

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **BESIVANCE**^{MC}

Suspension ophtalmique de bésifloxacine à 0,6 % p/v

Antibactérien (ophtalmique)

Commanditaire :
Bausch & Lomb Incorporated
1400 North Goodman Street
Rochester, NY 14609

Date de rédaction :
23 octobre 2009

Importé et distribué par :
Bausch & Lomb Canada Inc.
520 Applewood Crescent
Vaughan (Ontario)
L4K 4B4

Numéro de contrôle de la présentation : 123400

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS DÉFAVORABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	10
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ÉTUDES CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
MICROBIOLOGIE.....	19
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	30

Pr **BESIVANCE**^{MC}

suspension ophtalmique de bésifloxacine à 0,6 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Ophthalmique Topique	Flacon de 7,5 mL renfermant 5 mL d'une suspension ophtalmique stérile à 0,6 % p/v	Contient du poloxamère 407, du polycarbophile et du chlorure de benzalkonium. <i>Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BESIVANCE^{MC} (suspension ophtalmique de bésifloxacine) à 0,6 % p/v est indiqué chez les patients âgés d'un an et plus atteints d'une conjonctivite bactérienne causée par une souche sensible des micro-organismes suivants :

Aérobies Gram positif

Bactéries corynéformes du groupe G de la classification du Centre de contrôle et de prévention des maladies infectieuses

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus mitis

Streptococcus oralis

Streptococcus pneumoniae

Aérobies Gram négatif

Haemophilus influenzae

Personnes âgées (> 60 ans) :

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Enfants (< 1 an) :

L'innocuité et l'efficacité de **BESIVANCE**^{MC} n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins d'un an.

CONTRE-INDICATIONS

BESIVANCE^{MC} est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament, à d'autres quinolones ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

NE PAS INJECTER DANS L'ŒIL. DESTINÉ À UN USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE UNIQUEMENT.

BESIVANCE^{MC} est une suspension stérile pour usage ophtalmique topique seulement et ne doit pas être injecté sous la conjonctive ni être appliqué directement dans la chambre antérieure de l'œil. Il n'existe aucune donnée à ce jour appuyant l'utilisation de **BESIVANCE^{MC}** chez les patients présentant une lésion de la cornée concomitante.

Lentilles cornéennes :

Il faut indiquer aux patients de ne pas porter de lentilles cornéennes en présence de signes et de symptômes de conjonctivite bactérienne ou au cours d'un traitement par **BESIVANCE^{MC}**.

Croissance de micro-organismes résistants associée à une utilisation prolongée :

Comme dans le cas d'autres anti-infectieux, l'utilisation prolongée de **BESIVANCE^{MC}** peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles, y compris des champignons. Il est recommandé de cesser l'utilisation du produit en présence d'une surinfection et d'instaurer un autre traitement. Lorsque le clinicien le juge nécessaire, le patient devrait subir un examen ophtalmologique avec grossissement, par exemple au moyen d'une lampe à fente et, si nécessaire, avec coloration à la fluorescéine.

Carcinogénèse et mutagenèse

À ce jour, aucune étude n'a été menée à long terme chez les animaux pour déterminer le potentiel cancérigène de la bésifloxacin (voir **TOXICOLOGIE**).

Système immunitaire

Anaphylaxie et hypersensibilité :

La bésifloxacin n'est disponible sur le marché que pour administration ophtalmique topique. Bien qu'aucune réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité n'ait été observée avec l'administration ophtalmique topique de la bésifloxacin chez les humains, l'éventualité de telles réactions doit tout de même être prise en compte puisque aucun patient présentant une hypersensibilité connue aux fluoroquinolones n'a été inclus dans les études cliniques.

Des réactions d'hypersensibilité graves (anaphylactiques) et, dans certains cas, mortelles ont été signalées chez des patients recevant une quinolone par voie générale. Celles-ci peuvent survenir

dès la première dose. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une perte de conscience, d'un œdème de Quincke (y compris un œdème laryngé, pharyngé ou facial), d'une obstruction des voies respiratoires, d'une dyspnée, d'une urticaire et de démangeaisons.

En présence d'une réaction allergique, on doit cesser le traitement par **BESIVANCE^{MC}**, et un traitement approprié doit être administré selon le tableau clinique.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Étant donné qu'aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes, **BESIVANCE^{MC}** ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque pour le fœtus.

Au cours d'une étude sur le développement embryonnaire et fœtal de rats après administration de doses orales, la dose sans effet nocif observable (DSENO) de la bésifloxacine a été établie à 100 mg/kg/jour pour la toxicité parentale et reproductive, d'après la mortalité des rates gestantes, la diminution du poids de l'utérus, l'augmentation du nombre de cas de résorption et de perte de l'embryon après la période de nidation, la diminution du poids corporel des fœtus et le retard de l'ossification chez les fœtus à la dose maximale utilisée de 1 000 mg/kg/jour. Cette DSENO équivaut à environ 3 333 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain (une goutte ophtalmique de 50 µL dans chaque œil trois fois par jour pour un patient de 60 kg). Dans le cadre d'une étude similaire menée chez des lapins, la DSENO de la bésifloxacine pour le fœtus et la mère a été établie à 2 mg/kg/jour, d'après les avortements et grossesses prématurées, la diminution du poids de l'utérus, l'augmentation du nombre de cas de résorption et de perte du fœtus après la période de nidation et la diminution du poids corporel des fœtus (dose maximale utilisée de 20 mg/kg/jour). Cette DSENO équivaut à environ 67 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain. Au cours d'une étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez des rats, la DSENO pour la toxicité parentale, d'après la diminution du poids et l'apport alimentaire, a été de 10 mg/kg/jour (dose maximale utilisée : 100 mg/kg/jour). Ceci représente environ 333 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain. La DSENO pour la capacité reproductive des mères et le développement de leurs petits, d'après la diminution de la taille de la portée, la diminution de la survie, le retard de développement et de maturation sexuelle des petits, a été de 100 mg/kg/jour (dose maximale utilisée : 1 000 mg/kg/jour). Ceci représente environ 3 333 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain. Les facteurs d'innocuité définis en fonction de l'exposition pour le développement prénatal et postnatal des embryons ou des fœtus, calculés au moyen de la plus faible DSENO (2 mg/kg), ont été, chez les lapins, plus de 150 fois supérieurs comparativement à l'exposition chez les humains après une administration par voie oculaire.

Femmes qui allaitent :

La présence de bésifloxacine dans le lait maternel n'a pas fait l'objet d'études, mais on peut présumer que celle-ci est excrétée dans le lait maternel. Il faut user de prudence lorsque l'on administre **BESIVANCE^{MC}** à une femme qui allaite.

Enfants (< 1 an) :

L'innocuité et l'efficacité de **BESIVANCE^{MC}** n'ont pas été établies chez les enfants de moins d'un an. L'efficacité du traitement par **BESIVANCE^{MC}** contre la conjonctivite bactérienne chez les enfants d'un an et plus a été démontrée au cours d'études cliniques contrôlées (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Il n'existe aucune donnée prouvant que l'administration ophtalmique de quinolones produise un quelconque effet sur les articulations portantes, même s'il a été démontré que l'administration par voie générale de certaines quinolones à des animaux immatures causait des arthropathies.

Personnes âgées (> 60 ans) :

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES**Aperçu des réactions indésirables du médicament**

Un total de 2 377 patients ont été admis dans trois études sur l'innocuité et l'efficacité : 1 187 patients dans le groupe **BESIVANCE^{MC}**, 614 dans le groupe recevant l'excipient et 576 dans le groupe recevant le comparateur actif. **BESIVANCE^{MC}** a été administré trois fois par jour pendant cinq jours. Les patients qui ont reçu **BESIVANCE^{MC}** étaient âgés de 1 à 98 ans et présentaient des signes et symptômes cliniques de conjonctivite bactérienne.

Aucun effet indésirable grave lié à **BESIVANCE^{MC}** n'a été signalé.

Parmi les 1 187 sujets qui ont reçu **BESIVANCE^{MC}**, 75 (6,3 %) ont présenté un effet indésirable non oculaire apparu en cours de traitement.

De même, 139 sujets des 1 187 (11,7 %) qui ont reçu **BESIVANCE^{MC}** ont présenté un effet indésirable oculaire en cours de traitement.

Seulement 15 sujets des 1 187 (1,3 %) qui ont reçu **BESIVANCE^{MC}** ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable.

Les effets oculaires indésirables apparus en cours du traitement ayant été signalés le plus fréquemment dans l'œil étudié ont été la vision trouble (2,1 %), la douleur oculaire (1,9 %) et l'irritation oculaire (1,4 %).

Réactions défavorables signalés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions défavorables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions défavorables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les réactions défavorables liées au médicament et leurs taux approximatifs.

Études sur la conjonctivite bactérienne

Le tableau 1 présente les taux des effets indésirables oculaires apparus en cours de traitement par **BESIVANCE^{MC}** qui ont été le plus fréquemment signalés dans les trois études cliniques sur la conjonctivite bactérienne, sans égard à la cause.

Tableau 1 – Fréquence (%) des effets indésirables apparus en cours de traitement chez ≥ 1 % des yeux étudiés/patients recevant BESIVANCE^{MC} ou l'excipient dans les études sur la conjonctivite bactérienne, sans égard à la cause (Population : innocuité¹)		
Effets indésirables	Bésifloxacine n = 1 187 (%)	Excipient n = 614 (%)
Troubles oculaires		
Vision trouble	25 (2,1 %)	24 (3,9 %)
Irritation oculaire	17 (1,4 %)	18 (2,9 %)
Douleur oculaire	22 (1,9 %)	11 (1,8 %)
Conjonctivite	14 (1,2 %)	15 (2,4 %)
Prurit oculaire	13 (1,1 %)	10 (1,6 %)
Conjonctivite bactérienne	7 (0,6 %)	9 (1,5 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	21 (1,8 %)	11 (1,8 %)

¹ La population retenue pour l'analyse de l'innocuité a inclus les sujets des trois études sur l'innocuité et l'efficacité qui ont reçu un traitement contre la conjonctivite bactérienne, qui ont été répartis aléatoirement et qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. **BESIVANCE^{MC}** a été évalué dans les trois études, alors que l'excipient a été évalué dans seulement deux des études.

Les effets oculaires indésirables (possiblement, probablement ou assurément) liés au traitement ayant été signalés le plus fréquemment dans l'œil étudié ont été la vision trouble (1,9 %), l'irritation oculaire (1,3 %) et la douleur oculaire (1,2 %).

Réactions indésirables moins courantes dans les études cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables (possiblement, probablement ou assurément) liés au traitement signalés chez 0,1 % à 1,0 % des patients traités par **BESIVANCE^{MC}** comprenaient les troubles suivants :

Troubles oculaires : prurit oculaire, sécheresse oculaire, conjonctivite, conjonctivite bactérienne, kératite ponctuelle, œdème conjonctival, écoulement oculaire, infiltrats cornéens, coloration cornéenne, formation de croûtes sur le bord de la paupière, kérato-conjonctivite sèche, sensation d'un corps étranger dans les yeux, follicules conjonctivaux, peau sèche, trouble oculaire, douleur au point d'instillation, photophobie et perturbations de la vue.

Troubles du système nerveux : Céphalées

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude précise sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée. Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* sur le métabolisme ont démontré que le métabolisme global de la bésifloxacine est très faible. L'utilisation de la bésifloxacine par voie ophtalmique topique ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques générales, puisque l'exposition générale à la bésifloxacine administrée par voie topique est faible chez les humains (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique).

Interactions médicament-médicament

Aucune étude précise sur les interactions médicament-médicament n'a été menée.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre **BESIVANCE**^{MC} et un aliment n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction entre **BESIVANCE**^{MC} et un produit à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-analyses de laboratoire

Aucune interaction entre **BESIVANCE**^{MC} et les analyses de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

BESIVANCE^{MC} (suspension ophtalmique de bésifloxacine) à 0,6 % est administré par instillation dans l'œil ou les yeux atteint(s). **BESIVANCE**^{MC} est indiqué pour usage ophtalmique topique seulement et ne doit pas être administré ni par voie générale, ni injecté sous la conjonctive, ni appliqué directement dans la chambre antérieure de l'œil. **BESIVANCE**^{MC} NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉ.

Dose recommandée et ajustement posologique

Le schéma posologique recommandé de **BESIVANCE**^{MC} dans le traitement de la conjonctivite bactérienne chez les patients âgés d'un an et plus est d'une goutte instillée dans l'œil ou les yeux atteint(s) trois fois par jour pendant sept jours.

Dose oubliée

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, il convient d'omettre la dose oubliée et de suivre le schéma posologique habituel. Il ne faut pas doubler les doses.

Administration

Il faut indiquer aux patients de se laver les mains soigneusement avant d'utiliser **BESIVANCE**^{MC}.

Il faut également leur indiquer d'éviter de contaminer la pointe de l'applicateur par contact avec les yeux, les doigts ou d'autres sources.

Il faut informer les patients de tourner le flacon fermé à l'envers et de l'agiter une fois avant chaque utilisation. Puis, il convient de retirer le bouchon en maintenant le flacon en position retournée, de pencher la tête vers l'arrière et, avec le flacon toujours à l'envers, de presser doucement le flacon afin d'instiller une goutte dans l'œil ou les yeux à traiter.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose d'aucun renseignement sur le surdosage par **BESIVANCE^{MC}**. En cas de surdosage topique par **BESIVANCE^{MC}**, rincer l'œil ou les yeux atteint(s) avec de l'eau tiède du robinet.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La bésifloxacine est une 8-chloro fluoroquinolone qui possède un groupe N-1 cyclopropyl, et qui exerce une action contre les bactéries Gram positif et Gram négatif.

Le pouvoir antibactérien de la bésifloxacine résulte de la double inhibition de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. L'ADN gyrase est une enzyme qui est essentielle à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN chez les bactéries. La topoisomérase IV est une enzyme qui est essentielle au fractionnement de l'ADN chromosomique lors de la division cellulaire des bactéries (voir **MICROBIOLOGIE**).

Pharmacodynamie

Étant donné la faible exposition générale à la bésifloxacine, la prolongation de l'intervalle Q-T est peu probable (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique).

Pharmacocinétique

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la bésifloxacine à la suite d'une administration oculaire topique chez les humains

Tissus	Posologie/ Jour de l'étude	C _{max}	t _{1/2} (h)	ASC _(0-t)
Plasma ¹	0,6 % – 3 f.p.j. Jour 1	0,37 ± 0,27 ng/mL	4,3 ± 2,2	ASC ₍₀₋₆₎ 1,45 ± 0,87 ng*h/mL
	0,6 % – 3 f.p.j. Jour 6 ²	0,43 ± 0,30 ng/mL	6,8 ± 2,1	ASC ₍₀₋₆₎ 1,95 ± 1,31 ng*h/mL ASC ₍₀₋₁₂₎ 3,21 ± 2,50 ng*h/mL

Tissus	Posologie/ Jour de l'étude	C _{max}	t _{1/2} (h)	ASC _(0-t)
Larmes ³	0,6 % – Dose unique Jour 1	610 ± 540 µg/g	3.4	ASC ₍₀₋₂₄₎ 1 232 µg*h/g

¹ Les données proviennent de sujets humains ayant reçu un diagnostic clinique de conjonctivite bactérienne bilatérale.

² Les sujets ont reçu trois doses par jour pendant cinq jours et une dose unique le jour 6 (16 doses au total).

³ Les données proviennent de volontaires humains en santé; les valeurs représentent les données provenant de l'analyse de l'ensemble de la population.

Absorption : Les concentrations plasmatiques de la bésifloxacin ont été mesurées chez des patients adultes soupçonnés d'être atteints d'une conjonctivite bactérienne qui ont reçu **BESIVANCE**^{MC} dans les deux yeux trois fois par jour (16 doses au total). Les concentrations plasmatiques de la bésifloxacin ont grandement varié d'un sujet à l'autre entre la première et la dernière dose, et les concentrations plasmatiques maximales de la bésifloxacin ont été inférieures à 1,3 ng/mL.

Distribution : Les concentrations de la bésifloxacin dans le liquide lacrymal ont été mesurées chez des sujets adultes en santé qui ont reçu une seule goutte de **BESIVANCE**^{MC}. La concentration moyenne de la bésifloxacin dans les échantillons recueillis 24 heures après l'administration d'une dose unique a été de 1,6 µg/g. Dans les études *in vitro*, la bésifloxacin s'est liée dans une proportion d'environ 39 à 44 % aux protéines plasmatiques chez l'humain et s'est distribuée de façon presque égale entre le plasma et les composantes cellulaires du sang chez l'humain.

Métabolisme : Les résultats d'études *in vitro* sur des hépatocytes humains et d'études *in vivo* non cliniques démontrent que la bésifloxacin est stable sur le plan métabolique, avec peu ou pas d'interconversion chirale avec l'énantiomère (-). À la suite d'une incubation *in vitro* d'hépatocytes provenant de multiples espèces, on a observé un total de huit métabolites. La quantité relative de chacun des métabolites était cependant faible, et le métabolisme, dans son ensemble, a été très modeste.

Excrétion : À la suite d'administrations oculaires topiques répétées à des humains, la bésifloxacin a été éliminée de la circulation générale avec une demi-vie apparente de 6,8 heures. L'excrétion de la bésifloxacin chez les humains n'a pas encore fait l'objet d'étude. Les résultats des études sur l'excrétion réalisées chez les animaux sont résumés dans la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**.

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique de la bésifloxacin n'a pas été étudiée spécifiquement chez certaines populations spéciales (p. ex., enfants, personnes âgées, sexe, race, polymorphisme génétique) ou en présence de certains états pathologiques (p. ex., insuffisance hépatique ou rénale).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à une température comprise entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). Protéger de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation concernant **BESIVANCE**^{MC}.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BESIVANCE^{MC} (suspension ophtalmique de bésifloxacin) à 0,6 % contient les ingrédients suivants :

Ingrédient actif : bésifloxacin à 0,6 % (6 mg/mL)

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium (0,01 %)

Ingrédients inactifs : polycarbophile, mannitol, poloxamère 407, chlorure de sodium, édétate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

BESIVANCE^{MC} est une suspension ophtalmique stérile présentée dans un flacon de polyéthylène de basse densité blanc avec un compte-gouttes et un bouchon de polypropylène de couleur brun clair. Un manchon rétractable sur le bouchon et le col du flacon sert d'indicateur d'effraction.

5 mL en flacon de 7,5 mL

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

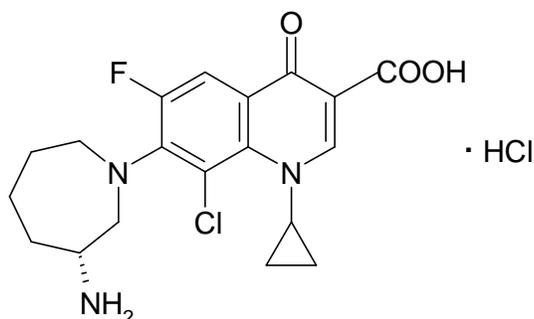
Dénomination commune : chlorhydrate de bésifloxacine

Nom chimique : Monochlorhydrate de l'acide 7-[(3R)-3-aminohexahydro-1H-azépine-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6 fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléine-carboxylique

Formule moléculaire : $C_{19}H_{21}ClFN_3O_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 430,30 (sous forme de chlorhydrate) et 393,84 (sous forme de base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de bésifloxacine est une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre. Chaque mL de **BESIVANCE^{MC}** contient une base de bésifloxacine de 6 mg, dérivée de 6,63 mg de chlorhydrate de bésifloxacine.

STÉRILE

Chaque mL contient les ingrédients suivants :

Ingrédient actif : bésifloxacine à 0,6 % (6 mg/mL)

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium (0,01 %)

Ingrédients inactifs : polycarbophile, mannitol, poloxamère 407, chlorure de sodium, édétate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

BESIVANCE^{MC} est une suspension isotonique ayant une osmolalité d'environ 290 mOsm/kg.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique et protocole de l'étude

Les caractéristiques démographiques des patients ainsi que le protocole de base des trois études sur l'innocuité et l'efficacité de **BESIVANCE^{MC}** dans le traitement de la conjonctivite bactérienne sont résumés au tableau 3. Un total de 2 377 patients ont été admis dans les trois études sur l'innocuité et l'efficacité : 1 187 patients ont reçu **BESIVANCE^{MC}**, 614 patients ont reçu l'excipient et 576 ont reçu le comparateur actif. Le schéma posologique a été identique pour tous les patients : une dose trois fois par jour (3 f.p.j.) pendant cinq jours. Il y a eu une visite de suivi au jour 8 (+1). Dans l'ensemble, les trois groupes ont présenté des caractéristiques semblables et des taux de conjonctivite bactérienne confirmée par culture similaires.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études cliniques sur la conjonctivite bactérienne

Numéro de l'étude	Protocole de l'étude	Paramètres d'efficacité	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets en ITM de l'étude ¹ (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F) (%)
BL-433 É.-U.	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu en groupes parallèles et contrôlée par placebo (excipient)	Résolution clinique et éradication microbienne au sein de la population en ITM ¹ Jour 5 ± 1 jour	Suspension de bésifloxaciné à 0,6 % par voie oculaire topique (5 jours, 3 f.p.j.) ² <u>par rapport à</u> un excipient par voie oculaire topique (5 jours, 3 f.p.j.)	198	22,2 (1-98)	37,9/62,1
				191	24,4 (1-87)	40,8/59,2
Autres						
BL-373 É.-U.	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu en groupes parallèles et contrôlée par placebo (excipient)	Résolution clinique et éradication microbienne au sein de la population en intention de traiter ³ Jour 4 ± 1 jour	Suspension de bésifloxaciné à 0,6 % par voie oculaire topique (5 jours, 3 f.p.j.) <u>par rapport à</u> un excipient par voie oculaire topique (5 jours, 3 f.p.j.)	60	28,7 (1-89)	41,7/58,3
				58	34,7 (1-81)	46,6/53,4
BL-434 É.-U. Asie	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par comparateur actif	Résolution clinique et éradication microbienne au sein de la population en ITM ¹ Jour 5 ± 1 jour	Suspension de bésifloxaciné à 0,6 % par voie oculaire topique (5 jours, 3 f.p.j.) <u>par rapport à</u> une solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxaciné à 0,5 % par voie oculaire topique (5 jours, 3 f.p.j.)	255	31,2 (1-92)	43,5/56,5
				278	38,7 (0 ⁴ -100)	49,3/50,7

¹ La population en intention de traiter modifiée (ITM) comprenait les sujets répartis aléatoirement pour recevoir un traitement, qui ont reçu au moins une goutte du médicament à l'étude, et dont les cultures initiales dans au moins un œil indiquaient un nombre de bactéries égal ou supérieur à la valeur seuil pour toute espèce oculaire acceptée.

² 3 f.p.j. = trois fois par jour.

³ La population en intention de traiter de l'étude 373 a été comparable aux populations en intention de traiter modifiée (ITM) des études 433 et 434.

⁴ Le sujet avait 11 mois.

Résultats des études

Le tableau 4 montre l'ensemble des résultats d'efficacité clinique à la visite 2 relatifs au médicament, pour les paramètres principaux d'efficacité clinique et microbienne définis par le commanditaire, chez la population en intention de traiter modifiée (ITM), c'est-à-dire les patients dont les cultures initiales dans au moins un œil indiquaient un nombre de bactéries égal ou supérieur à la valeur seuil pour toute espèce oculaire acceptée.

Tableau 4 : Résultats des études d'innocuité et d'efficacité chez les patients atteints d'une conjonctivite bactérienne à la visite 2¹ (population en ITM)

Résultat ²	BL-433		BL-373		BL-434	
	Bésifloxacine (n = 198) n (%)	Excipient (n = 191) n (%)	Bésifloxacine (n = 60) n (%)	Excipient (n = 58) n (%)	Bésifloxacine (n = 255) n (%)	Comparateur (n = 278) n (%)
Résolution clinique (%)³	90 (45,5)	63 (33,0)	20 (33,3)	10 (17,2)	149 (58,4)	165 (59,4)
valeur p ⁵ IC de 95 % ⁶	0,0084 / 0,0129 2,73 % / 22,21 %		0,0691 / 0,0574 0,21 % / 31,97 %		0,6838 / 0,8603 -9,30 % / 7,46 %	
Éradication microbienne (%)⁴	181 (91,4)	114 (59,7)	54 (90,0)	27 (46,6)	241 (94,5)	250 (89,9)
valeur p ⁵ IC de 95 % ⁶	<0,0001 / <0,0001 23,19 % / 40,26 %		<0,0001 / <0,0001 26,53 % / 60,37 %		0,0183 / 0,0544 -0,01 % / 9,17 %	

¹ Visite 2 : Jour 4 ± 1 jour dans l'étude 373 et jour 5 ± 1 jour dans les études 433 et 434.

² Les cas de sujets perdus de vue ou ayant abandonné l'étude ont été considérés comme des échecs.

³ La résolution clinique a été définie comme l'absence d'écoulement oculaire et d'hyperhémie conjonctivale bulbaire.

⁴ L'éradication microbienne a été définie comme l'absence de toute espèce bactérienne oculaire acceptée, présente au départ à des concentrations égales ou supérieures aux valeurs seuils.

⁵ Les valeurs p ont été calculées au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié par centre et du test exact de chi carré de Pearson, respectivement.

⁶ IC de 95 % = Intervalle de confiance de 95 %

Le tableau 5 présente les résultats à la visite 2 de l'éradication microbienne des agents pathogènes responsables de conjonctivite les plus courants chez les sujets (conformes au protocole) dans le cadres des études cliniques.

Tableau 5 : Résultats de l'éradication microbienne¹ avec la bésifloxacine à la visite 2² dans le cadre des études sur l'innocuité et l'efficacité (sujets conformes au protocole³)

Micro-organisme	Étude 433	Étude 373	Étude 434	Résultat global
Bactéries corynéformes du groupe G du CDC	6/6 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)	10/10 (100,0 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>	37/41 (90,2 %)	15/17 (88,2 %)	45/45 (100,0 %)	97/103 (94,2 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18/19 (94,7 %)	6/8 (75,0 %)	31/33 (93,9 %)	55/60 (91,7 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13/13 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)	18/19 (94,7 %)	34/35 (97,1 %)
<i>Streptococcus mitis</i>	3/5 (60,0 %)	1/1 (100,0 %)	2/2 (100,0 %)	6/8 (75,0 %) ⁴
<i>Streptococcus oralis</i>	2/2 (100,0 %)	2/2 (100,0 %)	4/4 (100,0 %)	8/8 (100,0 %)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	52/58 (89,7 %)	15/16 (93,8 %)	35/35 (100,0 %)	102/109 (93,6 %)
---------------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	---------------------

¹ L'éradication microbienne et l'issue clinique ne sont pas toujours corrélés dans les études sur des anti-infectieux.

² Visite 2 : Jour 4 ± 1 jour dans l'étude 373 et jour 5 ± 1 jour dans les études 433 et 434.

³ Les sujets conformes au protocole comprenaient les participants répartis aléatoirement pour recevoir un traitement, qui ont reçu au moins une goutte du médicament à l'étude, dont les cultures initiales indiquaient la présence dans au moins un œil d'un nombre de bactéries égal ou supérieur à la valeur seuil pour toute espèce oculaire acceptée, et qui ont terminé l'étude sans avoir dérogé de façon majeure au protocole.

⁴ Le taux d'éradication microbienne a été de 8/8 (100,0 %) à la visite 3 (jour 8 + 1 jour).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

Innocuité pharmacologique

Des études d'innocuité pharmacologique évaluant les effets de la bésifloxaciné sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire ainsi que sur la fonction rénale ont été menées. La DSENO pour la prolongation de l'intervalle Q-T à l'électrocardiogramme chez les chiens avec l'administration d'une dose unique par voie orale a été de 10 mg/kg. Des tests cardiovasculaires *in vitro* ont démontré qu'une quantité de 10⁻⁵ mol de bésifloxaciné (environ 4 µg/mL) a été nécessaire pour induire une inhibition *in vitro* minime du courant HERG. L'administration d'une dose orale unique de bésifloxaciné, jusqu'à 1 000 mg/kg, aux rats n'a provoqué aucune anomalie en ce qui concerne les paramètres respiratoires. De légers effets antidiurétiques et kaliurétiques ont été observés avec des doses orales uniques supérieures à 100 mg/kg chez les rats. Dans le cadre du programme d'innocuité pharmacologique, les effets ont été constatés à des doses au moins 300 fois supérieures à la dose quotidienne prévue chez les humains (30 µg/kg).

Pharmacocinétique

Études *in vitro*

La liaison de la bésifloxaciné radiomarquée aux protéines plasmatiques et leur distribution dans les globules rouges ont été évaluées *in vitro* dans le sang de rats et d'humains. La liaison de la bésifloxaciné aux protéines plasmatiques a été indépendante des concentrations de la bésifloxaciné dans le plasma des rats et des humains. Le taux de liaison chez les rats et les humains a été estimé respectivement à 30-33 % et à 39-44 %. La distribution relative de la bésifloxaciné dans les globules rouges a été de 48-49 % chez les rats et de 48-51 % chez les humains.

Chez toutes les espèces évaluées, la bésifloxaciné a été stable du point de vue métabolique; seuls les hépatocytes de chiens ont montré une diminution mesurable de 16 % des concentrations de la bésifloxaciné(+) après deux heures d'incubation. Tous les métabolites observés dans les hépatocytes humains incubés ont également été retrouvés dans les cellules incubées des souris, rats, lapins et/ou chiens, ce qui indique qu'il n'y a pas de métabolite associé uniquement aux humains.

Études in vivo

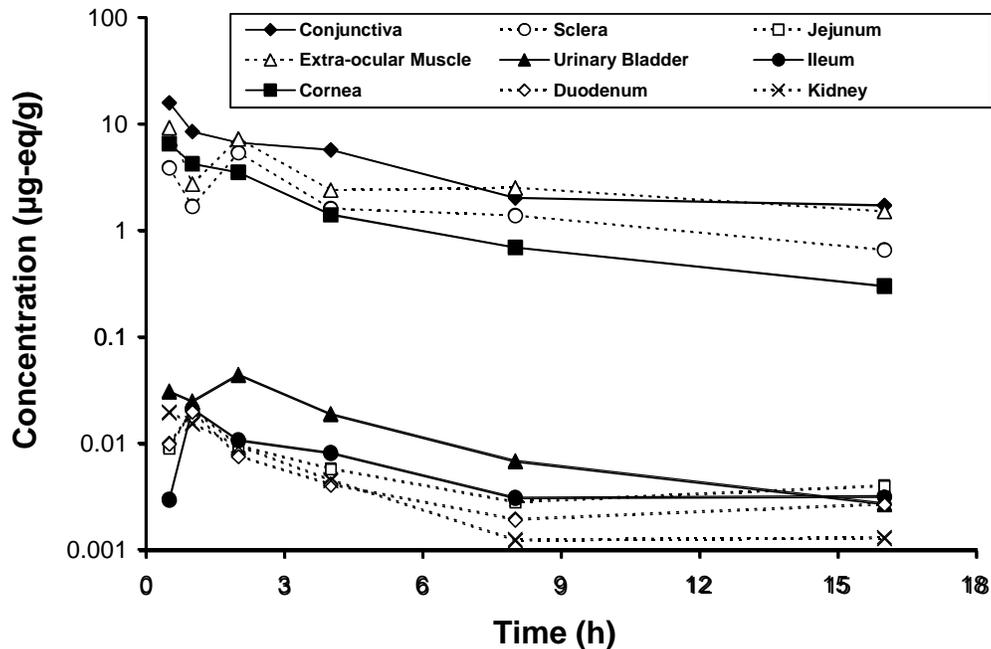
Absorption :

La pharmacocinétique générale de la bésifloxaciné dans le plasma a été évaluée chez les rats après l'administration d'une dose orale unique de 20, de 100 et de 1 000 mg/kg. La bésifloxaciné a été rapidement absorbée après l'administration d'une dose orale unique. Les concentrations plasmatiques maximales, d'environ 1 700, 6 700 et 21 000 ng/mL, respectivement, ont été constatées dans les deux heures suivant l'administration de la dose. L'exposition générale à la bésifloxaciné, selon les estimations de la C_{max} et de l'ASC, a été proportionnelle à la dose avec les doses de 20 mg/kg et de 100 mg/kg. L'augmentation associée à la dose de 1 000 mg/kg a été moins proportionnelle.

Distribution :

À la suite d'une instillation unique d'une suspension ophtalmique de bésifloxaciné marquée au carbone 14 (^{14}C) à des lapins pigmentés, la radioactivité a été rapidement absorbée et détectée dans toutes les structures oculaires des yeux traités, et ce, à tous les points dans le temps et jusqu'à 16 heures après l'instillation. Les concentrations maximales dans la plupart des tissus oculaires ont été observées après 0,5 à 2 heures. La plus grande quantité moyenne de radioactivité a été observée dans la conjonctive bulbaire et la conjonctive palpébrale ($C_{max} = 15,9 \mu\text{g-Eq/g}$), suivies des muscles extraoculaires ($C_{max} = 9,29 \mu\text{g-Eq/g}$), de la cornée ($C_{max} = 6,57 \mu\text{g-Eq/g}$) et de la sclérotique ($C_{max} = 3,89 \mu\text{g-Eq/g}$). Des taux mesurables de radioactivité ont été détectés dans tous les tissus non oculaires recueillis, la plus forte concentration de radioactivité ayant été observée dans la vessie ($C_{max} = 0,044 \mu\text{g-Eq/g}$), suivie de l'iléon ($C_{max} = 0,021 \mu\text{g-Eq/g}$), du jéjunum ($C_{max} = 0,021 \mu\text{g-Eq/g}$), du duodénum ($C_{max} = 0,020 \mu\text{g-Eq/g}$) et des reins ($C_{max} = 0,020 \mu\text{g-Eq/g}$). Les profils de concentration en fonction du temps dans les différents tissus sont présentés à la figure 1.

Figure 1 Concentrations de radioactivité totale dans les tissus mesurées à la suite d'une administration oculaire topique de bésifloxacine marquée au ¹⁴C à des lapins pigmentés



À la suite de l'administration topique répétée de bésifloxacine (2 f.p.j. et 3 f.p.j. pendant 4 jours) à des lapins pigmentés, on a observé que l'exposition oculaire et générale à la bésifloxacine étaient similaires après la dernière dose quotidienne au jour 1 et au jour 4. Bien que l'administration répétée (4 f.p.j.) de bésifloxacine marquée au ¹⁴C ait été associée à une faible exposition générale ($C_{max} < 0,025 \mu\text{g/g}$ dans tous les organes non excréteurs), l'exposition dans la plupart des tissus a été supérieure à celle observée avec une administration unique.

Les effets de l'excipient DuraSite sur la pénétration de la bésifloxacine dans la cornée ont été évalués à la suite d'une instillation unique de bésifloxacine à 0,6 % à des lapins, avec ou sans l'excipient DuraSite. À l'intérieur d'intervalles de temps prédéterminés de 0,25 heure à 4 heures après la dose, des échantillons de cornée ont été recueillis pour mesurer les concentrations de la bésifloxacine. Les concentrations cornéennes de la bésifloxacine administrée avec l'excipient DuraSite ont été supérieures à celles associées à la préparation sans DuraSite. L'exposition à la bésifloxacine a été 3,7 fois plus élevée (selon l'ASC) et 8,4 fois plus élevée (selon la C_{max}) dans le groupe recevant l'excipient DuraSite.

Métabolisme :

Le métabolisme *in vivo* de la bésifloxacine a été évalué à la suite de l'administration à des rats d'une dose orale de 40 mg (11,1 MBq)/kg de bésifloxacine marquée au ¹⁴C. Dans tous les échantillons de plasma, d'urine et de selles, la bésifloxacine inchangée a représenté la majorité de la radioactivité. Dans les échantillons de plasma, trois métabolites ont été observés; chacun d'eux comptait pour < 10 % de la radioactivité totale. Dans l'urine, un seul métabolite a été observé; il représentait < 6 % de la radioactivité totale dans chaque échantillon. Dans les selles, un seul métabolite a été observé; il représentait < 3 % de la radioactivité totale dans chaque échantillon.

Excrétion :

Les résultats des études de pharmacocinétique oculaire et générale laissent croire que la bésifloxacine est excrétée par de multiples voies d'élimination. À la suite d'une administration orale de bésifloxacine marquée au ^{14}C à des rats, 96 % de la dose radioactive a été recueillie dans les 120 heures suivantes, et plus de 80 % de la dose a été excrétée dans les 24 heures suivantes. Environ 73 % de la dose administrée a été recueillie dans les selles, et 23 % de la dose dans les urines. À la suite d'une administration oculaire topique unique ou répétée de bésifloxacine marquée au ^{14}C , les concentrations de radioactivité les plus élevées dans les tissus non oculaires ont été observées dans les organes excréteurs, y compris le tractus gastro-intestinal, les reins et la vessie, ce qui concorde avec l'excrétion par des voies multiples suivant une administration oculaire.

MICROBIOLOGIE

La bésifloxacine est un antibactérien synthétique de la famille des fluoroquinolones qui agit *in vitro* contre un large éventail d'agents pathogènes Gram positif et Gram négatif.

Mode d'action

Le pouvoir antibactérien de la bésifloxacine est dû à la double inhibition de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV dans les bactéries. L'ADN gyrase est une enzyme qui est essentielle à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN chez les bactéries. La topoisomérase IV est une enzyme qui est essentielle au fractionnement de l'ADN chromosomique lors de la division cellulaire des bactéries.

La bésifloxacine est bactéricide; sa concentration bactéricide minimale (CBM) est en général à une dilution près de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la bésifloxacine, est différent de celui des aminoglycosides, des macrolides et des β -lactamines. Par conséquent, la bésifloxacine peut être active contre des agents pathogènes résistants à ces antibiotiques, et inversement, ces derniers peuvent être actifs contre des agents pathogènes résistants à la bésifloxacine.

Développement de résistance

La résistance *in vitro* à la bésifloxacine se développe par des mutations en plusieurs étapes. Elle survient à une fréquence générale de $< 3,3 \times 10^{-10}$ pour *Staphylococcus aureus* et de $< 7 \times 10^{-10}$ pour *Streptococcus pneumoniae*.

Résistance croisée

Les études *in vitro* ont démontré une résistance croisée entre la bésifloxacine et certaines fluoroquinolones.

Spectre d'action

Il a été démontré que la bésifloxacine était active contre la plupart des isolats des micro-organismes suivants (voir **tableau 6**) dans un environnement *in vitro* et lorsque celle-ci était utilisée comme traitement des infections conjonctivales dans les études cliniques (tel qu'il est indiqué à la section **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Tableau 6 : Action *in vitro* de la bésifloxacine sur les micro-organismes pour lesquels l'efficacité clinique de la bésifloxacine a été démontrée par des études cliniques¹

Agent pathogène	N	Plage de CMI µg/mL	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
Aérobies Gram positif				
Bactéries corynéformes du groupe G du CDC	29	0,008-2	0,015	0,125
<i>Staphylococcus aureus</i>	190	0,008-8	0,03	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	111	0,03-4	0,06	0,5
<i>Streptococcus mitis</i>	20	0,06-0,25	0,125	0,125
<i>Streptococcus oralis</i>	18	0,015-0,25	0,125	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	302	0,03-0,25	0,06	0,125
Aérobies Gram négatif				
<i>Haemophilus influenzae</i>	344	0,008-0,5	0,03	0,06

¹ Les CMI de la bésifloxacine présentées dans ce tableau proviennent des analyses des isolats initiaux (visite 1) pour chacune des espèces évaluées lors des études cliniques sur la bésifloxacine, peu importe le groupe de traitement.

Les données *in vitro* suivantes (voir le **tableau 7**) sont également disponibles, mais leur pertinence clinique dans le domaine des infections ophtalmiques reste inconnue. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'innocuité et l'efficacité de **BESIVANCE^{MC}** dans le traitement des infections ophtalmiques dues à ces micro-organismes. La sensibilité des micro-organismes énumérés ci-dessous a été déterminée en fonction d'une valeur seuil de 2 µg/mL, soit la valeur seuil utilisée avec les autres fluoroquinolones indiquées contre la conjonctivite bactérienne, mais administrées par voie générale. Cependant, la corrélation entre les valeurs seuils *in vitro* pour le traitement par voie générale et l'efficacité du traitement ophtalmique n'a pas été établie. La liste des micro-organismes (**tableau 7**) est fournie à titre indicatif seulement dans l'évaluation du traitement potentiel contre les infections conjonctivales.

Tableau 7 : Action *in vitro* de la bésifloxacine contre des isolats cliniques pour lesquels l'efficacité clinique de la bésifloxacine n'a pas encore été évaluée

Agent pathogène	N	Plage de CMI µg/mL	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
Aérobies Gram positif				
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	101	0,015 -4	0,5	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	50	0,015 - 2	0,25	1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	15	0,015-2	0,06	0,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	101	0,015-0,25	0,06	0,12
<i>Staphylococcus warneri</i>	50	0,015 - 2	0,06	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100	0,03-0,12	0,06	0,06
Streptocoques des groupes C, F et G	50	0,015-0,25	0,03	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	101	0,03-0,06	0,03	0,06
Streptocoques du groupe viridans	156	0,015-2	0,06	0,12
Aérobies Gram négatif				

<i>Citrobacter koseri</i>	100	0,03 – >8	0,06	0,25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	50	0,06 – 8	0,12	1
<i>Legionella pneumophila</i>	50	0,015–0,06	0,03	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	101	0,015–0,12	0,03	0,03
<i>Neisseria gonorrhoeæ</i>	103	0,004 – 2	0,015	0,015
Anaérobie Gram positif				
<i>Clostridium perfringens</i>	21	0,12–0,25	0,25	0,25
<i>Propionibacterium acnes</i>	21	0,12–0,25	0,25	0,25
Anaérobie Gram négatif				
<i>Bacteroides fragilis</i>	20	0,25 – 2	0,5	1
<i>Espèces de Fusobacterium</i>	21	0,12–8	0,25	1

Tests de sensibilité : Il n'existe actuellement aucune norme approuvée par le CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) concernant les analyses *in vitro* de sensibilité d'isolats conjonctivaux relatives aux antibiotiques topiques, y compris la bésifloxacine. Les tests normalisés de sensibilité générale peuvent ne pas convenir pour prédire l'efficacité clinique d'un traitement contre la conjonctivite.

TOXICOLOGIE

Les résumés tabulaires des études de toxicologie clés figurent dans les tableaux 8 à 12.

Comme c'est le cas avec les autres excipients, la suspension ophtalmique de bésifloxaciné contient du poloxamère 407 (0,1 %), un produit utilisé dans les solutions ophtalmiques comme surfactant non ionique, ainsi que du chlorure de benzalkonium (0,01 %), un agent de conservation souvent utilisé dans les produits ophtalmiques.

Des études sur la toxicité oculaire du poloxamère 407 menées chez des lapins ont démontré que l'application de poloxamère 407 à des concentrations variant de 15 % à 20 %, sur la cornée, dans la chambre antérieure et dans le corps vitré, n'a entraîné aucune réaction défavorable. On a cependant noté des effets rétiens significatifs lorsque l'on a remplacé entièrement le corps vitré par du poloxamère 407 à 20 %. Cela laisse donc croire que l'administration du poloxamère 407 par voie topique est sûre, mais que le remplacement du corps vitré par celui-ci à la suite d'une vitrectomie totale ne l'est pas. Bien que le chlorure de benzalkonium ait démontré un potentiel cytotoxique dans certains systèmes *in vitro*, aucun effet indésirable oculaire n'a été observé chez les humains ou les espèces animales à la suite de l'administration d'une préparation de bésifloxaciné renfermant 0,01 % de chlorure de benzalkonium.

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme visant à déterminer le potentiel cancérogène de la bésifloxaciné n'a été menée chez les animaux à ce jour.

Tableau 8. Toxicité avec doses orales répétées

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Étude sur la toxicité et la toxicocinétique d'une dose unique/de doses répétées administrées par injection intraveineuse ou de gavage oral pendant 7 jours	Rat (Sprague-Dawley) Voie i.v. : 1 à 2 par sexe Dose orale unique : 1 par sexe Dose orale pendant 7 jours : 5 par sexe	Voie i.v. puis orale Dose unique, puis répétée jusqu'à 7 jours (voie orale)	5 à 400 mg/kg par voie i.v., puis 40 à 2 000 mg/kg/jour par voie orale	Voie i.v. : décès avec les doses de 200 et de 400 mg/kg attribués à une injection de grand volume Voie orale : DSENO = 100 mg/kg 2 f.p.j. (C _{max} moyenne avec la dose DSENO = 3 430 ng/mL) Voie orale : perte de poids corporel; diminution du gain de poids; diminution de la consommation d'aliments; diminution de la proportion de cellules lymphoïdes et augmentation de la proportion de cellules granulocytaires dans la moelle osseuse; déplétion de la moelle osseuse dans le fémur et l'humérus;

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
				<p>augmentation de la C_{max} et de l'ASC tant chez les mâles que chez les femelles avec l'augmentation de la dose, sans différence marquée entre le jour 1 et le jour 7</p> <p>Marge de sécurité = 8 575 fois si l'on compare la C_{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes observées chez l'humain¹</p>
Étude toxicocinétique de détermination de la dose au moyen de doses croissantes	<p>Chien (Beagle)</p> <p>4 jours : 2 par sexe</p> <p>14 jours : 1 par sexe</p>	<p>Voie i.v. puis orale</p> <p>4 jours (doses croissantes), puis jusqu'à 14 jours</p>	<p>5 à 50 mg/kg/jour i.v. pendant 4 jours (doses croissantes) puis période sans médicament de 3 jours, ensuite 1 à 1 000 mg/kg/jour par voie orale pendant 4 jours (doses croissantes), puis période sans médicament de 3 jours, puis 100 mg/kg/jour pendant 14 jours</p>	<p>Dose orale maximale tolérée : 1 000 mg/kg/jour</p> <p>Aucune DSENO</p> <p>Voie i.v./orale : diminution de l'activité; vomissements; selles molles; décoloration de la peau; tremblements.</p> <p>Voie orale seulement : salivation accrue; larmolement; polypnée; respiration lente; augmentation de la densité relative de l'urine et des concentrations urinaires de protéines, de glucose et de bilirubine; sang occulte</p>
Étude de toxicité sur le gavage oral d'une durée de 28 jours	<p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>10 par sexe (groupe témoin)</p> <p>19 par sexe (groupes recevant la bésifloxacine, y compris les animaux des groupes satellites)</p>	<p>Voie orale</p> <p>4 semaines</p>	<p>10, 100 et 500 mg/kg/jour</p>	<p>DSENO : 500 mg/kg/jour (C_{max} moyenne avec la DSENO = 10 670 ng/mL)</p> <p>Diminution du pH urinaire et augmentation des protéines urinaires chez les mâles; diminution du poids absolu et relatif des cœurs des mâles; T_{max} entre 0,5 et 1 heure, C_{max} et ASC proportionnelles à la dose pour les groupes de 100 et de 500 mg/kg, et plus élevées avec la dose de 10 mg/kg (toutes proportions gardées), et pas de différence marquée entre les deux sexes</p> <p>Marge de sécurité = 26 675 fois si l'on compare la C_{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes observées chez l'humain¹</p>

Type d'étude	Espèce/souche/sexes/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Étude de toxicité sur le gavage oral d'une durée de 28 jours suivi d'une période de récupération de 2 semaines	Chien (Beagle) 6 par sexe par groupe	Voie orale 4 semaines	0,5, 5 et 50 mg/kg/jour	DSENO : 5 mg/kg/jour (C _{max} moyenne avec la DSENO = 1 145 ng/mL) Vomissements; salivation accrue; œdème transitoire du visage; dilatation transitoire des pupilles; T _{max} entre 0,5 et 1 heure; proportionnalité des doses, pas d'accumulation ou de différence entre les sexes pour ce qui est de l'ASC plasmatique Marge de sécurité = 2 863 fois si l'on compare la C _{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes observées chez l'humain ¹

¹Exposition générale après une instillation oculaire topique chez les humains = C_{max} : 0,4 ng/mL

Tableau 9. Toxicité oculaire de doses répétées

Type d'étude	Espèce/souche/sexes/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Tolérance oculaire	Lapin (fauve de Bourgogne) 5 par sexe par groupe	Oculaire (topique) 4 semaines (+ période de normalisation de 1 semaine)	Bésifloxacine à 0,6 % 4 f.p.j.	Aucun résultat digne de mention attribuable à l'ingrédient actif; quelques effets mineurs (évanthème conjonctival et chémosis tardifs) attribuables à la viscosité de la préparation. La concentration plasmatique moyenne (M et F) observée 30 minutes après la 3 ^e instillation a été d'environ 1,22 ng/mL le jour 1 et d'environ 3,87 ng/mL le jour 28. Marge de sécurité = 9,7 fois si l'on compare la C _{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes observées chez l'humain ^a
Tolérance oculaire	Chien (Beagle) 3 par sexe par groupe	Oculaire (topique) 4 semaines	Bésifloxacine à 0,6 % 4 f.p.j.	Aucun résultat digne de mention Le jour 0, la C _{max} moyenne chez les femelles a été de

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
				6,7 ng/mL. À la semaine 4, la C _{max} moyenne chez les mâles et les femelles a été de 12,2 ng/mL et de 10,1 ng/mL, respectivement Marge de sécurité = 28 fois si l'on compare la C _{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes observées chez l'humain ^a

^a Exposition générale après une instillation oculaire topique chez les humains = C_{max} : 0,4 ng/mL

Tableau 10. Tolérance locale

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Étude de photo-irritation	Souris (BALB/c) 6 femelles par dose	Voie orale Dose unique (+ suivi de 48 heures)	100, 200, 400 et 800 mg/kg (+ UVA)	Érythème et œdème des oreilles à des doses ≥ 100 mg/kg.
Étude de photo-irritation	Cobayes (Hartley) 6 femelles par dose	Topique Application unique pendant 30 minutes + suivi de 72 heures	Bésifloxacine à 0,3 % et à 1 % (+ UV)	Aucun résultat digne de mention
Étude de photosensibilisation	Cobayes (Dunkin Hartley) 40 M	Topique 2 semaines (sensibilisation) puis, dose unique (test de provocation)	Bésifloxacine à 0,6 % 4 f.p.j. (sensibilisation); Dose unique (test de provocation) + UVA/B	Aucun résultat digne de mention (aucun potentiel photoallergène, allergène, photo-irritant ou irritant).

F = femelle; M = mâle

Tableau 11. Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce	Rats (Sprague-Dawley) 25 par sexe par dose	28 jours avant l'accouplement jusqu'à l'euthanasie (M), et 14 jours avant l'accouplement jusqu'au JG7 (F)	20, 100 et 500 mg/kg	Salivation accrue, matières rouges ou brunes autour de la bouche ou du nez, selles molles et/ou respiration anormale, diminution du poids (M) à dose élevée DSENO (toxicité chez l'adulte) : 100 mg/kg DSENO (toxicité sur la reproduction) : 500 mg/kg

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/ nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Étude de détermination de la dose ayant des effets sur le développement embryonnaire et fœtal	Rats (Sprague-Dawley) 5 femelles par dose	Voie orale Du JG6 au JG17	30, 100, 300 et 1 000 mg/kg	Salivation accrue, diminution du poids et de la consommation d'aliments, diminution du poids de l'utérus gravide à dose élevée
Étude de détermination de la dose ayant des effets sur le développement embryonnaire et fœtal	Lapin (NZW) 5 femelles par dose	Voie orale Du JG6 au JG18	10, 30, 100, 300 et 1 000 mg/kg	Mortalité et accouchements prématurés avec une dose ≥ 10 mg/kg; quelques cas de résorption de la portée avec la dose de 300 mg/kg; selles molles/peu abondantes à absentes, matières rouges sous la cage ou décoloration de la région anogénitale avec une dose ≥ 10 mg/kg; diminution du poids avec une dose ≥ 300 mg/kg; diminution de la consommation d'aliments avec une dose ≥ 30 mg/kg
Étude sur le développement embryonnaire et fœtal	Rat (Sprague-Dawley) 25 femelles par dose	Du JG6 au JG17	10, 100 et 1 000 mg/kg	Mortalité, salivation accrue, matières décolorées autour de la bouche ou du nez, pilosité éparse sur le ventre, diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments, diminution du poids de l'utérus gravide, augmentation des cas de résorption et de perte d'embryons après la période de nidation, diminution du poids corporel des fœtus, retard de l'ossification chez les fœtus à dose élevée DSENO (toxicité chez la mère et sur la reproduction) : 100 mg/kg (C_{max} avec la DSENO = 5 100 ng/mL) Marge de sécurité = 12 750 fois si l'on compare la C_{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes observées chez l'humain ¹

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/ nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Étude sur le développement embryonnaire et fœtal	Lapin (de Nouvelle-Zélande blanc) 23 femelles par dose	Du JG6 au JG18	0,2, 2 et 20 mg/kg	Diminution des selles et matières rouges sous la cage, diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments, avortements et accouchements précoces, diminution du poids de l'utérus gravide et augmentation des cas de résorption et de perte d'embryons après la période de nidation, diminution du poids corporel des fœtus avec la dose de 20 mg/kg DSENO (toxicité chez la mère et sur la reproduction) : 2 mg/kg (C _{max} avec la DSENO = 110 ng/mL) Marge de sécurité > 275 fois si l'on compare la C _{max} de la DSENO aux concentrations plasmatiques moyennes chez les humains ¹
Étude sur le développement prénatal et postnatal	Rat (Sprague-Dawley) 25 femelles par dose	Du JG6 au jour 20 de la lactation	10, 100 et 1 000 mg/kg	Salivation accrue, durée de gestation accrue, diminution de la taille des portées, augmentation du nombre de mort-nés, survie des petits réduite avec retard du développement, maturation sexuelle tardive chez les F ₁ avec la dose élevée; diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les F ₀ avec la dose de 100 mg/kg ou plus (F) DSENO (toxicité chez l'adulte) : 10 mg/kg DSENO (toxicité sur la reproduction) : 100 mg/kg

JG = Jour de gestation; F= femelle; M= mâle

¹Exposition générale après une instillation oculaire topique chez les humains = C_{max} : 0,4 ng/mL

Tableau 12. Génotoxicité

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
Test de mutation d'Ames avec test de confirmation	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535 et TA1537; <i>Escherichia coli</i> : WP2uvrA	<i>In vitro</i> s.o.	Dose de 0,00333 à 1 µg/plaque (<i>S. typhimurium</i>) et dose de 0,01 à 3,33 µg/plaque (<i>E. coli</i>)	Aucune augmentation du nombre de colonies en réversion, avec ou sans mélange S9, quelle que soit la dose

Type d'étude	Espèce/souche/sexe/nombre par groupe	Voie/durée	Doses	Résultats clés
				Aucun potentiel mutagène
Test de mutation d'Ames sous rayons solaires simulés	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA102, TA1537 <i>Escherichia coli</i> : WP2(pKM101)	<i>In vitro</i> s.o.	Dose de 0,01 à 100 µg/plaque (TA102 et <i>E. coli</i>) et dose de 0,001 à 3,33 µg/plaque (TA1537)	Aucune augmentation du nombre de colonies TA1537 en réversion. Augmentation significative du nombre de colonies WP2(pK101) en réversion avec la dose de 0,333 µg/plaque et de colonies TA102 en réversion avec la dose de 1 µg/plaque en l'absence ou en présence de lumière (aucune relation entre la dose et la lumière; réponses positives en présence de lumière inférieures à celles observées en l'absence de lumière).
Test sur les aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes de hamster chinois	<i>In vitro</i> 3 heures et 20 heures	6,25 à 3 470 µg/mL (sans mélange S9) 72,2 à 405 µg/mL (avec le mélange S9)	Augmentation des aberrations chromosomiques avec et sans activation métabolique DSENO : 50 µg/mL ou 25 µg/mL après 3 heures ou 20 heures, respectivement
Test du micronoyau (racémate)	Souris (ICR) 3 mâles par groupe	Voie intrapéritonéale Dose unique (avec suivi de 24 heures)	125, 250 et 500 mg/kg	Aucun résultat digne de mention Aucun potentiel clastogène
Test du micronoyau	Souris (CD-1) 6 mâles par groupe	Voie orale Dose unique (avec suivi de 24 et 48 heures)	250, 500, 1 000, 1 500 et 2 000 mg/kg	Micronoyaux dans les EPC de la moelle osseuse à des doses supérieures ou égales à 1 500 mg/kg; cytotoxicité élevée avec la dose de 2 000 mg/kg; la DSENO de 1 000 mg/kg a été associée à des concentrations plasmatiques de la bésifloxacine de 3,99 µg/mL.
Test de synthèse d'ADN non programmée mené <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	Rat (Fischer) 4M/groupe	Voie orale Dose unique (avec suivi de 16 heures)	500, 1 000 et 2 000 mg/kg	Aucun résultat digne de mention

F = femelle; M = mâle; EPC = érythrocytes polychromatiques

RÉFÉRENCES :

1. Karpecki P, DePaolis M, Hunter JA, White E, Rigel L, Brunner LS, *et al.* Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in patients with bacterial conjunctivitis: A multicenter, prospective, randomized, double-masked, vehicle-controlled, 5-day efficacy and safety study. *Clin Ther* 2009 Mar;31(3):514-26.
2. Ward KW, Lepage J-F, Driot J-Y. Nonclinical pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of BOL-303224-A, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:243-256.

IMPORTANT : À LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **BESIVANCE**^{MC}

Suspension ophtalmique de bésifloxacin à 0,6 %
p/v

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **BESIVANCE**^{MC} et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de **BESIVANCE**^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

BESIVANCE^{MC} est un traitement sous forme de goutte oculaire contre la conjonctivite bactérienne (un type d'infection de l'œil).

Les effets de ce médicament

BESIVANCE^{MC} tue certaines bactéries (« germes ») qui causent une infection de l'œil.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit

BESIVANCE^{MC} ne doit pas être utilisé si vous êtes allergique à la bésifloxacin, à d'autres quinolones ou à l'un des ingrédients de ce médicament (consulter la liste des ingrédients non médicinaux).

L'ingrédient médicinal

BESIVANCE^{MC} contient de la bésifloxacin qui appartient à une classe de médicaments qu'on appelle les fluoroquinolones.

Les ingrédients non médicinaux

Chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau pour injection, édétate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, mannitol, poloxamère 407 et polycarbophile.

Les formes posologiques

BESIVANCE^{MC} est une suspension ophtalmique stérile (liquide) offerte dans un flacon muni d'un compte-gouttes et d'un bouchon. Le flacon contient 5 mL de la suspension **BESIVANCE**^{MC}.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser **BESIVANCE^{MC}, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- Vous portez des lentilles cornéennes. Vous ne devez pas porter de lentilles cornéennes si vous êtes atteint d'une conjonctivite bactérienne ou utilisez **BESIVANCE**^{MC}.
- Vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir.
- Vous allaitez ou vous avez l'intention d'allaiter.
- Vous êtes allergique à un médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses avec ce médicament n'ont pas été étudiées, mais aucune n'est à prévoir.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Avant d'utiliser **BESIVANCE**^{MC}, lavez-vous les mains soigneusement.

Tâchez d'éviter de contaminer la pointe de l'applicateur par contact avec les yeux, les doigts ou d'autres sources.

Tournez le flacon fermé à l'envers et agitez-le une fois avant l'utilisation. Puis, il convient de retirer le bouchon en maintenant le flacon en position retournée, de pencher la tête vers l'arrière et, avec le flacon toujours à l'envers, de presser doucement le flacon afin d'instiller une goutte dans l'œil ou les yeux à traiter.

Dose habituelle

Instillez une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), 3 fois par jour pendant 7 jours.

Même si ce produit donne fréquemment l'impression que l'on se sent mieux dès les premiers jours du

traitement, il est important de respecter à la lettre les directives qui accompagnent le médicament. Sauter des doses ou cesser le traitement avant la fin peut :

1. réduire l'efficacité du traitement en cours;
2. augmenter la probabilité que les bactéries développent une résistance et ne soient plus sensibles à **BESIVANCE^{MC}** ou aux autres antibiotiques dans l'avenir.

Surdosage

On ne dispose d'aucun renseignement sur le surdosage par **BESIVANCE^{MC}**. En cas de surdosage topique par **BESIVANCE^{MC}**, rincez l'œil ou les yeux atteint(s) avec de l'eau tiède du robinet.

En cas d'ingestion orale accidentelle, veuillez communiquer avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, omettez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Il ne faut pas doubler les doses.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Dès le premier signe de réaction allergique (symptômes tels que l'enflure des yeux, du visage et de la gorge; la difficulté à respirer, les éruptions cutanées et les démangeaisons), cessez immédiatement d'utiliser le produit et communiquez avec votre médecin.

Comme tous les médicaments, **BESIVANCE^{MC}** peut avoir des effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients traités par **BESIVANCE^{MC}** sont les suivants :

- Vision trouble
- Écoulement des yeux
- Douleur oculaire
- Démangeaisons à l'œil
- Irritation oculaire

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti pendant votre traitement par **BESIVANCE^{MC}**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez **BESIVANCE^{MC}** à une température de 15 °C à 25 °C (température ambiante). Protégez-le de la lumière.

Gardez hors de la portée des enfants.

Si vous croyez que vous avez une réaction indésirable en lien avec l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez la signaler au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **Faire une déclaration en ligne à**
www.santecanada.gc.ca/medeffet
- **Appeler au numéro sans frais : 1-866-234-2345**
- **Remplir le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et l'expédier :**
 - **par télécopieur au numéro sans frais :**
1-866-678-6789
 - **par la poste à : Programme Canada Vigilance**
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa(Ontario) K1A 0K9

L'étiquette préaffranchie, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que le guide sur la déclaration des réactions indésirables se trouvent sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à
www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements liés à la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils de nature médicale.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer le présent document et la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le commanditaire, Bausch & Lomb Incorporated, aux numéros suivants :

1-800-686-7720 (anglais)
1-800-686-0002 (français)

Ce dépliant a été préparé par Bausch & Lomb.

Dernière révision : 23 octobre 2009