

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU
PATIENT

PrOZANEX^{MC}

Crème d'ozénoxacine à 1 % p/p

Antibiotique topique

Fabricant :

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Via Carlos III, 94
08028 - Barcelone
Espagne

Date de révision :

10 mai 2019

Importé et distribué par :

Cipher Pharmaceuticals Inc.
209 Oak Park Drive, Suite 501
Oakville (Ontario)
L6H 0M2

Numéro de contrôle de la soumission : 192925

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 6 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 6 |
| SURDOSE | 7 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 7 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 9 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 9 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 10 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 10 |
| ESSAIS CLINIQUES | 11 |
| MICROBIOLOGIE..... | 14 |
| TOXICOLOGIE | 17 |
| RÉFÉRENCES | 22 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT | 23 |

PrOZANEX^{MC}
Crème d'ozénoxacine à 1 % p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et teneur | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Topique | Crème d'ozénoxacine à 1 % | Acide benzoïque (E210), monopalmitostéarate d'éthylène glycol, octyldodécanol, oléoyl macrogol-6-glycérides, polyéthylène glycol-6 stéarate, polyéthylène glycol-32 stéarate, propylène glycol, eau purifiée et alcool stéarylique |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

OZANEX^{MC} (ozénoxacine) est indiqué dans le traitement topique de l'impétigo chez les patients de 2 mois et plus.

Pour prévenir l'apparition d'une résistance bactérienne au médicament et maintenir l'efficacité d'OZANEX^{MC} et d'autres agents antibactériens, OZANEX^{MC} doit être utilisé uniquement pour traiter les infections dans les cas où on a confirmé ou il est fortement soupçonné qu'une bactérie sensible est en cause. Lorsqu'on dispose de cultures bactériennes et de renseignements sur la sensibilité des microorganismes, ces renseignements doivent être pris en compte dans la sélection ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de tels renseignements, les données épidémiologiques locales et les profils de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Un nombre limité de sujets de 65 ans ou plus ont été traités par OZANEX^{MC} dans les essais cliniques.

Enfants (< 2 mois)

L'innocuité et l'efficacité d'OZANEX^{MC} n'ont pas été établies chez les patients de moins de 2 mois.

CONTRE-INDICATIONS

OZANEX^{MC} est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ne pas ingérer.

Les données sur l'efficacité sont très limitées concernant les cas où l'impétigo affecte plus de 50 cm² de surface corporelle totale. L'innocuité et l'efficacité d'OZANEX^{MC} n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'impétigo couvrant une surface corporelle totale excédant 100 cm² (ou excédant 2 % de la surface corporelle [équivalent à la surface des deux paumes chez l'enfant]). Chez les patients de moins de 12 ans, la surface totale traitée ne doit pas dépasser 2 % de la surface corporelle totale.

Il ne faut pas appliquer OZANEX^{MC} sur les membranes muqueuses (buccales, intranasales et intravaginales).

OZANEX^{MC} contient du propylène glycol, qui peut causer une irritation de la peau.

OZANEX^{MC} contient de l'alcool stéarylique, qui peut entraîner des réactions cutanées locales (p. ex. dermatite de contact).

OZANEX^{MC} contient de l'acide benzoïque, qui peut irriter la peau, les yeux et les membranes muqueuses et, du fait de son absorption par la peau, peut aggraver un ictère présent chez des nouveau-nés prématurés ou nés à terme.

Ophtalmologie

Ne pas utiliser OZANEX^{MC} dans les yeux.

Sensibilité

En cas d'hypersensibilité ou d'irritation locale grave liées à l'emploi d'OZANEX^{MC}, il faut mettre fin au traitement, essuyer soigneusement la crème et instaurer un autre traitement adéquat pour éliminer l'infection. Aucun signe d'irritation, de réactions de photo-irritation, de pouvoir sensibilisant ou de réactions photo-allergiques n'a été observé en association avec l'ozénoxacine dans les essais cliniques.

Sensibilité/résistance

En l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée, il est peu probable qu'OZANEX^{MC} procurera des bienfaits au patient, et il existe un risque d'apparition d'une résistance bactérienne au médicament.

Comme avec les autres agents antibactériens, l'emploi sur une longue période peut entraîner une

prolifération de microorganismes non sensibles, notamment des champignons.

Populations particulières

Grossesse : Aucune étude n'a été menée sur l'emploi d'OZANEX^{MC} chez la femme enceinte. On ne prévoit pas que le médicament aura des effets sur la grossesse étant donné l'exposition générale négligeable à l'ozénoxacine.

Allaitement : Il n'a pas été établi si on peut utiliser OZANEX^{MC} sans danger pendant l'allaitement. On ignore si l'ozénoxacine est excrétée dans le lait maternel. Une exposition générale minimale ayant été observée chez l'adulte, l'exposition à l'ozénoxacine chez le nourrisson est probablement négligeable. Si OZANEX^{MC} est utilisé pendant l'allaitement, il est recommandé d'éviter l'application d'OZANEX^{MC} dans la région des seins pour éviter une ingestion accidentelle du médicament par le nourrisson.

Enfants (< 2 mois) : L'innocuité et l'efficacité d'OZANEX^{MC} n'ont pas été établies chez les patients de moins de 2 mois.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

On a évalué l'innocuité d'OZANEX^{MC} chez 458 patients atteints d'infections cutanées superficielles. Dans ces essais cliniques, les manifestations indésirables les plus souvent signalées étaient l'irritation au point d'application et le prurit au point d'application; ces manifestations ont touché moins de 1 % des patients.

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables associés à OZANEX^{MC} dans toutes les études de phase III sur l'impétigo (n = 362) était faible; un seul patient (0,3 %) a présenté un effet indésirable. Aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée.

L'incidence des abandons du traitement par OZANEX^{MC} en raison d'effets indésirables était de 0,3 %; un patient a abandonné le traitement en raison de l'aggravation d'une rosacée et d'une dermatite séborrhéique déjà présentes.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Le profil d'innocuité d'OZANEX^{MC} a été évalué dans deux études cliniques contrôlées de phase III avec répartition aléatoire, menées auprès de 362 adultes et enfants d'au moins 2 mois qui avaient utilisé au moins une dose d'OZANEX^{MC}.

OZANEX^{MC} a été généralement bien toléré. Aucune réaction indésirable n'a été signalée à une fréquence supérieure ou égale à 1 %.

Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques (< 1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : aggravation d'une rosacée et d'une dermatite séborrhéique existantes.

Enfants

Aucune réaction indésirable n'a été signalée chez les enfants participant aux études du programme de mise au point clinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'absorption générale d'OZANEX^{MC} est négligeable (habituellement inférieure à 0,5 ng/mL).

OZANEX^{MC} n'entraîne aucune induction des enzymes du système du cytochrome P450 *in vitro*.

Interactions médicament-médicament

L'effet de l'application concomitante d'OZANEX^{MC} et d'autres produits médicinaux topiques sur la même surface cutanée n'a pas été étudié. Une telle utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas étudié les interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas étudié les interactions avec les aliments.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas étudié les interactions avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

OZANEX^{MC} ne doit être appliqué que sur la peau.

Les données sur l'efficacité sont très limitées concernant les cas où l'impétigo affecte plus de 50 cm² de surface corporelle totale. L'innocuité et l'efficacité d'OZANEX^{MC} n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'impétigo couvrant une surface corporelle totale excédant 100 cm² (ou

excédant 2 % de la surface corporelle [équivalant à la surface des deux paumes chez l'enfant].

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes, enfants et nourrissons de 2 mois ou plus : Appliquer une mince couche d'OZANEX^{MC} sur la surface à traiter deux fois par jour pendant 5 jours. Il n'est pas nécessaire d'enlever les croûtes. Il faut réévaluer l'état des patients qui ne montrent aucune réponse clinique dans les 3 jours suivant le début du traitement et envisager de passer à un autre traitement.

Enfants (< 2 mois) : L'innocuité et l'efficacité d'OZANEX^{MC} n'ont pas été établies chez les patients de moins de 2 mois.

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est requis.

Insuffisance hépatique ou rénale : Aucun ajustement posologique n'est requis.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'OZANEX^{MC}, lui conseiller d'appliquer la crème dès qu'il se rend compte de son oubli, et de poursuivre le traitement avec l'application suivante au moment prévu.

Administration

Appliquer une mince couche de crème sur la surface à traiter. Si on le souhaite, on peut couvrir la surface traitée d'un pansement stérile ou d'un pansement de gaze.

SURDOSE

Aucun cas de surdose n'a été signalé avec OZANEX^{MC}. Tout signe ou symptôme de surdose, que cette dernière ait lieu par application topique ou par ingestion accidentelle, doit être traité en fonction des symptômes présents et des bonnes pratiques cliniques.

Il n'existe aucun antidote connu contre le surdosage avec OZANEX^{MC}.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ozénoxacine est une quinolone non fluorée dotée d'une activité inhibitrice contre deux enzymes de réplication de l'ADN bactérien, l'ADN gyrase A et la topoisomérase IV.

Pharmacocinétique

Absorption

Adultes en santé

Aucune exposition générale à l'ozénoxacine n'a pu être objectivée après l'application topique d'OZANEX^{MC} sur la peau intacte et éraflée.

Enfants de deux mois et plus

Une exposition générale négligeable a été décelée dans une étude de phase I incluant des enfants (âgés de plus de 2 mois) atteints d'impétigo, après application topique d'ozénoxacine en crème à 1 % deux fois par jour pendant 5 jours.

Distribution : Étant donné qu'aucun signe d'absorption générale n'a été décelé dans les études cliniques, on n'a pas étudié la distribution tissulaire de l'ozénoxacine chez l'humain.

Dans une étude *in vitro* sur la liaison aux protéines plasmatiques, le taux moyen de liaison aux protéines de la [¹⁴C]-ozénoxacine était modéré (environ 85 à 87 %) dans des échantillons de plasma humain, et ne semblait pas dépendre de la concentration du médicament dans le plasma.

Métabolisme : Étant donné qu'aucun signe d'absorption générale n'a été décelé dans les études cliniques, on n'a pas étudié le métabolisme de l'ozénoxacine chez l'humain.

Dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, l'ozénoxacine s'est révélée relativement stable sur le plan métabolique. Dans des disques cutanés humains fraîchement préparés, la [¹⁴C]-ozénoxacine s'est révélée stable sur le plan métabolique.

Excrétion : Étant donné qu'aucun signe d'absorption générale n'a été décelé dans les études cliniques, on n'a pas étudié l'élimination de l'ozénoxacine chez l'humain.

Après une administration dermique unique de [¹⁴C]-ozénoxacine à des rats et à des porcs miniatures, la dose totale moyenne absorbée était de 2,7 % chez le rat et de 1,6 % chez le porc miniature. Chez le rat, la quantité moyenne recueillie était de 2,5 % dans les fèces et de 0,1 % dans l'urine. Chez le porc miniature, la quantité moyenne recueillie était de 1,23 % dans les fèces et de 0,19 % dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Une absorption générale négligeable a été observée chez les enfants (2 mois ou plus).

Insuffisance hépatique : On ne dispose pas de données de pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, étant donné l'exposition générale négligeable à l'ozénoxacine après une application topique, on ne s'attend pas à ce que la présence d'insuffisance hépatique entraîne une exposition générale problématique sur le plan clinique.

Insuffisance rénale : On ne dispose pas de données de pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, étant donné l'exposition générale négligeable à

l'ozénoxacine après une application topique, on ne s'attend pas à ce que la présence d'insuffisance rénale entraîne une exposition générale problématique sur le plan clinique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver OZANEX^{MC} à la température ambiante (15 à 30 °C).

Utiliser dans les 45 jours après avoir entamé le tube.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OZANEX^{MC} est une crème jaune pâle contenant 10 mg/g d'ozénoxacine (1 % p/p). Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : acide benzoïque (E210), monopalmitostéarate d'éthylène glycol, octyldodécanol, oléoyl macrogol-6-glycérides, polyéthylène glycol-6 stéarate, polyéthylène glycol-32 stéarate, propylène glycol, eau purifiée et alcool stéarylique.

OZANEX^{MC} est offert en tubes de 10 grammes.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

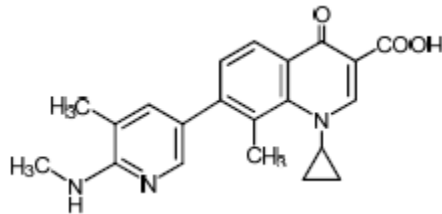
Dénomination commune : ozénoxacine

Nom chimique : 1-cyclopropyl-8-méthyl-7-(5-méthyl-6-méthylamino-pyridin-3-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-acide carboxylique

Formule moléculaire : $C_{21}H_{21}N_3O_3$

Masse moléculaire : 363,41 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à jaune pâle

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique d'OZANEX^{MC} (ozénoxacine) a été démontrée lors de deux études cliniques déterminantes et multicentriques de phase III, contrôlées par placebo et menées après répartition aléatoire; 362 adultes et enfants de ≥ 2 mois atteints d'impétigo ont reçu OZANEX^{MC} (tableau 1). Dans l'étude P-110880-01, un troisième groupe a reçu un onguent de rétapamuline à 1 %. Les sujets admis à l'étude pouvaient présenter une surface totale à traiter ne dépassant pas 100 cm² ou ne dépassant pas 2 % de la surface corporelle totale chez les sujets de moins de 12 ans. La surface moyenne étudiée était de 15,1 cm² chez les sujets de plus de 12 ans et de 0,09 % de la surface corporelle chez les sujets de moins de 12 ans.

Données démographiques et plan des études

Tableau 1 – Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur l'impétigo

| Étude | Plan de l'étude | Posologie, voie et durée d'administration | Sujets de l'étude (Population de l'analyse de l'innocuité) | Âge moyen (écart) | Sexe |
|--------------------|--|--|--|-------------------------------|--------------------------|
| P-110880-01 | Multicentrique, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et menée avec insu (double insu dans le cas de la comparaison entre l'ozénoxacine et le placebo, et simple insu [chercheur] dans le cas de la comparaison de la rétapamuline et du placebo); étude de supériorité par rapport au témoin actif à des fins de validité interne | OZANEX ^{MC} : Deux fois par jour pendant 5 jours Placebo en crème : Deux fois par jour pendant 5 jours Onguent de rétapamuline à 1 % : Deux fois par jour pendant 5 jours Durée de l'étude : Environ 2 semaines, dont 5 jours de traitement, et un suivi 5 à 7 jours plus tard | 156 156 152 | 16,1 ans (2 à 83 ans) | 286 hommes 178 femmes |
| P-110881-01 | Multicentrique, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, et menée à double insu; étude de supériorité | OZANEX ^{MC} : Deux fois par jour pendant 5 jours Placebo en crème : Deux fois par jour pendant 5 jours Durée de l'étude: Environ 2 semaines, dont 5 jours de traitement, et un suivi 5 à 7 jours plus tard | 206 205 | 18,6 ans (2 mois à 80 ans) | 210 hommes 201 femmes |

Les évaluations cliniques et microbiologiques ont eu lieu au jour 3 ou 4 de la période de

traitement (visite 2), lors de la visite de fin de traitement (visite 3, jour 6 ou 7) et 5 à 7 jours après la dernière application (visite 4, entre les jours 10 et 13).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était la réponse clinique (succès ou échec) à la fin du traitement dans la population de l'analyse clinique selon l'intention de traiter (ITTC). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la réponse microbiologique (succès ou échec) à toutes les visites sauf la visite de départ (population en ITTB) et la réponse thérapeutique globale (réponses clinique et microbiologique combinées, population en ITTB) à la fin du traitement.

Résultats de l'étude

Tableau 2 – Réponse clinique à la fin du traitement, population en ITTC

| | Étude P-110880-01 | | Étude P-110881-01 | |
|--|--|-------------------------------|--|-------------------------------|
| | OZANEX ^{MC} (N = 155) n (%) | Placebo (N = 156) n (%) | OZANEX ^{MC} (N = 206) n (%) | Placebo (N = 206) n (%) |
| Taux d'efficacité clinique ¹ | 54 (34,8) | 30 (19,2) | 112 (55,2) | 78 (39,2) |
| Différence dans les taux d'efficacité (%) IC à 95 % Valeur de <i>p</i> | 15,5 % 0,056 – 0,255 0,003 | | 16,0 % 0,063 – 0,256 0,001 | |

Abréviations : IC = intervalle de confiance, ITTC = analyse clinique selon l'intention de traiter. N = nombre de patients dans la population, n = nombre de patients ayant présenté le résultat.

¹Étude P-110880-01 : l'efficacité clinique à la fin du traitement était définie comme un score de 0 pour l'exsudat/le pus, la formation de croûtes, la chaleur des tissus et la douleur, et un score maximum de 1 pour chacun des items suivants : érythème/inflammation, œdème tissulaire et démangeaisons sur l'échelle SIRS (Skin Infection Rating Scale) et aucun besoin d'un autre traitement antimicrobien.

Le taux d'efficacité clinique pour l'agent actif témoin (rétapamuline) était de 37,7 %.

Étude P-110881-01 : l'efficacité clinique à la fin du traitement était définie comme un score SIRS de 0 pour la formation de cloques, l'exsudat/le pus, la formation de croûtes, les démangeaisons et la douleur, et un score maximal de 1 pour l'érythème et l'inflammation, et aucun besoin d'un autre traitement antimicrobien.

Tableau 3 – Réponse microbiologique, population en ITTB

| | Étude P-110880-01 | | Étude P-110881-01 | |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | OZANEX ^{MC} (N = 154) | Placebo (N = 152) | OZANEX ^{MC} (N = 125) | Placebo (N = 119) |
| Visite 2, n | 154 | 152 | 125 | 108 |
| Efficacité microbiologique ¹ , n (%) | 109 (70,8 %) | 58 (38,2 %) | 109 (87,2 %) | 76 (70,4 %) |
| Différence dans les taux d'efficacité ² IC à 95 % Valeur de <i>p</i> | 35,0 % 0,25 – 0,46 < 0,0001 | | 16,8 % 0,064 - 0,272 0,002 | |
| Visite 3, n | 154 | 152 | 123 | 107 |
| Efficacité microbiologique ¹ , n (%) | 122 (79,2 %) | 86 (56,6 %) | 115 (93,5 %) | 87 (81,3 %) |

| | Étude P-110880-01 | | Étude P-110881-01 | |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | OZANEX ^{MC} (N = 154) | Placebo (N = 152) | OZANEX ^{MC} (N = 125) | Placebo (N = 119) |
| Différence dans les taux d'efficacité ² | 27,0% | | 12,2% | |
| IC à 95 % | 0,18 - 0,37 | | 0,036 - 0,208 | |
| Valeur de <i>p</i> | < 0,0001 | | 0,005 | |

Abréviations : ITTB = analyse bactériologique selon l'intention de traiter; N = nombre de patients de la population, n = nombre de patients ayant présenté le résultat, IC = intervalle de confiance

¹ L'efficacité microbiologique a été définie comme l'absence du ou des pathogènes présents au départ (visite 1, visite de départ) dans une culture des spécimens présents sur la surface à traiter au départ (avec ou sans la présence de tout nouveau microorganisme).

² Seuls l'efficacité microbiologique et l'échec microbiologique ont été utilisés pour calculer la différence dans les taux d'efficacité, les intervalles de confiance et les valeurs de *p*.

Étude P-110880-01 : l'efficacité microbiologique pour l'agent actif témoin (réta pamuline) à la visite 3 était de 81,7 %.

Dans les deux études, le taux global d'efficacité thérapeutique (efficacité clinique et microbiologique combinée pour la population de l'analyse bactériologique selon l'ITT) après 5 jours de traitement était significativement plus élevée dans le groupe sous OZANEX^{MC} par rapport au groupe sous placebo (27,9 % vs 15,1 % (ITT), respectivement; *p* = 0,006 dans l'étude P-110880-01; 58,5 % vs 36,0 % (ITT), respectivement; *p* < 0,001 dans l'étude P-110881-01).

Dans les deux études, les pathogènes les plus souvent décelés étaient *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. Le tableau 4 présente la réponse microbiologique par pathogène à la visite 3 (données regroupées des études P-110880-01 et P-110881-01).

Tableau 4 – Réponse microbiologique en fonction du pathogène à la visite 3 – Population en ITTB

| | Ozénoxacine | Placebo | Réta pamuline ² |
|---|------------------|------------------|----------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) | | | |
| N | 190 | 169 | 90 |
| Efficacité microbiologique | 179 (94,2 %) | 118 (69,8 %) | 84 (93,3 %) |
| IC à 95 % | (89,9 %; 97,1 %) | (62,3 %; 76,6 %) | (86,1 %; 97,5 %) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline) | | | |
| N | 10 | 9 | 0 |
| Efficacité microbiologique ¹ | 9 (90,0 %) | 8 (88,9 %) | - |
| IC à 95 % | (55,5 %; 99,7 %) | (51,8 %; 99,7 %) | - |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | | | |
| N | 90 | 82 | 73 |
| Efficacité microbiologique | 80 (88,9 %) | 52 (63,4 %) | 69 (94,5 %) |
| IC à 95 % | (80,5 %; 94,5 %) | (52,0 %; 73,8 %) | (86,6 %; 98,5 %) |

¹ D'après les données regroupées des études déterminantes, chez 10 patients du groupe sous ozénoxacine, on a identifié le pathogène de base comme étant *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; 90 % ont présenté une éradication microbiologique (ITT_B); 30 % étaient des cas de guérison clinique, selon la définition utilisée (ITT_C; principal critère d'évaluation), tandis que 100 % ont présenté une guérison clinique avec amélioration (ITT_C; critère d'évaluation secondaire).

² La rétapamuline était un agent actif témoin (validité interne) dans l'étude P-110880-01.

Dans les deux études, plus de patients du groupe sous OZANEX^{MC} ont obtenu la première réponse clinique positive et la première éradication bactériologique plus tôt pendant le traitement en comparaison avec les patients du groupe placebo.

Dans les deux études, très peu de patients présentaient une surface totale à traiter de 50 à 100 cm² (ou dépassant 2 % de la surface corporelle chez les patients de moins de 12 ans); les paramètres de l'efficacité dans ce sous-groupe ont donné des résultats inférieurs à ceux du groupe sous placebo.

L'analyse des sous-groupes en fonction de l'âge et du sexe n'a pas permis de repérer de différences dans la réponse à OZANEX^{MC} dans ces groupes.

MICROBIOLOGIE

L'ozénoxacine est un antibactérien de type quinolone non fluorée.

Mode d'action

L'activité antibactérienne de l'ozénoxacine est due à l'inhibition des deux enzymes bactériennes, l'ADN gyrase A et la topoisomérase IV. L'ADN gyrase est une enzyme essentielle à la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme essentielle requise pour la séparation de l'ADN chromosomique pendant la division cellulaire bactérienne.

Le mode d'action de l'ozénoxacine diffère de celui des aminoglycosides, des macrolides et des antibiotiques bêta-lactamines. Par conséquent, l'ozénoxacine peut être active contre certains pathogènes qui sont résistants à ces antibiotiques, et ces antibiotiques peuvent être actifs contre des pathogènes qui sont résistants à l'ozénoxacine.

L'ozénoxacine est bactéricide; la concentration minimale bactéricide (CMB) est généralement la même ou à moins d'une valeur de dilution de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Apparition d'une résistance

La résistance aux quinolones apparaît habituellement en raison d'altérations aux enzymes cibles (ADN gyrase A et topoisomérase IV), et en raison de modifications dans l'entrée et l'efflux du médicament à travers les enveloppes cellulaires. L'apparition d'une résistance aux quinolones prend origine dans des mutations ponctuelles dans des régions distinctes des gènes codant pour l'ADN gyrase A (*gyrA*) et la topoisomérase IV (*griA*) appelées « régions déterminant la résistance aux quinolones ». Les mutations dans la région déterminant la résistance aux quinolones des gènes *gyrA* et *griA* des mutants résistants de *S. aureus* sélectionnés par

l'ozénoxacine ont été examinées par PCR et par séquençage de l'ADN. Comparativement aux souches de type sauvage de *S. aureus* sensibles aux fluoroquinolones, les souches qui ont perdu leur sensibilité à l'ozénoxacine présentaient une mutation au codon codant Ser-84 (de Ser à Leu) du gène *gyrA* et une mutation au codon codant Ser-80 (de Ser à Phe) du gène *grlA*.

Les CMI des mutants sélectionnés étaient déterminées en l'absence et en présence de réserpine (un inhibiteur de la pompe d'efflux NorA), confirmant l'absence d'effet de cette pompe d'efflux sur les niveaux de résistance observés.

L'ozénoxacine comporte deux cibles d'action, inhibant l'ADN gyrase A et la topoisomérase IV, et affiche une activité inhibitrice plus importante contre ces deux enzymes en comparaison avec les autres quinolones évaluées. En raison de cette activité inhibitrice ciblée accrue et de ses propriétés bactéricides, l'ozénoxacine affiche une très faible fréquence de sélection de mutants à résistance spontanée, comparativement aux autres quinolones.

Résistance croisée

Des études *in vitro* portant sur des microorganismes Gram positif ont montré une résistance croisée entre l'ozénoxacine et d'autres fluoroquinolones. Cela dit, l'ozénoxacine a maintenu son activité en deçà des valeurs critiques pour les mutants résistants à d'autres quinolones sur le marché. Aucune résistance croisée n'a été observée entre l'ozénoxacine et d'autres antimicrobiens sur le marché. D'après des tests *in vitro* de sensibilité dans du bouillon de microdilution, aucune différence n'a été observée dans la sensibilité de *S. aureus* à l'ozénoxacine, que les isolats aient été résistants ou sensibles à la méthicilline.

Spectre d'activité

Le spectre d'activité *in vitro* de l'ozénoxacine inclut les microorganismes suivants :

- *Staphylococcus aureus* (y compris des souches résistants à la méthicilline)
- *Staphylococcus capitis*
- *Staphylococcus epidermidis* (y compris des souches résistants à la méthicilline)
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus lundunensis*
- *Staphylococcus warneii*
- *Streptococcus pyogenes* (y compris des souches résistants à la méthicilline)
- *Streptococcus agalactiae* (y compris des souches résistants à la méthicilline)

Le spectre *in vivo* d'activité de l'ozénoxacine, d'après les études cliniques déterminantes, inclut les micro-organismes suivants :

- *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline)
- *Streptococcus pyogenes*

Tests de sensibilité

Techniques de dilution :

Des méthodes quantitatives peuvent être utilisées pour déterminer la concentration minimale

inhibitrice (CMI) de l'ozénoxacine qui entraînera l'inhibition de la croissance de la bactérie testée. La CMI fournit une mesure estimative de la sensibilité de la bactérie face à l'ozénoxacine. La CMI doit être déterminée à l'aide de procédures normalisées. Ces procédures normalisées sont fondées sur une méthode de dilution (bouillon ou agar) ou l'équivalent avec des concentrations normalisées d'inoculum et des concentrations normalisées de poudre d'ozénoxacine.

Techniques de diffusion :

Des méthodes quantitatives nécessitant la mesure des diamètres des zones fournissent également des valeurs estimatives reproductibles de la sensibilité des bactéries à des composés antimicrobiens. Une telle procédure normalisée nécessite l'emploi de concentrations normalisées d'inoculum. Cette procédure repose sur l'emploi de disques de papier imprégnés de 5 µg d'ozénoxacine afin de mesurer la sensibilité de microorganismes à l'ozénoxacine.

Critères d'interprétation des tests de sensibilité :

Les critères d'interprétation des tests *in vitro* de sensibilité n'ont pas été déterminés pour cet antimicrobien topique. La corrélation entre d'une part, la CMI *in vitro* et/ou les résultats des tests de sensibilité après diffusion en disque et d'autre part, l'efficacité clinique de l'ozénoxacine contre les bactéries testées doit être examinée.

Paramètres de contrôle de la qualité des tests de sensibilité :

Les paramètres de contrôle de la qualité des tests *in vitro* de sensibilité ont été élaborés concernant l'ozénoxacine de manière à ce que les laboratoires qui vérifient la sensibilité à l'ozénoxacine des isolats de bactéries puissent déterminer si le test de sensibilité a été bien effectué. Les techniques de dilution normalisées et les méthodes de diffusion nécessitent le recours à des microorganismes de contrôle afin de surveiller les aspects techniques des procédures de laboratoire. La poudre d'ozénoxacine normalisée doit produire les CMI suivantes (tableau 5), et un disque contenant 5 µg d'ozénoxacine doit produire les diamètres suivants avec les souches de contrôle de qualité indiquées au tableau 6.

Tableau 5 – Écart suggéré pour le contrôle de la qualité pour la CMI obtenue par microdilution en bouillon

| Souche de contrôle de la qualité (ATCC) | Écart suggéré pour le CQ (CMI en µg/mL) | | Écart de dilution CLSI/RF | % dans l'écart CLSI/RF |
|---|---|------------------|---------------------------|------------------------|
| | CLSI | RangeFinder (RF) | | |
| <i>S. aureus</i> (29213) | 0,001 à 0,004 | 0,001 à 0,004 | 3 | 99,8 |
| <i>E. faecalis</i> (29212) | 0,015 à 0,06 | 0,015 à 0,06 | 3 | 99,2 |
| <i>E. coli</i> (25922) | 0,008 à 0,06* | 0,004 à 0,06* | 4/5* | 94/96,8* |
| | 0,008 à 0,06** | 0,004 à 0,12** | 4/6** | 93,5/100** |
| <i>S. pneumoniae</i> (49619) | 0,008 à 0,06 | 0,008 à 0,06 | 4 | 99,2 |

Abréviations : CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute, CMI = concentration minimale inhibitrice
 *Y compris toutes les valeurs de CMI (la lévofloxacine étant la seule substance de contrôle valide à l'interne).
 **Excluant les valeurs de CMI associées aux résultats situés en dehors des valeurs de contrôle pour la ciprofloxacine.

Tableau 6 – Écart suggéré pour le contrôle de la qualité pour la diffusion en disque de l'ozénoxacine

| Souche de contrôle de la qualité | Écart suggéré exprimé en mm (*) | % de résultats dans l'écart suggéré* |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>S. aureus</i> ATCC 25923 | 30-38 (29-39) | 97,6 (99,6) |
| <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 | 23-29 | 98,8 |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | 26-30 (25-31) | 95,4 (99) |
| <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 | 24-30 (23-31) | 97,1 (99,6) |

*Les résultats du RangeFinder sont fournis entre parenthèses s'ils étaient différents.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'ozénoxacine a été évaluée avec une dose i.v. unique d'ozénoxacine de 50, 70, 100, 125, 150 et 175 mg/kg chez le rat. D'après les observations faites sur 14 jours, la dose maximale sans effet létal était de 70 mg/kg et la dose létale minimale était de 100 mg/kg (21,43 % de mortalité). Les signes cliniques les plus souvent observés à une exposition générale ≥ 70 mg/kg étaient : dyspnée, salivation, pigmentation lacrymale, vocalisation, tremblements, convulsions, spasmes musculaires, excitation et prostration.

Études sur la toxicité de doses répétées

L'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à des rats pendant 28 jours à des doses de 30, 125 et 500 mg/kg/jour. L'ozénoxacine n'a pas entraîné de mortalité, peu importe la dose, et a été bien tolérée sans aucune manifestation indésirable touchant le poids corporel, la consommation d'eau et de nourriture, et les résultats à la nécropsie ou à l'examen histopathologique. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, une baisse du poids du foie, une hausse du taux de phosphatase alcaline et une baisse du poids de tous les organes du système lymphatique ont été observées, et étaient entièrement réversibles dans tous les cas pendant la période de rétablissement. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 125 mg/kg.

L'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à des chiens Beagle pendant 28 jours à des doses de 50, 150 ou 450-350 mg/kg/jour (la dose de 450 mg/kg/jour a été ramenée à 350 mg/kg/jour après les 14 premiers jours). Aux doses ≥ 150 mg/kg/jour, des altérations gastro-intestinales (fèces molles et diarrhée) ont été fréquemment observées et des vomissements ont été observés à l'occasion. Aux doses de 450 mg/kg/jour et de 350 mg/kg/jour, des altérations du système nerveux central (convulsions, rigidité des membres, mydriase, tremblements et vomissements) ont aussi été consignées. À l'exception des convulsions, tous ces signes cliniques ont disparu complètement et immédiatement à l'arrêt du traitement. La réversibilité des convulsions n'a pu être évaluée pendant la période de rétablissement, étant donné que sur les trois animaux où on a observé ce signe clinique, un animal mâle est mort après 21 jours d'administration et deux animaux femelles ont été sacrifiés après l'administration des jours 24 et 25, respectivement, en raison de convulsions. La DSENO était de 50 mg/kg/jour.

L'ozénoxacine en crème à 1 % a été administrée une fois par jour pendant 28 jours sur la peau intacte et éraflée de porcs miniatures à des concentrations de 0, 5 et 10 mg/cm² appliquées sur au moins 10 % de la surface corporelle totale (correspondant à des doses de 0, 2 et 4 mg/kg/jour, respectivement). L'administration topique d'ozénoxacine en crème à une concentration allant jusqu'à 4 mg/kg/jour n'a produit aucune irritation dermique liée à l'ozénoxacine ni aucun effet indésirable pertinent sur le plan toxicologique quant aux variations du poids corporel, à la consommation qualitative de nourriture et aux paramètres ophtalmologiques, électrocardiographiques ou de pathologie clinique. En outre, aucune observation pertinente sur le plan histopathologique n'a été notée dans les tissus évalués (cerveau, reins, foie, poumons, ovaires, sites cutanés, testicules et thymus). Les résultats liés à l'échantillon bioanalytique se situaient sous la limite inférieure de quantification (LIQ), sauf au jour 28, lorsqu'un seul animal femelle a affiché un résultat légèrement supérieur (0,52 ng/mL; la LIQ était de 0,5 ng/mL). En raison de la preuve négligeable d'exposition générale à l'ozénoxacine, aucune évaluation toxicocinétique n'a été effectuée. La dose faible et la dose forte administrées dans l'étude correspondaient à 10 et 22 fois la dose proposée chez l'adulte pour un usage clinique (crème d'ozénoxacine à 1 % appliquée à raison de 1 g/jour) en tenant compte du fait que l'exposition dermique maximale chez l'humain est de 0,01 g/cm² pour 5 à 10 % de la surface corporelle humaine totale. La DSENO était de 4 mg/kg/jour, correspondant à une dose équivalente chez l'humain (3,64 mg/kg) 22 fois plus élevée que la dose utilisée chez l'adulte dans un usage clinique (0,166 mg/kg, chez un adulte de 60 kg).

Tolérance locale

L'ozénoxacine n'a été associée à aucun signe de phototoxicité, de pouvoir photoallergénique, de pouvoir de sensibilisation cutanée ou d'irritation oculaire dans les études non cliniques. Les études sur la tolérance locale incluaient un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris pour l'évaluation du pouvoir de sensibilisation de contact et des études sur la phototoxicité, la photoallergénicité et l'hypersensibilité de contact chez le cobaye. Une étude sur la tolérance dermique et oculaire a également été menée chez le lapin.

Pouvoir cancérigène

Aucune étude n'a été menée chez les animaux afin d'évaluer le pouvoir cancérigène de l'ozénoxacine.

Génotoxicité

L'ozénoxacine n'a été associée à aucune génotoxicité ni mutagénicité lorsqu'on a évalué *in vitro* sa capacité à produire des mutations géniques ou des effets sur les chromosomes dans un test d'Ames avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, dans un test sur cellules de lymphome de souris. L'ozénoxacine et des impuretés connexes décelées pendant la mise au point du produit n'ont montré aucun pouvoir génotoxique lorsqu'elles ont été évaluées *in vivo* dans un test du micronoyau chez le rat. L'ozénoxacine ou ses impuretés connexes n'ont produit aucune hausse significative sur les plans statistique ou biologique de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle épinière de rats ni aucun effet cytotoxique dans la moelle épinière d'animaux traités lorsqu'on leur a administré par voie orale pendant deux jours consécutifs une dose de 2000 mg/kg/jour et après une exposition générale suffisante.

Reproduction

Fertilité et premiers stades du développement embryonnaire :

L'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à des rats mâles et femelles à des doses de 125, 250 et 500 mg/kg/jour. Les rats mâles ont reçu l'ozénoxacine à partir du 28^e jour avant la cohabitation, pendant la période de cohabitation et jusqu'au jour précédant le sacrifice de l'animal. Les rates ont reçu l'ozénoxacine à partir du 15^e jour précédant la cohabitation et jusqu'au jour 7 de la gestation. La DSENO paternelle et maternelle pour les effets toxiques généraux et liés à la reproduction de l'ozénoxacine était de 500 mg/kg/jour, soit la dose maximale évaluée. L'ozénoxacine n'a pas affecté l'accouplement ni la fertilité chez les mâles ou les femelles, le poids des organes reproducteurs mâles, les paramètres liés au sperme et les paramètres liés à la césarienne ou à la portée, peu importe la dose administrée.

Développement embryofœtal :

L'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à des rates gravides à des doses de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour du jour 7 au jour 17 de la gestation. La DSENO sur le développement de l'ozénoxacine était de 500 mg/kg/jour. L'ozénoxacine n'a pas produit d'altérations (malformations ou variations) flagrantes et manifestes externes, des tissus mous ou de l'appareil squelettique qui soient pertinentes sur le plan toxicologique à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour lorsqu'elles étaient testées chez des rats femelles pendant la période d'organogenèse. Toutes les doses d'ozénoxacine ont légèrement réduit le poids corporel des fœtus et retardé l'ossification squelettique (vertèbre caudale, paires de côtes, vertèbre thoracique) et augmenté le nombre moyen de vertèbres lombaires ossifiées, mais le nombre prévu de vertèbres présacrées pour cette espèce était présent dans tous les groupes traités. À 500 mg/kg/jour, des retards dans l'ossification des centres sternaux, des métatarses des membres postérieurs et des phalanges des membres postérieurs. Les retards d'ossification squelettiques étaient considérés comme réversibles et ont été associés à la réduction globale du poids corporel des fœtus survenant à ces niveaux posologiques et pourraient avoir été liés aux propriétés pharmacologiques de l'ozénoxacine, un antibiotique de la classe des quinolones.

L'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à des lapines gravides à des doses de 5, 15 et 40 mg/kg/jour du jour 7 au jour 19 de la gestation. Une toxicité développementale chez les lapins, se manifestant par une augmentation des pertes post-implantations et une réduction correspondante des fœtus vivants par portée, a été observée à la dose de 40 mg/kg/jour. L'ozénoxacine a également réduit le poids corporel des fœtus aux doses de 15 et 40 mg/kg/jour, ce qui a entraîné des retards dans l'ossification squelettique (ossification réduite de l'os hyoïde, des phalanges des membres antérieurs et postérieurs et des os métacarpiens des membres antérieurs). L'ozénoxacine n'a pas produit de malformations flagrantes et manifestes externes, des tissus mous ou de l'appareil squelettique aux doses évaluées. La DSENO pour le développement embryofœtal était de 5 mg/kg/jour.

Développement prénatal et postnatal :

L'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à des rates gravides à des doses de 125, 250 et 500 mg/kg/jour du jour 7 de la gestation au jour 20 de la lactation ou au jour 24 de la gestation chez les rates qui n'ont pas produit de portée. En raison du délai potentiel d'apparition des effets produits par l'ozénoxacine pendant cette période, on a poursuivi l'observation jusqu'à la maturité sexuelle des rats de la génération F₁. L'administration répétée

d'ozénoxacine de l'implantation à la période de lactation et au sevrage n'a pas entraîné de mortalité ni de hausse de l'incidence des signes cliniques ou de lésions évidentes chez les rats de la génération F₀. La DSENO pour l'appareil reproducteur chez les femelles était de 500 mg/kg/jour, soit la plus forte dose évaluée. On n'a noté aucun effet apparent sur la gestation, la parturition, la lactation ou le comportement maternel aux doses évaluées. Chez les rats F₁, où l'ozénoxacine était quantifiable dans le plasma des petits au jour 14 postpartum, on n'a noté aucun effet sur la consommation d'aliments, la maturation sexuelle, l'apprentissage et la mémoire, l'accouplement et la fertilité, le poids des organes reproducteurs mâles ou les paramètres liés à la césarienne. La DSENO pour la viabilité et la croissance des petits était également de 500 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile

Dans une étude préliminaire sur la chondrotoxicité, l'ozénoxacine a été administrée une fois par jour à raison de 300 mg/kg/jour par gavage oral à de jeunes rats mâles pendant 5 jours. De plus, on a administré un placebo ou de l'ofloxacine, une autre quinolone, à raison de 300 mg/kg/jour à un autre groupe de rats. L'ozénoxacine n'a pas produit de lésions articulaires observables, ce qui indique que cette substance présente une innocuité supérieure à celle de l'ofloxacine qui, dans les mêmes conditions expérimentales, a produit des lésions cartilagineuses irréversibles chez 30 % des animaux traités.

Dans une seconde étude, l'ozénoxacine a été administrée une fois par jour par gavage oral à de jeunes chiens Beagle pendant 2 semaines à des doses de 10, 25, 50 et 100 mg/kg/jour pour étudier la toxicité articulaire potentielle et les effets toxicologiques généraux sur d'autres systèmes et organes cibles potentiels. On n'a noté aucun signe microscopique de toxicité articulaire provoquée par les quinolones (modifications structurales ou cellulaires) sur les os ou cartilages articulaires examinés ni aucun effet sur la taille des os ou la masse osseuse évaluée par une technique densitométrique. On n'a noté aucun effet indésirable sur le poids des organes ni changements macroscopiques ou microscopiques dans les organes examinés (cerveau, thymus, foie, poumons et reins). Des signes cliniques liés au traitement incluaient une baisse de l'activité, des tremblements, des vomissements et de la salivation aux doses de 50 et 100 mg/kg/jour, signes qui n'ont pas été observés pendant la période de rétablissement. Ces effets indésirables sur le système nerveux central (SNC) n'ont été observés que chez les mâles recevant la dose de 100 mg/kg/jour et les femelles recevant les doses de 50 et 100 mg/kg/jour, et les effets sur le SNC sont probablement liés aux niveaux élevés d'exposition plasmatique à l'ozénoxacine obtenus chez les jeunes animaux après administration orale pendant 14 jours consécutifs. Les signes cliniques étaient attribués aux effets secondaires des quinolones. La DSENO était de 100 mg/kg/jour; la dose équivalente chez l'humain dérivée de cette DSENO est de 55 mg/kg, c'est-à-dire significativement plus élevée que la dose thérapeutique proposée pour les enfants.

Tableau 7 – Marge d’innocuité estimative d’OZANEX^{MC} chez les enfants

| Classes d’enfants | Poids corporel moyen / Dose thérapeutique proposée en mg/kg (garçons et filles regroupés) | Marge de sécurité (facteur de multiplication de la dose équivalente chez l’humain en mg/kg par rapport à la dose thérapeutique proposée en mg/kg) |
|--------------------------------------|--|---|
| Nourrissons 2 mois à 2 ans | 7,5 kg / 1,33 mg/kg | 41 fois la dose thérapeutique proposée |
| Petits enfants 2 à 6 ans | 17 kg / 0,59 mg/kg | 93 fois la dose thérapeutique proposée |
| Enfants 6 à 12 ans | 32 kg / 0,31 mg/kg | 177 fois la dose thérapeutique proposée |
| Adolescents 12 à 18 ans | 60 kg / 0,17 mg/kg | 323 fois la dose thérapeutique proposée |

RÉFÉRENCES

1. Gropper S, Albareda N, Chelius K, Kruger D, Mitha I, Vahed Y, Gani M, García-Alonso F; Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. *Future Microbiol* 2014;9:1013-23.
2. CLSI 2009; Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, Eighth Edition. CLSI Document M07-A8. CLSI, Wayne, Pennsylvanie 19087-1898, États-Unis.
3. CLSI 2009; Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard, Tenth Edition. CLSI Document M02-A10. CLSI, Wayne, Pennsylvanie 19087-1898, États-Unis.

**VEUILLEZ LIRE POUR SAVOIR COMMENT UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE
MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT
Pr OZANEX^{MC}
Crème d'ozénoxacine à 1 % p/p**

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre OZANEX^{MC} et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et ne vous fournit donc pas tous les renseignements sur ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie et de son traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur OZANEX^{MC}.

Raison d'utiliser OZANEX^{MC}

OZANEX^{MC} est un médicament appliqué sur la peau pour traiter les infections cutanées bactériennes. Il est utilisé chez les patients âgés de 2 mois et plus.

Les agents antibactériens comme OZANEX^{MC} ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même s'il est possible que vous vous sentiez mieux dès le début du traitement, il faut utiliser OZANEX^{MC} exactement selon les directives. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive d'OZANEX^{MC} pourraient entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par OZANEX^{MC} (résistance), ce qui signifie qu'OZANEX^{MC} pourrait ne pas être efficace pour vous les prochaines fois. Ne partagez pas votre médicament.

Effets d'OZANEX^{MC}

OZANEX^{MC} est un antibiotique qui empêche les bactéries de se multiplier, éliminant ainsi ces bactéries et réduisant l'infection de la peau.

Ingrédients d'OZANEX^{MC}

Ingrédient médicamenteux : ozénoxacine

Ingrédients non médicinaux : acide benzoïque (E210), monopalmitostéarate d'éthylène glycol, octyldodécanol, oléoyl macrogol-6-glycérides, polyéthylène glycol-6 stéarate, polyéthylène glycol-32 stéarate, propylène glycol, eau purifiée et alcool stéarylique.

Présentation d'OZANEX^{MC}

Crème à 1 % jaune pâle

OZANEX^{MC} est offert en tubes de 10 grammes.

N'utilisez pas OZANEX^{MC} :

si vous êtes allergique à l'ozénoxacine ou à l'un des autres ingrédients d'OZANEX^{MC} (voir la section Ingrédients d'OZANEX^{MC})

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OZANEX^{MC}. Discutez avec ce

dernier de tout état ou problème de santé que vous pourriez présenter, notamment :

- si vous êtes enceinte ou planifiez de devenir enceinte;
- si vous allaitez ou planifiez d'allaiter.

Autres mises en garde

- OZANEX^{MC} est réservé à un usage externe.
- N'ingérez pas OZANEX^{MC}.
- Si vous allaitez, n'appliquez pas OZANEX^{MC} sur les seins afin d'éviter toute ingestion accidentelle par le nourrisson.
- OZANEX^{MC} peut irriter les régions sensibles. N'utilisez pas OZANEX^{MC} :
 - dans les yeux, à l'intérieur de la bouche ou des narines,
 - dans la région génitale.
- OZANEX^{MC} contient du propylène glycol, de l'alcool stéarylique et de l'acide benzoïque qui peuvent irriter la peau et les muqueuses.
- Si OZANEX^{MC} se retrouve accidentellement sur ces régions sensibles :
 - Nettoyez ces régions.
 - Communiquez avec votre professionnel de la santé si le problème persiste.
- En cas de réaction allergique ou d'irritation importante :
 - Cessez d'utiliser OZANEX^{MC}.
 - Essuyez soigneusement la crème appliquée.
 - Communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Les produits suivants peuvent interagir avec OZANEX^{MC} :

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec OZANEX^{MC}.

Comment appliquer OZANEX^{MC}

- Lavez-vous les mains avant et après l'application d'OZANEX^{MC}.
- Cela permettra de prévenir la transmission de l'infection à vous-même ou à d'autres personnes.
- L'infection se propage facilement d'une personne à l'autre.
- Au besoin, ajoutez un pansement stérile ou une gaze pour protéger la région affectée.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'appliquer d'autres produits topiques sur la région infectée.

Dose habituelle : adultes, enfants et nourrissons de 2 mois et plus

- Appliquez une mince couche de crème sur la région affectée deux fois par jour pendant 5 jours.
- Si votre état ne s'améliore pas après 3 jours de traitement, consultez votre professionnel de la santé.
- Utilisez OZANEX^{MC} exactement selon les directives de votre professionnel de la santé.

- Si vous cessez trop tôt d'utiliser OZANEX^{MC}, la bactérie peut recommencer à se répliquer et votre infection pourrait réapparaître.

Surdose

En cas de surdose, y compris une ingestion accidentelle par voie orale, communiquez sans tarder avec votre 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 oubliée

Si vous oubliez d'appliquer une dose d'OZANEX^{MC}, appliquez une dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli et poursuivez avec la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires possibles d'OZANEX^{MC}?

La liste qui suit ne contient pas tous les effets secondaires que vous pourriez présenter pendant que vous prenez OZANEX^{MC}.

Si vous présentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la section Autres mises en garde.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- démangeaisons ou irritation à l'endroit où OZANEX^{MC} a été appliqué;
- aggravation d'une rosacée (trouble de la peau);
- aggravation d'une dermatite séborrhéique (trouble de la peau).

Si vous présentez une réaction allergique ou une réaction cutanée grave :

- Essuyez soigneusement la crème appliquée.
- Consultez votre professionnel de la santé.

Communiquez avec votre professionnel de la santé dans les cas suivants :

- Si vous présentez un effet secondaire qui ne disparaît pas et vous incommode.
- Si vous présentez un effet secondaire qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez aider à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en déclarant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Ce faisant, vous pourriez aider à repérer les nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements sur la sécurité des médicaments.

Il existe trois façons de déclarer un effet secondaire :

- En ligne, à l'adresse de [MedEffet](#);
- En composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires se trouvent sur le site Web de [MedEffet](#).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez ce produit à température ambiante (15 à 30 °C). Une fois le tube ouvert, utilisez-le dans les 45 jours qui suivent.

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

Pour de plus amples renseignements sur OZANEX^{MC} :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie préparée pour les professionnels de la santé, qui contient également le présent feuillet de renseignements pour le patient, en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant à l'adresse www.cipherpharma.com, ou en communiquant avec Cipher Pharmaceuticals Inc. au 1-888-361-7207.

Ce feuillet a été préparé par Ferrer Internacional, S.A.

Dernière révision : 10 mai 2019