 0,005 %, EDTA à 0,01 %	100 µL 8 fois/jour, dans chaque œil, 30 jours 100 µL 8 fois/jour, dans chaque œil, 30 jours - 8 mg/lapin/jour - 30 jours	1) Signes cliniques : deux fois par jour 2) Consommation alimentaire : quotidiennement 3) Poids corporel : à la répartition aléatoire, le premier jour de l'administration, et une fois par semaine ensuite 4) Observations oculaires, comprenant : - opacité cornéenne - degré de l'opacité cornéenne - valeurs de l'iris - rougeur palpébrale - chémosis palpébral - écoulement une fois avant le début de l'administration, le premier jour du traitement, et une fois par semaine ensuite. 5) Examens ophtalmologiques, comprenant : - tonométrie - examen de la cornée - examen du cristallin et du corps vitré - examen du fond de l'œil une fois avant le début de l'administration, le premier jour du traitement, et une fois par semaine ensuite. 6) Angiographie à la fluorescéine : une fois avant le début de l'administration, le premier jour du traitement, et une fois par semaine ensuite. 7) Électrorétinographie : une fois avant le début de l'administration et aux jours 14 et 30 pendant le traitement 8) Hématologie, biochimie et coagulation : une fois avant le début de l'administration et à la fin de l'étude 9) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : à la fin de l'étude	1) Signes cliniques : aucun changement lié au traitement n'a été noté. 2) Consommation alimentaire : aucun changement lié au traitement n'a été noté. 3) Poids corporel : aucun changement lié au traitement n'a été noté. 4) Observations oculaires : aucune lésion/anomalie observée. 5) Examens ophtalmologiques : aucune lésion/anomalie observée au niveau de la pression intra-oculaire, de la cornée, du cristallin, du corps vitré ou du fond de l'œil. 6) Angiographie à la fluorescéine : aucune anomalie liée au traitement observée 7) Électrorétinographie : aucun changement significatif n'a été noté au cours du traitement. 8) Hématologie, biochimie, coagulation : aucun changement significatif n'a été noté dans le groupe de traitement actif comparativement au placebo 9) Nécropsie, poids des organes et histopathologie : - aucune observation macroscopique ou microscopique liée au traitement.

Tableau 11. Toxicité à long terme

Espèce/lignée	Nombre par groupe/sexe/âge/poids corporel	Groupes de traitement	Schéma posologique / durée	Paramètres évalués	Résultats
Chiens Beagle	4/sexe/groupe sacrifiés à la fin du traitement; 2/sexe/groupe sacrifiés après la période de rétablissement de 1 mois Âgés de 13 à 14 mois au début du traitement 7,5 à 11,7 kg pendant le traitement	Solution ophtalmique placebo, Gatifloxacin à 0,5 % Solution ophtalmique placebo, Gatifloxacin à 0,5 %	2 gouttes (80 µL) 10 fois par jour, œil droit, 1 mois 2 gouttes (80 µL) 10 fois par jour, œil droit, 4 mg/chien/jour pendant 1 mois 2 gouttes (80 µL) 32 fois/jour pendant 2 jours, 16 fois/jour pendant 5 jours, puis 4 fois/jour pendant 11 semaines, œil droit, total de 3 mois 2 gouttes (80 µL) 32 fois/jour pendant 2 jours, 16 fois/jour pendant 5 jours, puis 4 fois/jour pendant 11 semaines, œil droit, total de 3 mois 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	1) Vérifications de la mortalité : deux fois par jour pendant les phases de prétraitement, de traitement et de rétablissement. 2) Observations cliniques : une fois par jour pendant les phases de prétraitement, de traitement et de rétablissement. 3) Observations oculaires macroscopiques comprenant : - hyperémie conjonctivale - chémosis conjonctival - écoulement oculaire deux fois par jour pendant la semaine 1 de traitement et deux fois par semaine pendant le reste de la période de traitement; une fois par semaine pendant le rétablissement. 4) Poids corporel : Une fois avant la répartition aléatoire; une fois par semaine pendant les deux dernières semaines de prétraitement; une fois avant l'administration; une fois par semaine pendant le traitement et le rétablissement; avant la nécropsie 5) Consommation alimentaire Chaque jour pendant les deux dernières semaines de prétraitement; chaque jour pendant toute la durée du traitement et du rétablissement. 6) Examens ophtalmologiques, notamment ophtalmoscopie indirecte, biomicroscopie à la lampe à fente avec coloration à la fluorescéine, réflexe pupillaire, tonométrie : une fois avant le début du traitement; à la fin de la semaine 4 et de la semaine 13 du traitement; et à la fin du rétablissement. 7) Hématologie, biochimie, coagulation, analyse des urines : Une fois avant le traitement; une fois aux semaines 4 et 13 du traitement; et à la fin de la période de rétablissement. 8) Toxicocinétique : les jours 7 et 28 pour les groupes de traitement de 1 mois les jours 1 et 90 pour les groupes de traitement de 3 mois 9) Nécropsie, poids des organes, pathologie macroscopique et microscopique : fin de l'étude	1) Mortalité aucun décès 2) Observations cliniques : - aucune observation clinique liée au médicament. 3) Observations oculaires macroscopiques : - Après les trois premières semaines de traitement, il y a eu une légère augmentation de la fréquence de l'hyperémie légère dans l'œil traité des mâles ayant reçu le médicament. L'hyperémie était rare chez les femelles. - Ces résultats n'étaient pas accompagnés de variations pathologiques macroscopiques ou microscopiques. - Aucune hyperémie liée au médicament pendant la période de rétablissement, ce qui indique que l'effet est réversible. 4) Poids corporel - aucun effet indésirable sur le poids corporel moyen chez les animaux ayant reçu le médicament. 5) Consommation alimentaire - aucun effet indésirable sur la consommation alimentaire moyenne chez les animaux ayant reçu le médicament. 6) Ophtalmologie : Les examens à la lampe à fente et les examens ophtalmoscopiques n'ont révélé aucun effet oculaire lié au médicament. Aucun effet oculaire lié au médicament n'a été observé sur la pression intra-oculaire ou sur le réflexe pupillaire à la lumière pendant toute la durée de l'étude. 7) Hématologie, biochimie, coagulation, analyse des urines : - Aucun changement lié au traitement 8) Étude sur 1 mois : C _{max} (ng/mL) = 73,7 (jour 7); 65 (jour 28) ASC _{0-t} (ng•h/mL) = 581 (jour 7); 616 (jour 28) Étude sur 3 mois : C _{max} (ng/mL) = 162 (jour 1); 18 (jour 90) ASC _{0-t} (ng•h/mL) = 1 980 (jour 1); 182 (jour 90) 9) Nécropsie, poids des organes, pathologie macroscopique et microscopique : - aucune variation liée au traitement du poids des organes - aucune lésion macroscopique liée au traitement. - aucun changement histopathologique lié au traitement - aucun changement lié au traitement au niveau des structures de la cornée, extérieures ou internes de l'œil.

Fermeture des plaies épithéliales cornéennes in vitro

Dans les modèles non cliniques, certains antibactériens de la famille des quinolones ont modifié les taux de cicatrisation de la cornée en fonction de la dose. Dans un modèle *in vitro* de fermeture de la plaie en cultures primaires de cellules épithéliales cornéennes de lapin, les taux de guérison des plaies avec la gatifloxacine à 0,2 mM, 0,4 mM et 0,6 mM (75, 150 ou 230 µg/mL, respectivement) étaient de 88,1, 62,8 ou 33,3 %, respectivement, du taux de guérison des plaies pour les cultures témoins non traitées. Dans les cultures témoins, les plaies étaient fermées en 38 heures. Dans ce test, une plaie mécanique de 5 à 7 mm de diamètre a été pratiquée dans une culture de cellules confluentes. Les cultures en trois exemplaires ont été traitées par chaque concentration de gatifloxacine, sans agent de conservation ni excipient pharmaceutique, à 37 °C pendant 64 heures. Des images numériques des plaies ont été prises au début du traitement et 13, 22, 38, 45 et 64 h plus tard. Les aires des plaies ont été mesurées et les taux relatifs de fermeture des plaies ont été calculés (variation de l'aire relative de la plaie par heure sous forme de pourcentage du taux témoin).

Administration orale/intraveineuse

Toxicité à court terme

Dans le cadre des études à dose unique par voie orale, aucun effet indésirable majeur n'a été observé chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg ou chez le chien à des doses de 160 mg/kg. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 120 mg/kg chez le rat et 15 mg/kg chez le chien ont été bien tolérées.

Toxicité subaiguë et chronique

Dans le cadre d'une série d'études à doses répétées par voie orale, la gatifloxacine a été administrée à des rats pendant une période allant jusqu'à 6 mois à des doses de 30, 60, 120 et 240 mg/kg/jour et à des chiens 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 de lipides hépatocellulaires ont été observées au microscope dans le foie, tandis qu'à 120 mg/kg/jour et plus, on a observé des changements hépatiques similaires et une vacuolisation des cellules β du pancréas. 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, le principal résultat était la vacuolisation des cellules β du pancréas. Dans le cadre d'une étude de 5 mois chez le singe (15, 30 et 60 mg/kg), les changements liés au médicament à 15 et 30 mg/kg/jour se limitaient à la vacuolisation des cellules β du pancréas (observée uniquement à l'examen ultrastructural). À 60 mg/kg, en plus des changements pancréatiques, on a observé des diminutions du poids corporel et de la consommation alimentaire. Les changements observés dans toutes les études par voie orale étaient généralement réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans le cadre des études de 1 mois par voie intraveineuse, la gatifloxacine était bien tolérée chez le rat à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg par jour. Des doses quotidiennes de 90 mg/kg étaient manifestement toxiques et ont entraîné plusieurs décès. Chez le chien, aucun changement lié au médicament n'a été observé après 1 mois d'administration par voie intraveineuse à raison de 7 mg/kg/jour. À 15 mg/kg/jour, les résultats liés au médicament se limitaient aux vomissements et à la salivation. Des doses quotidiennes de 30 mg/kg ont donné lieu à de nombreux signes cliniques, à des variations des paramètres de pathologie clinique, et à une diminution des lymphocytes

dans le cortex du thymus. À l'exception d'une irritation mineure aux points d'injection chez le rat, tous les changements observés dans le cadre de ces études étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Mutagenicité

La gatifloxacine a donné des résultats négatifs dans cinq études de génotoxicité *in vivo* comprenant des tests du micronoyau par voie orale et intraveineuse chez la souris, un test cytogénétique par voie orale chez le rat et des tests de réparation de l'ADN par voie orale chez deux lignées de rats.

La gatifloxacine a été évaluée positive dans le cadre de trois études de mutation génétique *in vitro* et 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 classe des quinolones et on considère qu'ils sont dus aux effets inhibiteurs des fortes concentrations de ces composés sur l'ADN topo-isomérase de type II des cellules eucaryotes. Cette enzyme est liée à l'ADN gyrase des bactéries, la cible contre laquelle toutes les quinolones exercent leur activité antibiotique.

Cancérogénicité

Il n'y a pas eu d'augmentation des néoplasmes parmi les souris B6C3F1 ayant reçu 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.

Il n'y a pas eu d'augmentation des néoplasmes parmi les rats Fischer 344 ayant reçu 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 l'incidence de la leucémie à grands lymphocytes granuleux (GLG) a été observée chez les mâles recevant une dose élevée (52 %) comparativement aux témoins (16 %). Bien que la leucémie à GLG soit souvent observée chez le rat F344, l'incidence de ce changement chez les mâles recevant une dose élevée était légèrement supérieure à la plage de l'incidence chez les témoins historiques (5,7 à 40,4 %) établie pour cette lignée. Ces résultats semblent indiquer que la gatifloxacine pourrait avoir exacerbé l'apparition et le développement de ce néoplasme couramment observé. L'incidence de la leucémie à 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 considérée comme directement attribuable au traitement par la gatifloxacine n'a été observée dans le cadre de l'étude.

Reproduction et tératologie

Les données chez l'animal montrent qu'aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin après l'administration de doses orales de gatifloxacine allant jusqu'à 50 mg/kg/jour. Cependant, on a observé des malformations squelettiques/crânio-faciales ou un retard de l'ossification, un élargissement auriculaire et une réduction du poids fœtal chez des fœtus de rats ayant reçu 150 mg/kg/jour ou plus. Dans le cadre d'une étude périnatale/postnatale, on a observé une augmentation des pertes après l'implantation et de la mortalité néonatale/périnatale à 200 mg/kg/jour.

Études de toxicité particulières :

Arthrotoxicité

La gatifloxacine orale a été évaluée dans une série d'études spéciales sur la toxicité. Chez le jeune rat (doses \geq 600 mg/kg) et le chien (\geq 10 mg/kg), la gatifloxacine a produit des effets arthrotoxiques et ostéotoxiques similaires à ceux observés avec d'autres antibiotiques de la famille des quinolones. La pertinence de ces résultats pour l'utilisation clinique de la solution ophtalmique de gatifloxacine n'est pas connue.

Phototoxicité/photosensibilisation

Aucun signe de phototoxicité ou de photosensibilisation n'a été signalé dans les nombreuses études de la gatifloxacine orale chez la souris et le cobaye.

Effets sur le glucose / l'insuline / les cellules β du pancréas

La gatifloxacine a produit des changements réversibles de la tolérance au glucose, des taux d'insuline sérique et de la morphologie des cellules β du pancréas lorsqu'elle était administrée par voie orale à des rats pendant 7 jours à une dose de 810 mg/kg/jour, mais pas à 270 mg/kg/jour. Des changements similaires des cellules β ont été observés avec la gatifloxacine administrée par voie orale chez le chien (6 mois à 24 mg/kg/jour) et chez le singe (5 mois à 60 mg/kg/jour).

RÉFÉRENCES

1. Callegan MC, Ramirez R, Kane ST, Cochran DC, Jensen H. Antibacterial Activity of the Fourth-Generation Fluoroquinolones Gatifloxacin and Moxifloxacin Against Ocular Pathogens. *Adv Ther* Sept./Oct. 2003;20(5):246-252.
2. Maher R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth Generation Fluoroquinolones: New Weapons in the Arsenal of Ophthalmic Antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2002;133:463-466.
3. Blondeau JM. Gatifloxacin: a new fluoroquinolone. *Exp. Opin. Invest. Drugs* (2000) 9(8):1877-1895.
4. Monographie de produit. Zymar™ (gatifloxacin) Ophthalmic Solution. Allergan Inc. 24 août 2004. N° de contrôle : 081899