

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr OCUFLOX^{MD}

ofloxacin

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

USP

Antibactérien (code ATC : S01AE01)

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

Date d'autorisation initiale :
24 novembre 1994

Date de révision :
3 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256364

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	

TABLE DES MATIÈRES

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

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

9.4	Interactions médicament-médicament.....	8
9.5	Interactions médicament-aliment.....	8
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	8
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	8
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
10.1	Mode d'action.....	8
10.2	Pharmacodynamie.....	8
10.3	Pharmacocinétique.....	9
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	10
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	10
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	11
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	11
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	11
14.1	Études cliniques par indication.....	11
15	MICROBIOLOGIE	11
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	14
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	16

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OCUFLOX^{MD} (ofloxacin) est indiqué pour le traitement de la conjonctivite causée par des souches sensibles des bactéries suivantes :

Gram positifs

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

Gram négatif

- *Haemophilus influenzae*

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées, l'innocuité et l'efficacité d'OCUFLOX n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisée d'indication pour cette population. Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'emploi prolongé d'OCUFLOX peut entraîner une prolifération de micro-organismes résistants, y compris de champignons. Selon son jugement clinique, le médecin examinera le patient à l'aide d'un instrument grossissant, comme le biomicroscope, et, au besoin, d'une coloration à la fluorescéine. Si l'affection ne s'améliore pas dans les sept jours, le médecin doit obtenir des cultures pour orienter le traitement. Si une telle infection survient, il faut cesser l'administration du médicament et instaurer un autre traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

4.4 Administration

Avertir les patients d'éviter tout contact entre l'embout du flacon et l'œil ainsi que la zone qui l'entoure pour éviter les lésions oculaires et la contamination des gouttes.

Le chlorure de benzalkonium (l'agent de conservation utilisé dans OCUFLOX) peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer une décoloration. OCUFLOX ne devrait donc pas être administré à des personnes portant des lentilles cornéennes souples. Les lentilles cornéennes doivent être retirées avant l'instillation des gouttes d'OCUFLOX et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
ophtalmique	Solution à 0,3 % p/v	chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v (comme agent de conservation), acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, eau purifiée et chlorure de sodium

OCUFLOX se présente sous forme de solution ophtalmique stérile à 0,3 % p/v conditionnée dans une fiole scellée. OCUFLOX est offert en flacon compte-gouttes de plastique de 5 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

OCUFLOX ne doit pas être injectée dans l'œil.

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

L'utilisation de l'ofloxacin avec d'autres produits peut entraîner des interactions médicamenteuses. Consulter la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour connaître les interactions médicamenteuses établies ou possibles.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme dans le cas de tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement trouble après l'application de la solution, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Utiliser OCUFLOX avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de sensibilité à d'autres agents antibactériens à base de quinolones. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez quelques patients seulement. Les réactions anaphylactiques graves peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat par l'épinéphrine. L'administration d'oxygène, de stéroïdes i.v. et le dégagement des voies respiratoires, y compris l'intubation, doivent être pratiqués si l'état clinique l'exige. Le traitement par OCUFLOX doit être arrêté en cas de réaction allergique.

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

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

Appareil locomoteur

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

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

Yeux

Des cas de précipités cornéens et de perforation cornéenne ont été signalés chez des patients atteints d'une anomalie épithéliale de la cornée ou d'un ulcère cornéen préexistant pendant le traitement avec la solution ophtalmique d'ofloxacin par voie topique. Toutefois, aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Sensibilité et résistance

Prescrire OCUFLOX en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer un bienfait au patient et risque de favoriser le développement de micro-organismes résistants aux médicaments. Voir **4.1 Considérations posologiques**.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Puisqu'une petite quantité d'ofloxacin est absorbée par voie générale après l'administration topique, les effets indésirables signalés pour l'utilisation par voie générale ne sont pas à exclure.

Usage ophtalmique :

L'effet secondaire attribuable au médicament le plus souvent signalé consiste en une brûlure ou un malaise oculaire transitoire. Rougeurs des yeux, irritation, picotements, démangeaisons, photophobie, larmolements et sécheresse comptent parmi les autres effets signalés. Un cas d'étourdissements, un cas de céphalée et un cas spontané de nécrolyse épidermique toxique ont aussi été signalés.

Effets généraux :

Comme c'est le cas avec tout médicament topique pour usage ophtalmique, il existe une possibilité d'effets généraux. L'emploi d'ofloxacin par voie générale a rarement été associé à des effets secondaires graves. Des convulsions et une hypertension crânienne comptent parmi les réactions graves signalées à la suite de l'administration d'ofloxacin par voie générale. En ce qui a trait à la formulation pour la voie orale, ce sont les symptômes gastro-intestinaux, principalement les nausées et les vomissements, la douleur et les malaises, la diarrhée et l'anorexie qui ont été le plus souvent signalés, suivis par des effets sur le SNC (tels que des étourdissements et des céphalées) et des réactions dermatologiques ou des réactions d'hypersensibilité. Les autres effets signalés pour l'administration par voie générale d'ofloxacin et d'autres fluoroquinolones sont la prolongation de l'intervalle QT, l'exacerbation des symptômes de myasthénie, la tendinite et la rupture des tendons. Quelques rares cas de photophobie ont été signalés dans les études cliniques portant sur l'administration d'ofloxacin par voie générale; des cas de phototoxicité ont été signalés avec d'autres médicaments de cette classe.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation d'OCUFLOX en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles oculaires : Conjonctivite, sécheresse oculaire, œdème oculaire, douleur oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, hypersensibilité (y compris prurit oculaire et palpébral), kératite, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, œdème périorbitaire (y compris œdème de la paupière) photophobie, vision trouble.

Troubles gastro-intestinales : Nausée

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

Troubles du système nerveux : Étourdissements

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude concernant des interactions médicamenteuses spécifiques n'a été menée avec OCUFLOX.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Les activités pharmacologiques générales de l'ofloxacine ont été étudiées chez plusieurs espèces de

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

10.3 Pharmacocinétique

Humaine

Pharmacocinétique générale :

Absorption

Dans le cadre d'études de pharmacocinétique générale après la prise d'une dose par voie orale, l'ofloxacin a été rapidement absorbée dans la circulation sanguine; la concentration sérique maximale (C_{max}) augmentait avec la dose. Aucune augmentation importante de la concentration sérique maximale d'ofloxacin n'a été observée après plusieurs prises par voie orale.

Après l'administration topique d'ofloxacin à 0,3 % 4 fois par jour dans les yeux de 30 adultes normaux en santé, le plateau de concentration sérique moyen était de 0,97 ng/mL après la première dose (jour 1) et de 1,66 ng après la 41^e dose (jour 11). La concentration sérique maximale après l'administration de plusieurs doses topiques (1,9 ng/mL) était environ 2000 fois inférieure à celle observée après le traitement par une dose unique de 300 mg administrée par voie orale (4620 mg/mL). Le temps nécessaire pour atteindre 90 % du plateau de concentration sérique était de 0,9 heure après l'administration de la dose initiale le jour 1, comparativement à 0,5 heure le jour 11, ce qui indique un changement du taux d'absorption générale de la dose administrée par voie ophtalmique.

Métabolisme et élimination

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

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

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

Pharmacocinétique oculaire :

Absorption

L'administration topique d'une solution d'ofloxacin à 0,3 % 4 fois par jour dans les yeux de 30 adultes normaux en santé a donné lieu à une concentration d'ofloxacin dans les larmes allant de 1,2 à 22 mcg/g (moyenne de 9,2 mcg/g) quatre heures après la première dose, le onzième jour du traitement. La concentration moyenne dans les larmes variait de 5,7 à 31 mcg/g pendant la période allant de 5 à 40 minutes après l'instillation de la deuxième dose le 11^e jour.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

OCUFLOX contenue dans un flacon non ouvert est stérile et stable pendant 24 mois. Il doit être conservé entre 15 et 25 °C.

Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

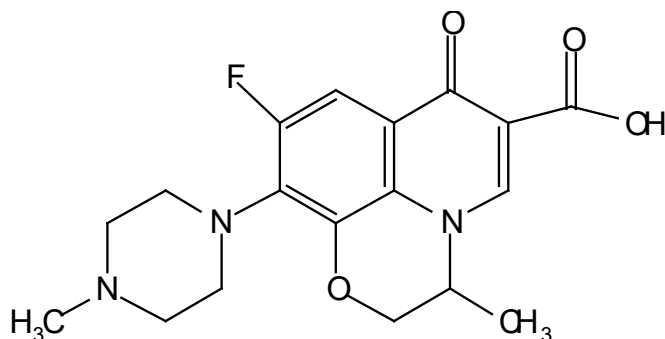
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ofloxacin (INN, USAN, BAN)

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

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

Formule développée :



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

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

15 MICROBIOLOGIE

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

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

Tableau 2 – Activité antibactérienne in vitro de l’ofloxacine face à cinq importants pathogènes oculaires dans des études menées aux É.-U.

Intervalle de concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)			
ORGANISMES (quantité)	MINIMUM	MAXIMUM	CMI ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (79) ¹	0,125	4	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (68)	0,125	16	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (68)	0,25	8	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (21)	0,125	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i> (18)	0,25	4	4

1 Le nombre d’isolats est entre parenthèses.

Étude in vitro des isolats oculaires tirés d’études cliniques japonaises : Une évaluation in vitro de l’activité (CMI) de l’ofloxacine a été menée à l’aide d’une technique de dilution en milieu liquide sur 2 678 organismes tirés des yeux infectés de patients participant à trois études cliniques tenues dans le service de consultations d’hôpitaux publics du Japon. La concentration minimale pour inhiber 90 % des souches (CMI₉₀) était de 3,13 mcg/mL ou moins pour chacune des espèces à l’essai, à l’exception de diverses variétés de *Pseudomonas* et des isolats de *Streptococcus sanguis*. Les valeurs CMI₉₀ pour les isolats oculaires sont inscrites dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Isolats oculaires d’études cliniques japonaises (valeurs CMI₉₀ de l’ofloxacine)

Espèce bactérienne	N	CMI₉₀ (mcg/mL)
<i>Acinetobacter var. anitratum</i>	44	0,39
<i>Acinetobacter var. lwoffii</i>	33	0,39
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	10	1,56
<i>Alcaligenes faecalis</i>	24	0,78
Espèces <i>Bacillus</i>	111	0,20
Espèces <i>Corynebacterium</i>	379	3,13
Espèces <i>Enterobacter</i> (3 : <i>cloacae</i> , <i>aerogenes</i> et <i>agglomerans</i>)	44	0,20
<i>Escherichia coli</i>	8	0,10
Espèces <i>Flavobacterium</i>	22	3,13
<i>Haemophilus aegyptius</i>	59	0,20
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	0,20
Espèces <i>Klebsiella</i> (3 : <i>oxytoca</i> , <i>pneumoniae</i> et <i>ozaenae</i>)	21	0,10
Espèces <i>Micrococcus</i>	73	1,56
Espèces <i>Moraxella</i>	25	0,20
<i>Propionibacterium acnes</i>	66	1,56
Espèces <i>Proteus</i> (5 : <i>y compris mirabilis</i> , <i>vulgaris</i> et <i>morganii</i>)	30	0,20
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	21	1,56

Espèce bactérienne	N	CMI ₉₀ (mcg/mL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	1,56
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	32	3,13
<i>Pseudomonas cepacia</i>	75	1,56
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	44	0,78
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	36	3,13
<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	31	0,39
<i>Pseudomonas putida</i>	29	0,78
Espèces <i>Pseudomonas</i> (6 : y compris <i>vesicularis</i> et <i>diminuta</i>)	16	50,5
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	20	0,78
<i>Serratia marcescens</i>	46	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	335	0,39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	735	0,39
<i>Streptococcus bêta-hémolytiques</i>	17	1,56
<i>Streptococcus faecalis</i> (<i>Enterococcus faecalis</i>)	14	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	101	3,13
<i>Streptococcus sanguis</i>	96	6,25
Espèces <i>Streptococcus</i> (y compris <i>pyogenes</i>)	35	3,13

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

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

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 16	Sensible
13 à 15	Moyennement sensible
≤ 12	Résistant

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

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

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Une étude sur les effets de l'ofloxacin sur la fertilité et la reproduction ainsi que sur la toxicité fœtale a été effectuée chez des rats et des lapins. Aucun effet indésirable sur la fertilité et la performance générale en matière de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles après l'administration d'ofloxacin à raison de 10 mg/kg/jour à 360 mg/kg/jour, bien avant l'accouplement et jusqu'au septième jour de gestation chez les femelles.

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

diminution du poids vif du fœtus et une augmentation de la mortalité fœtale. Des modifications mineures du squelette fœtal ont été signalées chez les rats recevant des doses de 810 mg/kg/jour.

Études ayant trait à des toxicités particulières

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

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **OCUFLOX**^{MD}

Ofloxacin

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

Pourquoi utilise-t-on OCUFLOX?

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

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

Comment OCUFLOX agit-il?

OCUFLOX perturbe la croissance et la division bactériennes. Ceci aide à arrêter l'infection.

Quels sont les ingrédients de OCUFLOX?

Ingrédient médicamenteux : Ofloxacin

Ingrédients non médicamenteux : Chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v (comme agent de conservation), acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium pour rajuster le pH, eau purifiée et chlorure de sodium.

OCUFLOX se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique à 0,3 % p/v

N'utilisez pas OCUFLOX dans les cas suivants :

- Vous avez des antécédents d'allergie à l'ofloxacin ou à d'autres ingrédients de ce médicament (voir la section intitulée **Quels sont les ingrédients de OCUFLOX?**).
- Vous avez des antécédents d'allergie à d'autres quinolones.

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

- si vous portez des lentilles cornéennes souples;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;

- si vous avez une malformation ou un dommage de la surface de l'œil.

Autres mises en garde :

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

Changement de vision :

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

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

Il n'existe actuellement aucune interaction significative connue.

Comment OCUFLOX s'administre-t-il?

- OCUFLOX contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles, retirez-les avant d'utiliser OCUFLOX. Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles.
- Pour aider à prévenir les infections et une lésion de l'œil, évitez que l'embout du compte-gouttes ne touche votre œil ou autre chose. Remettez le capuchon et fermez le flacon dès que vous avez terminé.
- Utilisez toujours OCUFLOX en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser OCUFLOX en suivant les directives à la lettre.
- Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de OCUFLOX est susceptible de provoquer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par OCUFLOX (résistance), ce qui veut dire que OCUFLOX ou d'autres médicaments qui contiennent de l'ofloxacin pourraient ne pas agir chez vous à l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Suivez ces étapes pour utiliser OCUFLOX correctement :

- Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir illustration 1)
- Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir illustration 2)
- Retournez le flacon et appuyez délicatement pour libérer une goutte dans la petite pochette de la paupière. Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez. (Voir illustration 3)



- Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. (Voir illustration 4)
- Répétez les étapes 1 à 4 dans l'autre œil si les deux yeux ont besoin d'un traitement.

Dose habituelle :

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

Surdose :

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

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

Dose omise :

Si vous omettez d'appliquer votre solution ophtalmique à l'heure prévue, appliquez-la lorsque vous vous en apercevez. Reprenez ensuite votre horaire posologique habituel recommandé par votre professionnel de la santé. N'essayez pas de rattraper le retard des doses omises en doublant la quantité à appliquer.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OCUFLOX?

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

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

- sensation de corps étranger à la surface de l'œil
- vision trouble
- sécheresse
- douleur aux yeux
- gonflement de l'œil ou de la paupière
- irritation
- démangeaison de l'œil/paupière
- sensibilité à la lumière
- rougeur
- picotement
- larmoiement
- sensation temporaire de brûlure ou d'inconfort

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

- étourdissements

- nausée
- enflure du visage

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
INCONNU			
Réaction allergique grave : une enflure de la bouche, de la gorge, de la langue ou des mains et des pieds, une difficulté à respirer, des réactions cutanées (rougeur, irritation, formation de bulles, desquamation), un évanouissement ou un effondrement			√
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée grave) : rougeur, formation de bulles et (ou) desquamation de larges régions cutanées			√

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

OCUFLOX doit être conservé entre 15 et 25 °C. Gardez le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

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

Pour en savoir plus sur OCUFLOX :

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

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision le 3 février 2022