

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **CO NORFLOXACIN**

Comprimés de  
norfloxacine USP

400 mg

Agent antibactérien

Cobalt Pharmaceuticals Company  
6500 Kitimat Road,  
Mississauga, ON,  
Canada, L5N 2B8

Date de révision :  
15 septembre 2010

N° de contrôle : 140203

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE .....	10
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
ESSAIS CLINIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	15
MICROBIOLOGIE .....	25
TOXICOLOGIE .....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	44

## Pr CO NORFLOXACIN

Comprimés de  
norfloxacine USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
orale	comprimés à 400 mg	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les formes</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CO NORFLOXACIN (norfloxacine) est indiquée pour :

- le traitement des infections des voies urinaires supérieure et inférieure, en particulier les cystites avec et sans complications, les pyélites et pyélonéphrites causées par des souches sensibles des microorganismes suivants :  
*Escherichia coli,*  
*Klebsiella pneumoniae,*  
*Klebsiella spp. non spécifiée,*  
*Enterobacter spp. non spécifiée, Citrobacter spp. non spécifiée, Proteus mirabilis,*  
*Staphylococcus aureus,*  
*Streptococcus faecalis,*  
*Pseudomonas aeruginosa.*
- le traitement des adultes atteints d'urétrite gonococcique ou de cervicite gonococcique due à des souches de *Neisseria gonorrhoeae productrices ou non productrices de pénicillinase.*

Il convient d'effectuer des cultures et des études de susceptibilité appropriées avant d'initier un traitement à la norfloxacine et selon les indications cliniques en cours de traitement. Il est possible d'initier un traitement avant d'obtenir les résultats de ces analyses (voir MICROBIOLOGIE), mais il peut s'avérer nécessaire de modifier un tel traitement une fois les résultats disponibles.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les données des études et de l'expérience cliniques suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique n'est pas associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité, et une discussion succincte se trouve dans les sections appropriées (p. ex., MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Pédiatrie (< 16 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de la norfloxacine chez les enfants prépubères n'ont pas été établies. CO NORFLOXACIN ne doit pas être utilisée chez les patients avant la fermeture des épiphyses (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.
- Patients ayant une hypersensibilité connue à tout autre agent antibactérien de la famille des quinolones.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Pendant le traitement à la norfloxacine, il faut rappeler aux patients de boire des quantités suffisantes de liquide pour maintenir une hydratation adéquate afin d'éviter le développement possible d'une cristallurie.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la rubrique **TOXICOLOGIE, Mutagénèse et carcinogénèse** pour la discussion des données sur les animaux.

### **Hématologie**

On a rarement rapporté des réactions hémolytiques chez des patients ayant une diminution d'activité latente ou réelle en glucose-6-phosphodéshydrogénase et traités par des antibactériens de la famille des quinolones, y compris la norfloxacine (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Appareil locomoteur**

#### **Tendinites et/ou rupture de tendon**

Comme avec d'autres quinolones, on a rarement observé des tendinites et/ou ruptures de tendon chez des patients prenant de la norfloxacine, particulièrement lors d'un traitement concomitant avec des corticostéroïdes. Si un patient développe des symptômes de tendinite et/ou de rupture de tendon, il faut interrompre immédiatement le traitement par la norfloxacine et aviser le patient de solliciter des soins médicaux appropriés.

#### **Myasthénie gravis**

La norfloxacine peut exacerber les signes de myasthénie gravis et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital. La norfloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie gravis (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Neurologie**

La norfloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs connus prédisposant aux convulsions. On a rarement signalé des convulsions chez des patients recevant de la norfloxacine; cependant, une relation causale avec l'administration de norfloxacine n'a pas été établie.

## **Fonction rénale**

La norfloxacine étant éliminée principalement par les reins, elle doit être utilisée avec prudence et à des doses réduites chez les patients dont la fonction rénale est déficiente (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La norfloxacine n'est pas recommandée pour les patients anuriques.

Les données disponibles sont insuffisantes pour émettre des recommandations posologiques concernant le traitement de la gonorrhée chez des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 0,5 mL/s/1,73 m<sup>2</sup> (30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## **Peau**

On a observé des réactions de photosensibilité chez des patients exposés à la lumière du soleil pendant leur traitement par un antibiotique de la famille des quinolones. Il convient d'éviter toute exposition excessive à la lumière du soleil pendant un traitement par la norfloxacine, et le traitement doit être interrompu en cas de déclenchement d'une photosensibilité.

## **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** l'innocuité de la norfloxacine dans le traitement des infections chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Son utilisation ne doit être envisagée que si les bienfaits anticipés pour la mère justifient le risque potentiel pour le fœtus. Suite à l'administration d'une dose unique de 200 mg de norfloxacine, les concentrations mesurées dans le sérum de cordon ombilical se situaient dans un intervalle allant de non détectable à 0,5 mg/mL, et dans le liquide amniotique, de non détectable à 0,92 mg/mL. La pharmacocinétique de la norfloxacine chez les patientes enceintes n'a pas été examinée.

Des études de reproduction ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le singe. La norfloxacine n'a pas montré d'effets tératogènes dans ces études. Chez le singe cependant, on a observé une incidence accrue de pertes d'embryons à des doses 10 fois plus importantes que la dose humaine, entraînant des pics de concentration plasmatique environ 2 à 3 fois plus élevés que chez l'homme. Chez le lapin, on a observé des pertes d'embryons lorsque la norfloxacine avait été administrée par voie orale, mais non par voie sous-cutanée. La pertinence clinique de ces observations dans les études réalisées chez le lapin et le singe n'est pas connue (voir la rubrique TOXICOLOGIE).

**Femmes qui allaitent :** on n'a pas détecté de norfloxacine dans le lait maternel après l'administration d'une dose unique de 200 mg. Cependant, comme cette dose était faible (la moitié de la dose unique recommandée) et comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut user de prudence en administrant la norfloxacine à une femme qui allaite.

**Pédiatrie (< 16 ans) :** l'innocuité de la norfloxacine chez les enfants n'est pas connue. Il ne faut pas administrer de norfloxacine à des patients dont les épiphyses ne se sont pas refermées.

Dans deux espèces animales (le chien et le lapin), lorsque la norfloxacine a été administrée à de jeunes animaux, on a pu observer de la claudication et des lésions (c.-à-d., formation de cloques et en fin de compte érosion) du cartilage des articulations portant le poids du corps. Chez les jeunes chiens, cela s'est produit après l'administration d'une dose unique plusieurs fois supérieures à la dose humaine recommandée. Ces changements n'ont pas été observés chez les chiens âgés de 6 mois ou plus. On a observé des changements similaires chez les animaux avec d'autres médicaments structurellement apparentés.

**Gériatrie (> 65 ans) :** il n'est pas recommandé de modifier la posologie (voir les rubriques POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Lorsque la norfloxacine a été administrée à 4 femmes et 2 hommes âgés de 67 à 74 ans, ayant une fonction rénale normale pour leur âge [c.-à-d., clairance de la créatinine égale à  $1,52 \text{ mL} \pm 0,2 \text{ mL/s/1,73 m}^2$  ( $91 \pm 14 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ )], la demi-vie plasmatique du médicament n'a été que légèrement prolongée.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables

La norfloxacine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus couramment observés dans les essais cliniques contrôlés étaient nausées, céphalées et étourdissements/vertiges.

### Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables 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 essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Dans des essais cliniques contrôlés réalisés auprès de 1 528 patients, l'incidence globale des effets indésirables associés au médicament était d'environ 3 %. Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

**Tableau 1 : Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques contrôlés.**

	norfloxacine n = 1 528 (%)
<i>Effets indésirables courants (1 % et &lt; 10 %)</i>	
<b>Gastrointestinal</b>	
Nausée	2 %
<b>Système nerveux</b>	
Céphalée	1,6 %
Étourdissement/vertige	1,2 %

## Effets indésirables moins courants signalés lors des essais cliniques (< 1 %)

**Gastro-intestinal** : douleur abdominale 0,3 %; anorexie 0,1 %; diarrhée 0,2 %; dyspepsie 0,3 %; flatulence 0,3 %; brûlure gastrique 0,3 %; vomissements 0,2 %.

**Hypersensibilité** : érythème 0,2 %; prurit 0,1 %; éruption cutanée 0,4 %; urticaire 0,1 %.

**Appareil locomoteur** : arthralgie 0,1 %; tendinite 0,1 %.

**Système nerveux** : rêves anormaux - 1 cas; somnolence < 1 %; insomnie < 0,4 %; altérations de l'humeur < 1 % (troubles anxigènes - 2 cas; dépression - 4 cas; désorientation - 1 cas; euphorie - 2 cas; trouble explosif de la personnalité - 1 cas; hallucinations - 1 cas; irritabilité - 1 cas; nervosité - 2 cas); paresthésie < 1 %; troubles visuels < 0,1 % (épiphora - 1 cas).

**Autres** : bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés dans ces essais cliniques avec la norfloxacine, ils ont été rapportés suite au traitement par d'autres antibactériens de la famille des quinolones :

- phlyctènes
- cholestase
- œdème
- anémie hémolytique chez des patients ayant une diminution d'activité latente ou réelle en glucose-6-phosphodéshydrogénase (G6PD)
- raideur des articulations
- acidose métabolique
- goût métallique
- photosensibilité, changement de la perception des couleurs, difficultés d'accommodation, diminution de l'activité visuelle et vision double
- palpitations
- brûlure du périnée
- agitation
- (signes et symptômes de diminution de la pression intracrânienne chez les nourrissons et les enfants, disparaissant en général rapidement sans laisser de séquelles suite à l'interruption du traitement)
- gencives douloureuses
- enflure des extrémités
- psychose toxique (rare)
- vertige

## **Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques**

Les effets indésirables observés rarement lors des essais cliniques comprennent : leucopénie, éosinophilie, neutropénie, protéinurie et élévation des enzymes hépatiques ALT (SGPT), AST (SGOT), phosphatase alcaline, de la bilirubine, de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sérique et de la lactate-déshydrogénase, et diminution de l'hématocrite.

### **Effets indésirables postérieurs à la commercialisation**

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament :

**Organisme entier/partie du corps non précisée** : asthénie/fatigue

**Gastrointestinal** : constipation, flatulence, hépatite, pancréatite (rare), colite pseudomembraneuse

**Génito-urinaire** : candidose vaginale

**Hématologique** : anémie hémolytique, thrombocytopénie

**Hypersensibilité** : anaphylaxie, angio-œdème, arthrite, néphrite interstitielle, myalgie, vascularite, urticaire

**Appareil locomoteur** : exacerbation possible de la myasthénie gravis, rupture tendineuse

**Système nerveux/psychiatrique** : confusion, convulsions, paresthésie, polyneuropathie y compris syndrome de Guillain-Barré, troubles psychiques y compris réactions psychotiques, somnolence

**Oculaire** : conjonctivite, douleur/irritation des yeux

**Peau** : érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)

**Organes sensoriels** : acouphènes

En de très rares occasions, les effets indésirables suivants ont été rapportés : ataxie, sécheresse buccale, dysarthrie, dysphasie, dyspnée, fièvre, hémophtalmie, hypertonie, nystagmus, érythème périorbitaire, perte auditive transitoire, insuffisance rénale.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

**Cyclosporine** : on a signalé des niveaux sériques élevés de cyclosporine lors de l'utilisation concomitante avec la norfloxacine. Par conséquent, il faut surveiller les niveaux sériques de cyclosporine et régler la posologie de la cyclosporine de manière appropriée lorsque ces médicaments sont utilisés en concomitance.

**Multivitamines, produits contenant du fer ou du zinc, antiacides, sucralfate** : les multivitamines, les produits contenant du fer ou du zinc, les antiacides et le sucralfate ne doivent pas être administrés en concomitance avec la norfloxacine ou dans un intervalle de deux heures après ou avant l'administration de celle-ci, parce qu'ils peuvent interférer avec son absorption et abaisser les concentrations de norfloxacine dans le sérum et dans l'urine.



**Nitrofurantoïne** : on a démontré un antagonisme *in vitro* entre la norfloxacine et la nitrofurantoïne.

**Probénécide** : puisque l'excrétion urinaire de norfloxacine est diminuée par l'administration concomitante de probénécide, la norfloxacine ne doit pas être administrée en concomitance avec le probénécide.

**Théophylline** : on a signalé des niveaux plasmatiques élevés de théophylline lors de l'utilisation concomitante avec des quinolones. Des effets indésirables associés à la théophylline ont été rarement rapportés chez des patients suivant un traitement concomitant par la norfloxacine et la théophylline. Par conséquent, il faut envisager de surveiller les niveaux plasmatiques de théophylline et de régler la posologie de la théophylline selon le besoin.

**Warfarine** : la norfloxacine peut potentialiser les effets des anticoagulants oraux tels que la warfarine ou ses dérivés. Lorsque ces produits sont administrés en concomitance, le temps de Quick ou d'autres tests de coagulation adéquats doivent être surveillés étroitement.

### **Interactions médicament-aliments**

**Caféine** : on a montré que la norfloxacine interfère avec le métabolisme de la caféine. Cela peut conduire à une clairance réduite de la caféine et à une prolongation de sa demi-vie plasmatique.

### **Interactions du médicament avec les produits à base de plantes**

Les interactions avec les produits de phytothérapie n'ont pas été établies.

### **Interactions du médicament avec les tests de laboratoire**

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

**Adultes** : La posologie recommandée de *CO NORFLOXACIN* pour les infections des voies urinaires est un comprimé de 400 mg à prendre deux fois par jour avec un verre d'eau au moins une heure avant, ou deux heures après l'ingestion d'un repas ou de lait, pendant 7 à 10 jours.

Pour les femmes atteintes de cystite aiguë sans complication, la durée du traitement peut être réduite à trois (3) jours.

Pour les adultes atteints d'urétrite gonococcique ou de cervicite, la posologie recommandée de *CO NORFLOXACIN* est de deux comprimés de 400 mg (800 mg) à prendre en une seule dose.

**Gériatrie** : la posologie recommandée de *CO NORFLOXACIN* chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale pour leur âge est la même que pour les adultes comme indiqué ci-dessus.

**Fonction rénale déficiente** : *CO* NORFLOXACIN peut s'utiliser dans le traitement des patients en insuffisance rénale qui n'ont pas besoin d'hémodialyse.

Chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 0,50 mL/s/1,73 m<sup>2</sup> (30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) mais supérieur à 0,11 mL/s/1,73 m<sup>2</sup> (6,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose recommandée est d'un comprimé de 400 mg une fois par jour (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Quand on ne dispose que du niveau de créatinine sérique, la formule suivante (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) peut être utilisée pour convertir cette valeur en clairance de la créatinine. La créatinine sérique devrait être représentative d'une fonction rénale stable :

$$\text{Hommes : } \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$$

Femmes : 0,85 x valeur ci-dessus

Pour convertir en unités internationales, multiplier les résultats par 0,01667.

L'administration aux patients anuriques n'est pas recommandée.

**Pédiatrie** : l'innocuité et l'efficacité de la norfloxacine chez les enfants prépubères n'ont pas été établies. *CO* NORFLOXACIN ne doit pas être utilisée chez les patients avant la fermeture des épiphyses (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Dose omise**

Les patients qui omettent une dose doivent prendre la dose recommandée selon leur calendrier, au prochain moment prévu. Les patients ne doivent pas doubler la dose pour compenser la dose omise.

## **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage avec la norfloxacine n'a été rapporté à ce jour; par conséquent, ni les signes ni les symptômes de surdosage n'ont été identifiés.

En cas de surdosage aigu récent, l'estomac doit être vidé en induisant des vomissements ou par des lavages gastriques, et il faut observer attentivement le patient et lui administrer un traitement de soutien symptomatique. Il faut maintenir une hydratation adéquate afin d'éviter le développement possible d'une cristallurie. La norfloxacine n'est pas dialysable.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

La norfloxacine est un agent antibactérien de la famille des quinolones, un acide carboxylique, pour administration orale. La norfloxacine inhibe la synthèse d'acide désoxyribonucléique bactérien et est bactéricide.

Au niveau moléculaire, trois actions précises contribuant à inhiber les cellules de *E. coli* ont été attribuées à la norfloxacine :

- 1). inhibition de la réaction ATP-dépendante de superenroulement de l'ADN catalysée par l'ADN gyrase
- 2). inhibition de la relaxation de l'ADN superenroulé
- 3). promotion de la rupture de l'ADN double brin.

### Pharmacocinétique

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la norfloxacine

	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (mg · h/L)	Clairance (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> )	Volume de distribution (litres/kg)
moyenne pour une dose unique (400 mg)	1.5 ± 0.6	~ 3	4.8	7.2 ± 3.0	3.2 ± 1.4

Absorption : chez quinze hommes volontaires sains en état de jeûne âgés de 22 à 52 ans (âge moyen : 34,1 ± 9,2 ans), la moyenne du pic de concentration sérique de la norfloxacine était de 1,5 ± 0,6 (0,6-2,7) mg/L et ce pic était atteint dans un délai de 1 h à 1 h 30 suivant l'administration orale de doses de 400 mg (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Pharmacocinétique).

Les données suggèrent que 30-40 % d'une dose orale de norfloxacine est absorbée (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Élimination et métabolisme).

Théoriquement, on s'attendrait à ce que des concentrations stationnaires de norfloxacine soient atteintes deux jours après l'administration de la dose recommandée.

La nourriture réduit légèrement l'absorption de la norfloxacine, comme en témoigne une réduction d'environ 30 % du pic de concentration sérique et d'environ 35 % du pic de concentration urinaire.

**Distribution** : à une concentration sérique de 2,5 mg/L, le taux de liaison aux protéines sériques humaines est de 10 à 15 %.

La norfloxacin se retrouve dans le foie, la vésicule biliaire, la bile de la vésicule biliaire, la bile du canal cholédoque, la bile, la prostate, les reins (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Concentrations tissulaires).

**Métabolisme** : suite à l'administration orale d'une dose de norfloxacin à quinze hommes volontaires sains en état de jeûne, âgés de 22 à 52 ans (âge moyen :  $34,1 \pm 9,2$  ans), 25 %-30 % de la norfloxacin a été récupérée sans changement dans l'urine sous 48 heures. Une autre partie de 8-10 % de la dose est récupérée sous forme de six métabolites avec des modifications sur le cycle pipérazine. La norfloxacin et ces métabolites ont été détectés dans la bile. Les six métabolites ont aussi été détectés dans l'urine (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Élimination et métabolisme).

**Élimination** : la norfloxacin a été récupérée dans les selles, avec des signes d'activité antimicrobienne. L'élimination rénale de la norfloxacin s'effectue aussi bien par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Élimination et métabolisme).

### **Populations et pathologies particulières**

**Pharmacocinétique chez la personne âgée** : chez 6 patients âgés de 67 à 74 ans, 4 femmes et 2 hommes, dont la fonction rénale était normale pour leur âge, à savoir que la clairance de la créatinine était de 91 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la norfloxacin a été éliminée plus lentement en raison de leur fonction rénale légèrement diminuée, occasionnant une petite augmentation des concentrations plasmatiques du médicament (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Gériatrie)


**Pharmacocinétique en présence d'insuffisance rénale** : l'élimination de la norfloxacin chez des patients dont la clairance de la créatinine (Ccr) est supérieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,50 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), était similaire à celle des volontaires sains. Chez des patients dont la Ccr est inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,50 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) mais supérieure à 6,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,11 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), moins de 10 % d'une dose orale a été éliminée dans l'urine. La demi-vie d'élimination de la norfloxacin dans le sérum a augmenté jusqu'à 6,5 heures chez ces patients (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Insuffisance rénale).

**Probénécide** : l'élimination urinaire de la norfloxacin sur 12 heures suite à l'administration d'une dose de 200 mg s'est trouvée réduite de 28 % de la dose à 14 % de la dose par l'administration concomitante de probénécide.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés à une température comprise entre 15 et 30 °C dans des récipients hermétiquement fermés, à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière directe.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Formes posologiques :** *CO* NORFLOXACIN 400 mg se présente sous forme de comprimés blancs, enrobés, de forme ovale, convexes, portant en relief les inscriptions « N » rainure « 0 » sur une face et  sur l'autre face.

**Composition :** chaque comprimé contient 400 mg de norfloxacin et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enduit pelliculé contient : alcool polyvinylique, lécithine de soja, talc, dioxyde de titane, gomme de xanthane.

**Conditionnement :**

*CO* NORFLOXACIN est disponible en boîtes de 30 comprimés dans des plaquettes alvéolées et en flacons PEHD de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination	norfloxacin
commune :	acide 1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)quinoline-3-carboxylique
Dénomination chimique :	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$
	319.34

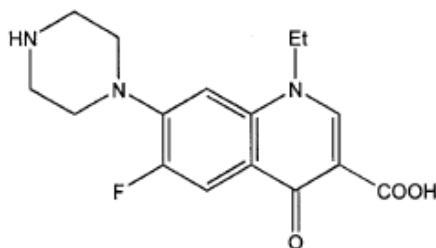
#### Formule

moléculaire : Poids

moléculaire :

Formule

développée :



Propriétés physicochimiques : La norfloxacin se présente sous forme d'une poudre blanche ou jaune pâle, hygroscopique, photosensible, dont le point de fusion est de 220 à 221 °C. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'acétone et dans l'alcool. Sa solubilité dans l'eau est minimale dans la fourchette de pH comprise entre 6 et 10. Les constantes de dissociation sont :  $pK_{a1} = 6,3$  et  $pK_{a2} = 8,8$ ; et la valeur du pH est 7,22.

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude de bioéquivalence, croisée avec inversion de traitement, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur les comprimés de *CO NORFLOXACIN* (comprimés de norfloxacine USP) à 400 mg comparés aux comprimés du produit de référence canadien, Noroxin<sup>MD</sup> à 400 mg, a été menée auprès d'hommes en santé, volontaires et en état de jeûne. Une synthèse des données de biodisponibilité est présentée dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Données comparatives de biodisponibilité de *CO NORFLOXACIN* (comprimés de norfloxacine USP) à 400 mg et de comprimés de Noroxin<sup>MD</sup> à 400 mg (non corrigées pour l'activité)**

<b>Composé à analyser : Norfloxacine (1 x 400 mg) À partir de données mesurées et transformées en log  Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Comprimés de norfloxacine à 400 mg</b>	<b>Noroxin<sup>MD</sup> comprimés à 400 mg<sup>†</sup></b>	<b>Rapport (%) des moyennes géométriques</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	4590.89 5019,19 (31,51)	4350.08 4914,91 (39,72)	105.54	89.94- 123.83
ASC <sub>1</sub> (ng·h/mL)	4907.35 5312,44 (30,70)	4669.35 5214,23 (38,96)	105.1	90.85- 121.58
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1024.61 1133,05 (33,90)	913.95 1062,23 (45,13)	112.11	94.85- 132.50
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	1,17 (50,01)	1,46 (38,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	6,08 (13,08)	6,03 (11,32)		

† Noroxin<sup>MD</sup> (Merck Frosst Canada & Co.) a été fabriqué et acheté au Canada.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Système nerveux central

La norfloxacine (0,1-1,0 g/kg PO) n'a pas présenté d'influence significative sur le comportement lors de divers tests pharmacologiques visant à examiner ses effets sur l'activité du système nerveux central, que ce soit chez les souris ou les rats. De même, des doses i.v. de norfloxacine (10 mg/kg) n'ont pas produit de changement dans le système nerveux central de lapins sur lesquels des électrodes d'enregistrement avaient été implantées.

## **Système nerveux périphérique**

L'administration par voie intraveineuse de norfloxacine (10 mg/kg) à des chats a modérément réduit (de 30 %) les contractions de la membrane nictitante induites par stimulation de la fibre préganglionnaire ou postganglionnaire. Les contractions stimulées par le nerf du muscle tibial chez le lapin n'ont cependant pas été affectées par des doses similaires de norfloxacine.

En utilisant des préparations *in vitro* de muscle lisse (iléon et trachée de cobaye), la norfloxacine (100-300 mg/L) n'a pas démontré d'activité anticholinergique, antisérotinergique ou antihistaminergique. La norfloxacine n'a pas non plus altéré le tonus musculaire intrinsèque de ces préparations. Dans le canal déférent isolé de rat, la norfloxacine a altéré les réponses à la norépinéphrine (provoquant une légère augmentation des faibles concentrations et une légère diminution des concentrations élevées) bien que l'on n'ait pas observé d'altération des réponses à l'épinéphrine dans l'iléon et la trachée de cobaye. La norfloxacine (100 mg/L) a légèrement réduit l'amplitude des contractions spontanées de l'utérus chez des rates gravides et non gravides et dans l'iléon de lapin *in vitro*. Cependant, *in vivo* la norfloxacine i.v. (10 mg/kg) est restée sans effet significatif sur les contractions spontanées de l'estomac, l'intestin, la vésicule biliaire et l'utérus des lapins. De manière similaire, la motilité gastrointestinale des souris n'a pas été affectée par des doses de 1,0 g/kg PO de norfloxacine.

## **Systèmes cardiovasculaire et respiratoire**

La norfloxacine (en bolus de 1,0 mg) a fait légèrement augmenter ( $10 \pm 3$  %) la circulation coronarienne et diminuer le rythme cardiaque ( $7 \pm 2$  %) tout en induisant une diminution modeste de la force contractile ( $45 \pm 4$  %) dans des cœurs de cobaye isolés sous perfusion. Dans l'artère isolée d'oreille de lapin, un bolus similaire de 1 mg de norfloxacine a produit une faible diminution transitoire suivie d'une augmentation du flux sanguin. *In vivo*, la norfloxacine administrée par voie intraveineuse a fait augmenter d'environ 20 % le rythme respiratoire chez des lapins anesthésiés par l'uréthane (30 mg/kg de norfloxacine) et chez des chiens anesthésiés par un barbiturate (10 mg/kg de norfloxacine). Chez ces animaux, la pression artérielle avait tendance à être réduite sans changement notable du rythme cardiaque. La diminution de la pression artérielle chez les lapins (d'environ 15 %) et chez les chiens en particulier, affichait une variation considérable entre les animaux (chez 3 chiens sur 6, la diminution était de 90-100 mm Hg). Une perfusion de norfloxacine (180 mg/heure i.v.) a produit une augmentation du rythme respiratoire (de 60 %) accompagnée d'une diminution (d'environ 10 %) de la pression artérielle sans changement du rythme cardiaque chez les chiens. Chez des rats anesthésiés à l'uréthane, une perfusion de norfloxacine (200 mg/kg i.v.) a entraîné une réduction d'environ 20 % de la pression artérielle. Cette réduction a été inhibée par la diphénhydramine mais n'a pas été affectée par l'atrophine, le propranolol ou la phentolamine. L'administration orale de norfloxacine (1,0 g/kg) n'a pas altéré la pression artérielle chez les rats non anesthésiés.

## **Autres systèmes**

L'administration de norfloxacine (1,0 g/kg PO) n'a pas changé la glycémie ou le temps de coagulation ni démontré d'activité anti-inflammatoire chez les rats. Par ailleurs, la norfloxacine (300 mg/kg PO) n'a pas pu prévenir les ulcères de stress induits par le froid chez les rats. L'administration sous-cutanée de norfloxacine (200 mg/kg) a entraîné une réduction significative, d'environ 90 %, de la sécrétion d'acide gastrique alors que des doses aussi élevées que 1,0 g/kg PO n'ont pas altéré la sécrétion de bile chez les rats. L'administration de norfloxacine (1,0 g/kg PO) a entraîné une réduction significative (de 30 %) du volume urinaire sur 24 heures, une réduction de l'élimination urinaire de  $\text{Na}^+$  (d'environ 25 %) et une augmentation significative de l'élimination urinaire de  $\text{K}^+$  (d'environ 30 %) sur cette période de temps. Aucun de ces effets n'a été observé à des doses de 100 mg/kg PO.



### Pharmacocinétique chez l'animal

L'absorption, la distribution et l'élimination de la norfloxacine ont été étudiées chez les rats, les chiens, les singes, les souris et les lapins. L'absorption suite à l'administration orale est rapide pour toutes les espèces, allant de 10-12 % chez les rats, les souris et les lapins et à 20-25 % chez les singes et à 70 % chez les chiens beagle. Les niveaux sériques de norfloxacine mesurés 0,5 à 4 heures après l'administration orale du médicament à des singes (25 mg/kg) variaient entre 0,3 et 2,35 µg/mL. Chez les rats, les chiens et les singes, 8 %, 39 % et 17 % des quantités respectivement administrées par voie orale ont été éliminées dans l'urine, principalement sous la même forme inchangée (> 75 %), mais, aussi sous forme de diverses combinaisons des six métabolites portant tous des modifications du cycle pipérazine.

### Pharmacologie humaine

#### Pharmacocinétique

Chez quinze hommes volontaires sains en état de jeûne âgés de 22 à 52 ans (âge moyen :  $34,1 \pm 9,2$  ans), les moyennes des pics de concentration sérique de norfloxacine étaient de  $0,8 \pm 0,3$  (0,4- 1,5) et  $1,5 \pm 0,6$  (0,6- 2,7) mg/L et étaient atteintes 1 heure à 1 heure 30 après l'administration orale de doses de 200 mg et de 400 mg, respectivement (voir Figure 1).

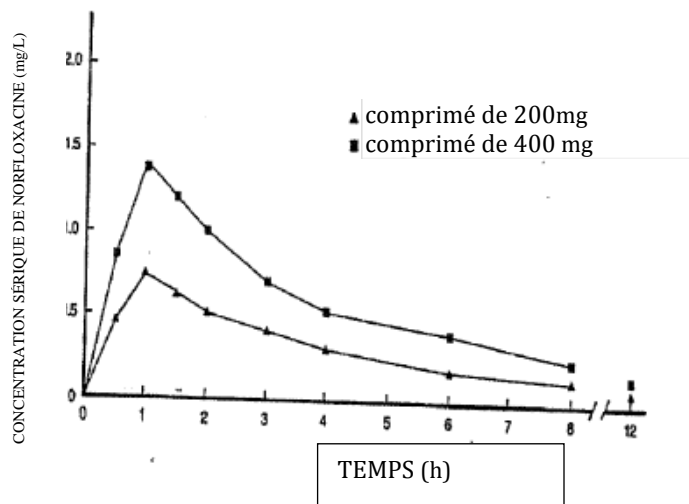


FIGURE 1 Concentrations moyennes de norfloxacine sérique après des doses orales uniques.

La demi-vie moyenne d'élimination de la norfloxacine était d'environ 3 heures (2,3-4,5). Ainsi, comme cela avait été observé dans un autre groupe de vingt-six volontaires sains (23 hommes et 3 femmes) âgés de 19 à 50 ans (âge moyen :  $28,6 \pm 9,1$  ans), des traitements par la norfloxacine à raison de 400 mg administrés toutes les 12 heures ont produit une légère accumulation (voir Figure 2).

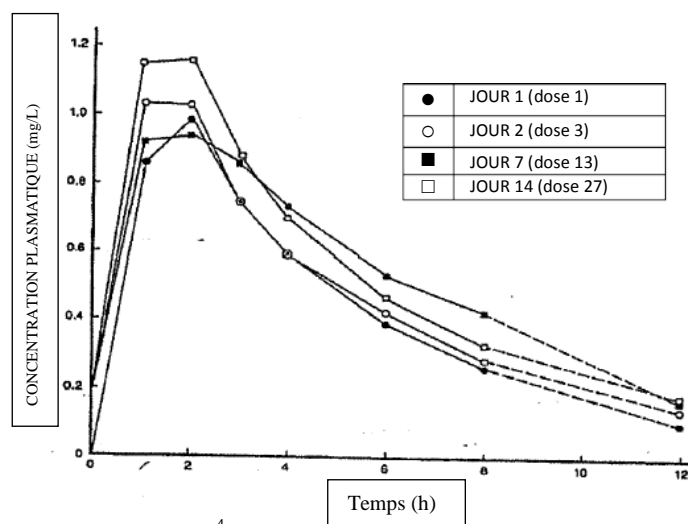


FIGURE 2 Concentrations plasmatiques moyennes de norfloxacine après des doses de 400 mg administrées toutes les 12 heures.

Théoriquement, on s'attendrait à ce que des concentrations stationnaires de norfloxacine soient atteintes deux jours après l'administration de la dose recommandée.

Les informations pharmacocinétiques pour les volontaires en santé normaux sont présentées dans le tableau 5.

### Élimination et métabolisme :

Suite à l'administration orale à quinze hommes volontaires sains en état de jeûne, âgés de 22 à 52 ans (âge moyen :  $34,1 \pm 9,2$  ans), 25 %-30 % d'une dose de norfloxacine a été récupérée sans changement dans l'urine sous 48 heures (voir Tableau 4).

**Tableau 4 : Élimination urinaire moyenne de la norfloxacine**

	Heures après l'administration									Total
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24-48	
	Concentration urinaire, µg/mL (± É.T.)									
dose de 200 mg	37.7 (31,3)	139.1 (159,9)	65.7 (88,3)	44.5 (54,8)	19.1 (10,7)	19.2 (9,9)	16.5 (10,5)	7.3 (6,4)	1.0 (1,7)	
dose de 400 mg	38.6 (206,0)	392.7 (302,0)	244.6 (300,9)	141.0 (182,9)	57.0 (60,5)	42.2 (26,4)	36.0 (24,1)	13.7 (9,9)	1.5 (2,0)	
dose de 400 mg pers. âgées	100.6 (100,8)	154.1 (85,1)	148.3 (74,0)	67.8 (77,5)	101.8 (59,5)	43.0 (23,1)	30.5 (11,0)	12.8 (7,0)		
	Quantité éliminée, mg (± É.T.)									
dose de 200 mg	3.2 (2,4)	14.2 (6,6)	8.2 (2,6)	5.0 (2,0)	6.5 (3,7)	3.9 (1,6)	5.0 (3,3)	5.3 (3,2)	0.9 (1,3)	52.2 (18,6)
dose de 400 mg	7.5 (6,4)	22.6 (9,9)	19.7 (12,9)	12.5 (6,6)	14.2 (6,4)	8.8 (3,4)	10.2 (4,3)	8.3 (4,3)	1.3 (1,8)	105.1 (36,2)
dose de 400 mg pers. âgées	9.0 (3,3)	19.0 (9,0)	16.0 (9,0)	6.3 (3,7)	8.7 (5,9)	8.3 (7,1)	8.7 (4,2)	7.1 (3,2)		83.2 (31,6)

Pendant la même période de temps, une autre partie de 8-10 % de la dose est récupérée sous forme de six métabolites avec des modifications sur le cycle pipérazine. Les deux métabolites majeurs sont les dérivés 3-oxo-pipérazinyl et 7-éthylènediamine. Le 3-oxo-pipérazinyl est prédominant et aucun conjugué glucuronide n'a été détecté. La norfloxacine et ces métabolites ont été détectés dans la bile. La concentration de norfloxacine dans la bile était de 5 µg/mL, recueillie 1-2 heures après l'administration orale d'une dose de 200 mg à un patient atteint de lithiase cholédocienne. Un rapport de distribution similaire des six métabolites a été retrouvé dans la bile et dans l'urine. Ces données suggèrent qu'une proportion de 30 à 40 % d'une dose orale de norfloxacine est absorbée. Après une dose unique de 400 mg de norfloxacine, des activités moyennes antimicrobiennes équivalentes à 164 (± 202), 338 (± 220), 632 (± 688), et 126 (± 123) µg de norfloxacine ont été récupérées dans les selles sur des périodes de 0-12, 12-24, 24-36, et 36-48 heures, respectivement.

L'élimination rénale de norfloxacine s'effectue aussi bien par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire comme l'indique la valeur élevée de la clairance rénale de  $4,58 \pm 1,18$  mL/s (intervalle : 2,68-7,07) [ $275 \pm 71$  mL/min (intervalle : 161 - 424)]. Deux à trois heures après une dose unique de 400 mg, des concentrations urinaires moyennes de 200 mg/L ou plus ont été obtenues dans l'urine. Chez les volontaires sains, les concentrations urinaires moyennes de norfloxacine restent au-dessus de 30 mg/L pendant au moins 12 heures après une dose de 400 mg (voir Tableau 4).

### Pharmacocinétique chez la personne âgée :

Chez 6 patients âgés de 67 à 74 ans, 4 femmes et 2 hommes, dont la fonction rénale était normale pour leur âge, à savoir que la clairance de la créatinine était de  $1,52 \pm 0,23$  mL/s/ $1,73$  m<sup>2</sup> ( $91 \pm 14$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), la norfloxacine a été éliminée plus lentement à cause de leur fonction rénale légèrement diminuée, occasionnant une petite augmentation des concentrations plasmatiques du médicament (voir Figure 3).

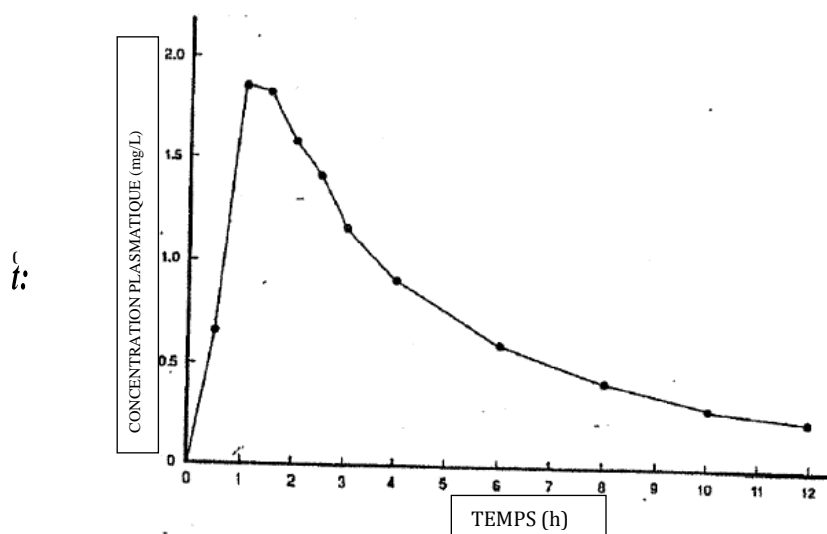


FIGURE 3 Concentrations plasmatiques moyennes de norfloxacine après l'administration d'une dose unique de 400 mg à des sujets âgés en bonne santé.

Environ 22 % de la dose de norfloxacine a été récupérée inchangée dans l'urine (voir Tableau 4). La clairance rénale du médicament était de 2,57 mL/s (154 mL/min). La concentration plasmatique maximale de norfloxacine était d'environ 2 mg/L et atteinte 1,3 heure après l'administration du médicament. La demi-vie plasmatique de la norfloxacine chez ces individus était de 4 heures (voir Tableau 5).

**Tableau 5 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des volontaires âgés en bonne santé et des volontaires en santé plus jeunes suite à l'administration d'une dose orale unique de 400 mg**

Paramètre	Volontaires âgés	Volontaires plus jeunes
C <sub>max</sub> (mg/L)	2,0 (± 0,8)	1,5 (± 0,6)
T <sub>max</sub> (h)	1,3 (± 0,4)	1,0 (± 0,4)
Demi-vie, h <sup>x</sup>	3,9	3,2
ASC totale, mg•h/L	9,8 (± 2,8)	6,6 (± 3,3)
Clairance rénale, mL/min	154 (± 16)	299 (± 95)
Clairance rénale, mL/s	2,57 (± 0,27)	4,98 (± 1,58)
% de dose récupérée dans l'urine	22 (± 7)	27 (± 9)

<sup>x</sup> moyenne harmonique

### Fonction rénale déficiente

L'élimination de la norfloxacine chez des patients dont la clairance de la créatinine (C<sub>cr</sub>) est supérieure à 30 mL/min/1,72 m<sup>2</sup> (0,50 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) était similaire à celle des volontaires sains. Chez des patients dont la C<sub>cr</sub> est inférieure à 30 mL/min/1,72 m<sup>2</sup> (0,50 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) mais supérieure à 6,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,11 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), moins de 10 % d'une dose orale a été éliminée dans l'urine. La demi-vie moyenne d'élimination de la norfloxacine dans le sérum a augmenté jusqu'à 6,5 heures chez ces patients (voir Tableau 6 et Figure 4).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la norfloxacine après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg chez des volontaires en santé et chez des patients souffrant d'insuffisance rénale à divers stades**

Paramètre							
Groupe	Clairance de la créatinine [ mL/s/1,73 m <sup>2</sup> ] (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> * (h)	Demi-vie <sup>x</sup> (h)	ASC totale (mg·h/L)	Clairance rénale (mL/min)	% de dose récupérée dans l'urine
I	[≥ 1,5] ≥ 90	1,51 (± 0,56)	1,4 (± 0,4)	3.47	6.94 (± 2,73)	297.2 (± 117,4)	28.2 (± 12,8)
II	[0,52 - 1,48] 31-89	1,91 (± 0,71)	1,3 (± 0,4)	3.38	9.53 (± 2,47)	264.5 (± 83,2)	35.3 (± 9,2)
III	[0,17 - 0,50] 10-30	1,70 (± 0,43)	1,8 (± 1,1)	6.57	24.01 (± 13,49)	17.8 (± 4,4)	6.7 (± 4,1)
IV	[0,11-0,15] 6.6-9	1,70 (± 0,92)	1,8 (± 1,2)	6.40	16.46 (± 14,52)	14.7 (± 8,4)	2.4 (± 1,1)

\* moyenne harmonique

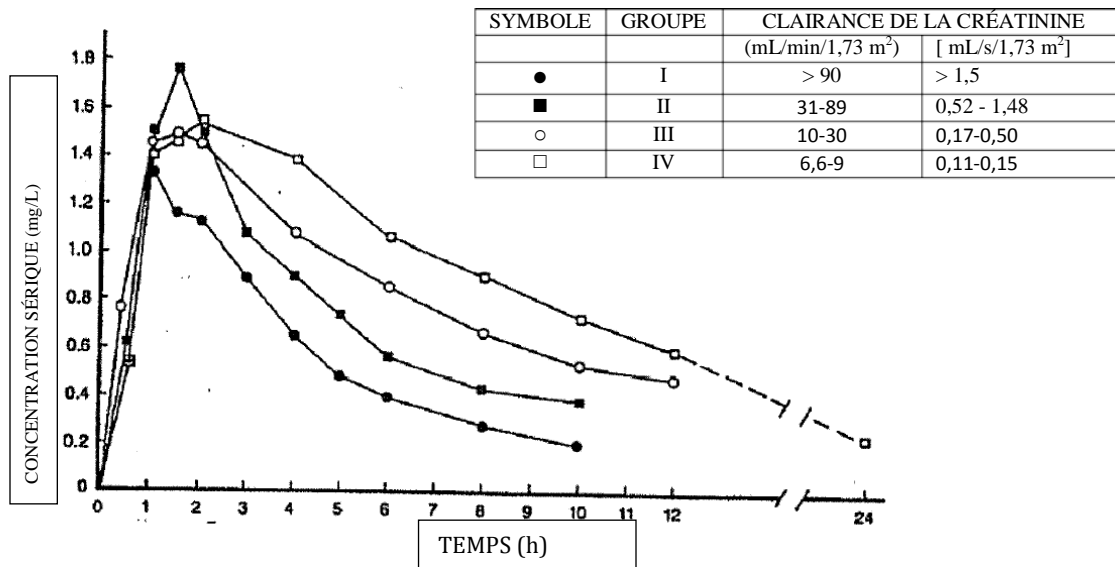


FIGURE 4 Concentrations sériques moyennes de norfloxacine suite à l'administration d'une dose unique de 400 mg à des volontaires en santé et à des patients atteints d'insuffisance rénale à divers stades.

### Probénécide

L'élimination urinaire de la norfloxacine sur 12 heures suite à l'administration d'une dose de 200 mg s'est trouvée réduite de 28 % de la dose à 14 % de la dose par l'administration concomitante de probénécide.

### Liaison aux protéines sériques

à une concentration sérique de 2,5 mg/L, le taux de liaison aux protéines sériques humaines est de 10 à 15 %.

### Concentrations tissulaires

Les concentrations concomitantes de norfloxacine dans le sérum, les tissus et les liquides corporels sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Concentrations de norfloxacine dans les tissus et les liquides corporels humains**

Tissu/liquide	Nb de sujets	Dose de norfloxacine (mg)	Moment de l'échantillonnage (h après la dose)	Concentration (± É.T.)	
				Tissu/liquide (mg/L ou mg/kg)	Sérum (µg/mL)
Foie	2	200 mg	2 h	3.40	0.10
				1.66	0.52
Vésicule biliaire	2	200 mg	2,5 h	< 0,2 0.48	
Bile de la vésicule biliaire	2	200 mg	2 h	0.15	0.10
				4.46	0.52
Bile du canal cholédoque	20	400 mg	2 h	10,3 (± 2,7)	1,25 (± 0,3)
Bile	2	200 mg	2,5 h	0.41	
				4.19	
Bile	20	400 mg	2 h	8,8 (± 1,4)	1,25 (± 0,3)
Bile	1	100 mg	4 h	3.16	0.65
			6 h	5.68	0.48
			2 h	0.13- 0.70	0.18-1.2
			3 h	2.72- 6.0	0.53 - 1.1
			4 h	2.60-4.20	0.6-0.83
Prostate	3	800 mg <sup>+</sup> 800 mg <sup>x</sup>	3-4 h	0,93 (± 0,66)	1,17 (± 0,55)
			1-2 h	< 0,25- 4,65	< 0,25- 5,30
Reins <sup>xx</sup>		800 mg <sup>x</sup>	2 h	16.2	4.30
			3 h	15.1	4.00
			6,5 h	3.9	0.32

+ Un comprimé de 400 mg au moment initial (temps zéro) le soir avant la chirurgie, puis 11 h plus tard.

x Un comprimé de 400 mg entre 21 h et 22 h le soir précédant la chirurgie, puis un second comprimé de 400 mg une heure avant la chirurgie.

xx Les niveaux sériques chez 2 des 3 patients étaient plus élevés que prévu et par conséquent, il se peut que les concentrations rénales aient aussi été plus élevées que prévu.



## MICROBIOLOGIE

L'activité in vitro de la norfloxacin contre des isolats cliniques de bactéries aérobies gram-positives et gram-négatives est présentée dans le Tableau 8. La susceptibilité a été déterminée par des tests de dilution en milieu de gélose et en bouillon de culture, pH 7,1 - 7,4 en utilisant des tailles de l'inoculum variant entre  $10^4$  et  $10^5$  unités formant colonie (ufc) par mL. La norfloxacin n'a pas d'activité utile contre *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., et *Clostridium* spp., autre que *C. perfringens*.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de norfloxacin contre les bactéries aérobies ne sont pas affectées de manière considérable par la composition du milieu de culture ou par les changements de taille de l'inoculum dans un intervalle de  $10^3$  à  $10^6$  ufc/spot d'inoculation (Tableau 9). Dans une étude avec 37 entérobactéries sur gélose de Mueller-Hinton, les augmentations des valeurs de CMI de la norfloxacin à  $10^8$  ufc/spot d'inoculation étaient de 2 à 4 fois supérieures à celles pour  $10^6$  ufc/spot d'inoculation.

Des CMI de 4 à 33 fois plus élevées ont été observées lorsque des entérobactéries représentatives ont été testées simultanément en milieu gélosé offrant une sensibilité adaptée aux tests diagnostiques à pH 5,5 (intervalle de CMI = 0,12 à 32 mg/L) et à pH 7,2 (intervalle de CMI = 0,015 à 4). Cette réduction de l'activité antibactérienne suggère un effet de pH (Tableau 9). Dans des cultures de gélose contenant des échantillons d'urine humaine à pH 6,5, les CMI observées variaient dans une fourchette de 0,06 à 16 mg/L. Le contenu en magnésium de l'urine pouvait expliquer l'activité réduite de la norfloxacin et des autres quinolones en culture de gélose avec des échantillons d'urine humaine.

Généralement, les concentrations minimales bactéricides (CMB) de la norfloxacin sont de 1 à 4 fois supérieures aux CMI contre les bactéries susceptibles. À ces concentrations, la norfloxacin est bactéricide, même lorsque les bactéries sont dans leur phase stationnaire de croissance.

**Tableau 8 : Pourcentage cumulatif des souches inhibées aux concentrations de norfloxacine indiquées**

Organisme	Nb / souches	(mg/L)																
		0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
<i>Achromobacter</i>	(30)											3	7	13		37	60	73
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(122)								1	7	20	38	62	91	96	100		
<i>Alcaligenes faecalis</i>	(23)											4		9	22	70	91	
<i>Citrobacter freundii</i>	(27)					26	48	74	93	96	100							
<i>Citrobacter spp.</i>	(15)						60		80	87		100						
<i>Enterobater cloacae</i>	(76)					3	28	50	92	96		97	100					
<i>Enterobacter spp.</i>	(67)						33	55	87	91	96	97	100					
<i>Escherichia coli</i>	(417)					0.5	47	77	93	95	97	99	99	100				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(50)						6	30	64	84	88	94	98	100				
<i>Klebsiella spp.</i>	(138)						24	56	77	84	95	99	99	100				
<i>Morganella morganii</i>	(52)					2	25	79	87		94	100						
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(589)*	0.5	2	14	56	82	95	99	99	99				100				
<i>Proteus mirabilis</i>	(115)						51	63	74	93	100							
<i>Proteus vulgaris</i>	(58)					10	26	67	93	98	100							
<i>Proteus spp., indole+</i>	(10)						90	100										
<i>Proteus spp.</i>	(27)							52	93	100								

Organisme	Nb/ souches	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
<i>Providencia rettgeri</i>	(111)					10	23	43	66	74	80	85	87	93	100			
<i>Providencia stuartii</i>	(16)				6	32	63	76	82	88		94			100			
<i>Providencia spp.</i>	(20)							80	85	95	95	100						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(245)							1	8	36	64	84	92	98		100		
<i>Pseudomonas cepacia</i>	(17)												6		71	100		
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	(43)												2	9	49	84	95	100
<i>Pseudomonas spp.</i>	(112)							10	12	58	81	86	90	96	99	100		
<i>Salmonella spp.</i>	(11)						55		91		100							
<i>Serratia marcescens</i>	(87)							6	44	67	79	85	90	93	99	100		
<i>Serratia spp.</i>	(20)						15	95	100									
<i>Shigella spp.</i>	(3)								100X									
<i>Staphylococcus aureus</i>	(111)							1	2	8	42	76	95	99	100			
<i>Staphylococcus epidermis</i>	(75)							3	15	41	81	95	97	100				
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(15)								13	13	87	100						
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(10)										10	90	100					
<i>Streptococcus bovis</i>	(15)								20	20	33	53	80	87	100			
<i>Streptococcus faecalis</i>	(67)										3	52	91	100				
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	(20)												15	50	90	100		

\* Inclut 303 souches productrices de pénicillinase.

\* Seulement trois souches.

**Tableau 9 : Effet de la composition du milieu de culture, du pH et de la taille de l'inoculum sur l'activité antibactérienne de la norfloxacine**

Organisme/souche	CMI (mg/L)											
	Milieu de culture <sup>a</sup>				pH <sup>b</sup>			Taille de l'inoculum (ufc) <sup>c</sup>				
	GST	GN	GMH	ICC	6	7	8	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2868	0.125	1.0	0.5	2	4	2	2	2	2	2	
<i>Escherichia coli</i>	4391	0.03	0.06	0.06	0.06		0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4005	0.06	0.06	0.06	0.06	NE	NE	NE	0.03	0.06	0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i>	4392	0.25	0.25	0.25	0.5	8	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	3125	0.125	0.25	0.125	0.25	2	0.5	0.125	0.03	0.125	0.03	0.125
<i>Serratia marcescens</i>	2854	0.25	0.5	0.125	0.25	NE	NE	NE	0.125	0.125	0.06	0.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2835	1	1	1	2	4	1.0	0.5	1	1	0.5	0.5

a GST = gélose de soja trypticase (BBL); GN = gélose nutritive (Difco); GMH = gélose de Mueller-Hinton (BBL); IFC = infusion cœur-cerveau (Difco); 10<sup>6</sup> ufc, pH 7,3

b bouillon de soja trypticase, 10<sup>5</sup> ufc/mL; NE = non effectué

c GST (BBL), pH 7,3

### Développement de résistance

Une augmentation progressive de la CMI de norfloxacine a été démontrée dans cinq isolats bactériens par des passages quotidiens dans des concentrations subinhibitrices du médicament (Tableau 10). On a également observé une résistance croisée avec d'autres antibactériens de la famille des quinolones.

**Tableau 10 : CMI comparative de norfloxacine pour des souches parentes et dérivées**

Organisme/souche	CMI parente	CMI de norfloxacine (mg/L) <sup>x</sup>		
		R3	R5	R5
<i>Escherichia coli</i>	2891	0.25	0.25	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4354	0.25	4	8
<i>Proteus vulgaris</i>	2829	0.25	0.5	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2835	0.5	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4310		4	32

<sup>x</sup> Test de dilution du bouillon de culture, inoculum 10<sup>6</sup> ufc/mL, bouillon de soja trypticase.

R3 = souche parente après 3 transferts.

R5 = souche parente après 5 transferts.

La fréquence à laquelle des mutants résistants apparaissent varie entre les espèces (Tableau 11), elle est maximale pour *P. aeruginosa* et minimale pour *E. coli*. Dans des concentrations situées dans une fourchette de deux dilutions de la CMI, des mutants de *P. aeruginosa* peuvent être isolés assez fréquemment ( $10^{-4}$  à  $10^{-6}$ ), tandis que ceux d'*E. coli* sont relativement peu communs ( $10^{-8}$ ). Des concentrations croissantes de norfloxacine correspondaient à des fréquences plus faibles de mutants (Tableau 11).

**Tableau 11 : Fréquence des mutants résistants à la norfloxacine parmi diverses espèces bactériennes des genres *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, et *Staphylococcus Aureus***

Organisme/souche		Norfloxacine (mg/L) <sup>x</sup>		
		0.15	0.45	1.5
<i>Escherichia coli</i>	3773	$1,1 \times 10^{-8}$	ND	ND
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4007	$7,5 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-7}$	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3972	$2,2 \times 10^{-7}$	$5,1 \times 10^{-8}$	ND
<i>Enterobater cloacae</i>	301	$2,3 \times 10^{-8}$	ND	ND
<i>Serratia marcescens</i>	1581	$4,6 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-9}$
<i>Citrobacter freundii</i>	2301	$5,0 \times 10^{-8}$	ND	ND
<i>Proteus vulgaris</i>	J 17	$1,2 \times 10^{-6}$	ND	ND
<i>Morganella morganii</i>	2481	$1,3 \times 10^{-7}$	ND	ND

Organisme/souche		Norfloxacine (mg/L)		
		2	8	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1404	$8,9 \times 10^{-5}$	$7,3 \times 10^{-9}$	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	976	$4,6 \times 10^{-7}$	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	526	$1,3 \times 10^{-6}$	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	380	ND	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	133	$4,6 \times 10^{-4}$	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	89	$5,4 \times 10^{-7}$	ND	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	51	ND	ND	
<i>Staphylococcus aureus</i>	105	ND	ND	
<i>Staphylococcus aureus</i>	137	$4,1 \times 10^{-9}$	ND	

<sup>x</sup> Après une nuit d'incubation en bouillon de soja trypticase (Oxoid), les cultures ont été diluées 10 et 100 fois et étalées sur des boîtes de gélose CLED (Oxoid) contenant diverses concentrations de norfloxacine.

ND = non détectable, fréquence des mutants résistants  $< 10^{-10}$ .

On a rapporté que pour les isolats urinaires résistants à l'acide nalidixique, les CMI de norfloxacine sont supérieures à celles correspondant aux souches susceptibles à l'acide nalidixique. Dans une étude, l'intervalle des CMI de norfloxacine pour des souches d'entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique (CMI  $\geq$  128 mg/L) était de 0,06-16 mg/L (Tableau 12), soit des concentrations 4 à 16 fois plus élevées que celles correspondant aux souches susceptibles à l'acide nalidixique testées (intervalle de CMI entre 0,015 et 1,0 mg/L). Par conséquent, la résistance induite à l'acide nalidixique était associée avec une résistance croisée à la norfloxacine.

**Tableau 12 : CMI de norfloxacine contre des souches d'entérobactéries urinaires susceptibles et résistantes à l'acide nalidixique**

Organismes (nb de souches testées)	Intervalle de CMI (mg/L) <sup>x</sup>
Susceptible à l'acide nalidixique <sup>a</sup> (59)	
Milieu gélosé pour l'étude de la sensibilité (Oxoid) (pH 7,2)	0,015-0,12
Milieu gélosé avec de l'urine (pH 6,5)	0,06- 1,0
Résistantes à l'acide nalidixique <sup>b</sup> (44)	
Milieu gélosé pour l'étude de la sensibilité (pH 7,2)	0,06-4,0
Milieu gélosé avec de l'urine (pH 6,5)	0,25- 16,0

X L'inoculum a été appliqué à l'aide d'un inoculateur multipoint délivrant environ 10<sup>2</sup> ufc/spot d'inoculation.

a CMI  $\leq$  32 mg/L

b CMI  $\geq$  128 mg/L

Les microorganismes résistants à l'acide nalidixique ont été inhibés par la norfloxacine à une concentration de 16 mg/L ou moins, pour environ 90 % des isolats examinés. La norfloxacine est active *in vitro* contre les *Enterobacteriaceae* et les bacilles gram-négatifs sans pouvoir de fermentation (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) résistants à l'ampicilline, la carbénicilline, le triméthoprime et les aminoglycosides. On a démontré un antagonisme *in vitro* entre la norfloxacine et la nitrofurantoïne.

### Test de susceptibilité

Le test standardisé des disques (1-3) pour mesurer la susceptibilité aux antibiotiques [précédemment appelé procédure de Kirby-Bauer] (à l'aide d'un disque imprégné de 10 µg de norfloxacine d'un diamètre de 6 mm) ou un test de susceptibilité par dilution devrait être effectué.

Les microorganismes devraient être testés avec des disques imprégnés de norfloxacine, puisque des tests *in vitro* ont montré que la norfloxacine était active contre les genres et les souches de bactéries dont on sait ou dont on a pu déterminer qu'elles sont résistantes lorsque des disques d'acide nalidixique sont utilisés.

**Tableau 13 : Interprétation des critères de susceptibilité à la norfloxacine (pour des infections légères ou modérées des voies urinaires)**

	Diamètre de la (disques imprégnés de 10 µg de (mm)	CMI approximative associée (µg/mL)
Susceptible	≥ 17	≤ 4
Intermédiaire	13 - 16	8
Résistante	≤ 12	≥ 16

Les critères de susceptibilité s'appliquent seulement à des organismes isolés à partir de l'urine (du tractus urinaire).

On manque de données cliniques permettant d'indiquer si ces mêmes critères de susceptibilité pourraient s'avérer appropriés pour le traitement d'infections graves des voies urinaires par antibiothérapie orale.

Les limites de contrôle qualité proposées pour les tests de susceptibilité sont présentées dans le Tableau 14.

**Tableau 14 : Limites de contrôle qualité des tests de susceptibilité à la norfloxacine**

Organisme	Diamètre de la zone (mm)	CMI (mg/L)
<i>E. coli</i> ATCC* 25922	28-35	0,03-0,12
<i>S. aureus</i> ATCC* 25923	17-28	
<i>S. aureus</i> ATCC* 29213		0,5-2,0
<i>S. faecalis</i> ATCC* 29212		2,0-8,0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC* 27853	22-29	1,0-4,0

\* Marque commerciale d'American Type Culture Collection

## TOXICOLOGIE

### Toxicologie aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> mg/kg (intervalle de confiance de 95 %)
Souris	Mâle	PO	> 4 000
Souris	Mâle	Sous-cutanée	> 1 500
Souris	Mâle	Intramusculaire	471 (405 - 545)
Souris	Mâle	Intraveineuse	220 (209 - 232)
Souris	Femelle	PO	> 4 000
Souris	Femelle	Sous-cutanée	> 1 500
Souris	Femelle	Intramusculaire	480 (429 - 538)
Souris	Femelle	Intraveineuse	237 (226 - 248)
Rat	Mâle	PO	> 4 000
Rat	Mâle	Sous-cutanée	> 1 500
Rat	Mâle	Intramusculaire	> 500
Rat	Mâle	Intraveineuse	270 (233 - 313)
Rat	Femelle	PO	> 4 000
Rat	Femelle	Sous-cutanée	> 1 500
Rat	Femelle	Intramusculaire	> 500
Rat	Femelle	Intraveineuse	245 (211 - 284)

Les six métabolites ont également été testés par voie orale pour déterminer leur toxicité aiguë chez les rats et les souris. On a estimé que les valeurs de la DL<sub>50</sub> étaient supérieures à 2 000 mg/kg.

### Étude sur la toxicité subaiguë

Des études de toxicité orale sur un mois ont été réalisées chez des rats (250, 500 et 1 000 mg/kg/jour, 10 mâles et 10 femelles par groupe), des chiens (50, 100 et 200 mg/kg/jour, un mâle et une femelle par groupe; ou 25, 50 et 100 mg/kg, b.i.d., 6 jours par semaine, 3 mâles et 3 femelles par groupe) et des singes (25, 50, 100 mg/kg, b.i.d., 6 jours par semaine, 2 mâles par groupe). Dans toutes les études, des groupes de taille similaire ont servi de groupes témoins et ont reçu de l'eau distillée.



Une légère augmentation de l'élimination de potassium urinaire a été observée chez les rates à des doses de 500 et 1 000 mg/kg/jour. Cependant, cette augmentation ne s'est pas accompagnée d'une diminution du potassium sérique. Une légère hypertrophie du cæcum a été observée chez 3 des 10 rats mâles à des doses de 1 000 mg/kg/jour. L'activité de la glucose phosphatase hépatique était légèrement augmentée à toutes les doses chez les chiens auxquels on avait administré 25, 50 ou 100 mg/kg b.i.d. de norfloxacine.

## **Études sur la toxicité chronique**

### **Rat**

Une étude sur la toxicité orale chronique a été réalisée pendant six mois chez des rats, à des doses de norfloxacine de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour (10 rats/sexe/groupe). Il en est ressorti seulement des effets minimes, manifestés par une faible diminution du poids corporel chez les rats mâles dans les groupes recevant 250 et 500 mg/kg/jour.

Une étude similaire a été réalisée chez des rats (15 rats/sexe/groupe) à des doses orales de norfloxacine de 0, 50, 200 et 600 mg/kg/jour. Il y a eu une légère diminution, non statistiquement significative, du gain de poids corporel chez les mâles ayant reçu 600 mg/kg/jour. De plus, une cristallurie consistant en dihydrate et sels magnésiens de norfloxacine s'est produite chez les rats dans les groupes recevant les doses de 200 et 600 mg/kg/jour. La cristallurie était plus fréquente chez les mâles ayant reçu 600 mg/kg/jour. Une incidence élevée d'hypertrophie du cæcum a été constatée à tous les niveaux de dose. On a observé des selles grises dans tous les groupes traités, et une diminution très légère mais statistiquement significative des protéines sériques a été observée chez les mâles ayant reçu la dose de 600 mg/kg/jour.

### **Chien**

Quatre études de toxicité chronique orale ont été réalisées pour évaluer le potentiel de toxicité de la norfloxacine chez les chiens suite à une administration chronique allant de 20 semaines à 13 mois. Les doses utilisées étaient : 0, 25, 50 et 100-200 mg/kg/jour (la dose a été augmentée suite à une absence d'effet induit par le médicament, 6 jours par semaine, 4 mâles et 4 femelles par groupe); 0, 50, 150 et 300 mg/kg/jour (7 jours par semaine, 3 mâles et 3 femelles par groupe); 0, 25, 50 et 100 mg/kg/jour, (7 jours par semaine, 1 mâle et 1 femelle par groupe); 0, 50, 100 et 150 mg/kg/jour (7 jours par semaine, 4 mâles and 4 femelles par groupe).

La cristallurie était évidente dans l'une de ces études, dans laquelle les chiens ont reçu le médicament aux doses de 50, 150 et 300 mg/kg/jour pendant 26 semaines. L'incidence était en corrélation avec la dose. Quatre chiens (1 et 3 dans les groupes ayant reçu la dose de 150 et 300 mg/kg/jour, respectivement) ont été trouvés morts ou ont été sacrifiés en raison d'une obstruction urinaire due aux cristaux de médicament. On a émis l'hypothèse que la cristallurie observée chez les chiens et les rats résultait d'une faible solubilité de la norfloxacine dans l'urine alcaline. Cette hypothèse a été étayée par l'observation d'une diminution significative de l'incidence de cristallurie et de l'absence d'obstruction urinaire chez des chiens (3 chiens/sexe/groupe) auxquels on avait administré, dans une étude distincte, des doses orales de 50, 150 et 300 mg/kg/jour de norfloxacine et dont l'urine était acidifiée par l'administration de chlorure d'ammonium. Le pH après acidification de l'urine était généralement de 6,0 ou inférieur, tandis que le pH urinaire des chiens chez qui des cristaux de médicament se sont formés se situait entre 6,86 et 8,28.

D'autres changements observés fréquemment dans les groupes recevant les doses de 150 et 300 mg/kg/jour consistaient en une incidence corrélée à la dose de vomissements, de selles grises ou couleur d'argile (à cause du médicament non absorbé) et en un retard de gain de poids corporel. Il y avait également des changements dans les paramètres hématologiques et la biochimie sérique (leucocytose, élévation de l'azote uréique et de la créatinine sérique), compatibles avec une urémie et une pyélonéphrite provenant d'une obstruction de l'urètre ou des reins.

## Études sur la reproduction

### Fertilité

L'effet de la norfloxacine sur la fertilité a été examiné chez des souris mâles et femelles. La norfloxacine a été administrée par voie orale à des doses de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour (20 par sexe et par groupe) sur une durée de 61 jours avant et pendant l'accouplement à des souris mâles, et sur une durée de 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sixième jour de la grossesse à des souris femelles. Il n'y a pas eu d'effet lié au traitement sur les performances reproductives des adultes, ni de différence dans la croissance et les caractéristiques des fœtus.

### Tératologie

#### Souris

Chez la souris, des doses orales de 0, 125, 250 ou 500 mg/kg/jour (31 souris par groupe) administrées les jours 6 à 15 de la gestation n'ont pas eu d'effet indésirable sur la femelle gravide ou sur les fœtus F<sub>1</sub> ou F<sub>2</sub>.

#### Rats

Chez le rat, des doses orales de 0, 50, 200 ou 800 mg/kg/jour (administrées b.i.d. à 20 rates par groupe les jours 6 à 17 de la gestation) n'ont pas eu d'impact négatif sur la progression ou l'issue de la grossesse.

#### Lapins

Dans une étude orale de tératologie, des doses de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour de norfloxacine ont été administrées par voie orale à des lapines (12 ou 13 lapines par groupe) du jour 6 au jour 18 de la gestation. Dans cette étude, les lapines du groupe recevant 100 mg/kg/jour ont affiché une baisse de l'activité, une diminution de l'appétit, de la diarrhée et une réduction du gain de poids corporel. On a également observé une embryotoxicité (c.-à-d. avortement et résorption fœtale) à ce niveau de dose. Une étude supplémentaire a été réalisée afin de comparer la toxicité maternelle et fœtale de la norfloxacine administrée soit par voie orale à des doses de 100 mg/kg/jour, soit par voie sous-cutanée à des doses de 20 mg/kg/jour (ce qui a entraîné des concentrations plasmatiques maximales du médicament environ 5 fois plus élevées). Il n'y a pas eu de signe d'embryotoxicité dans le groupe qui recevait la norfloxacine à une dose de 20 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Cela suggérait que l'embryotoxicité de la norfloxacine chez les lapins n'était pas en corrélation avec les niveaux de médicament dans le sang.

#### Singes

Dans une étude orale de tératologie chez les singes cynomolgus, la norfloxacine a été administrée à des doses de 0, 50, 100, 150 ou 300-200 mg/kg/jour (la dose a été réduite à cause de vomissements), en doses uniques ou divisées, du jour 20 au jour 50 de la gestation. Il y avait au moins 10 singes femelles dans chaque groupe. Les doses de 200 mg/kg/jour et plus ont présenté une toxicité maternelle et entraîné des vomissements, une réduction de l'appétit et des pertes de poids corporel. Dans les groupes recevant 150 et 300-200 mg/kg/jour, 3 sur 10 et 11 sur 16 des singes ont perdu leurs embryons. Il n'y a pas eu de signe d'effet tératogène chez les fœtus survivants. Des doses de 100 mg/kg/jour n'ont pas entraîné d'augmentation des pertes d'embryons par rapport aux témoins.

### **Gestation et développement postnatal**

L'effet de la norfloxacine pendant la gestation et la période postnatale a été étudié chez les souris à des doses de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour (21 souris par groupe). Des souris femelles ont reçu des doses orales du jour 15 de la gestation au jour 21 après la mise bas. Aucune différence significative n'a été observée entre les nouveau-nés des groupes traités et ceux des groupes témoins.

### **Mutagénicité**

La norfloxacine s'est avérée négative dans un test du gène létal dominant chez la souris (300 ou 800 mg/kg administrés en une dose unique), un test d'aberration chromosomique *in vivo* chez le rat (1 000 mg/kg/jour pendant 38 jours) et le hamster (250 ou 500 mg/kg en une dose), et diverses études de génotoxicité *in vitro* dont un test d'Ames, un test d'aberration chromosomique, une épreuve d'échange de chromatides sœurs, une épreuve de synthèse d'ADN non programmée et une épreuve de mutagénèse sur des cellules V79 de mammifères. La norfloxacine était faiblement positive dans un test de réparation de l'ADN (épreuve de recombinaison), cependant, la signification biologique de ce résultat a été considérée douteuse puisqu'un test plus sensible de réparation de l'ADN (épreuve de mutagénèse sur des cellules V79 de mammifères) était négatif.

### **Carcinogénicité**

Une étude de toxicité orale chronique sur 19 mois a été effectuée chez les rats (50 par sexe et par groupe). Les rats ont été autopsiés après une période de sevrage de 12 à 14 semaines. La norfloxacine était ajoutée à leur ration alimentaire à 0,05 ou 0,2 %. Les quantités estimées de médicament ingéré étaient de 18-35 mg/kg/jour pour le groupe à faible dose et de 70-140 mg/kg/jour pour le groupe à dose élevée. Aucune altération néoplasique liée au médicament n'a été rapportée dans la comparaison avec les animaux témoins. La dose la plus élevée était inférieure à la dose maximale tolérée (environ 600 mg/kg/jour).

### **Étude spéciales sur la toxicité**

#### **Arthropathie**

Des chiens âgés de trois à cinq mois ont été traités oralement par la norfloxacine pendant sept jours à des doses de 0, 30, 60, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour ou pendant 99 jours à une dose de 0 ou 200 mg/kg/jour (2 ou 3 chiens par groupe). De manière similaire, des lapins âgés de 8 à 10 semaines ont été traités oralement pendant sept jours à des doses de 0, 250 ou 300 mg/kg/jour ou pendant 21 jours à des doses de 0, 100 ou 150 mg/kg/jour (5-11 lapins par groupe). L'acide nalidixique (30, 60 et 100 mg/kg/jour) et l'acide pipémidique (30, 60, 100, 200 et 500 mg/kg/jour) ont été utilisés comme témoins positifs. Des signes cliniques de claudication sont apparus dès le deuxième jour chez les chiens ayant reçu des doses supérieures à 60 mg/kg/jour de norfloxacine, et ont persisté tout au long des sept jours de l'étude. Des signes similaires de claudication ont été observés chez les chiens ayant reçu des doses orales supérieures à 30 mg/kg/jour d'acide nalidixique et d'acide pipémidique. Aucun signe clinique de claudication n'a été observé chez les lapins traités avec l'un ou l'autre de ces composés d'essai. Chez les chiens, la claudication était associée à des lésions articulaires caractérisées par une augmentation des quantités de liquide synovial et la formation de cloques, et parfois de l'érosion du cartilage articulaire. Il y a eu guérison des signes cliniques dans les six à huit semaines après le début de l'étude, mais les lésions sont restées. Chez les lapins, il y a eu formation de cloques sur le cartilage articulaire à des doses de 250 mg/kg/jour ou plus administrées pendant sept jours. Il n'y a pas eu de signe clinique de claudication.

Les effets arthropathogènes de la norfloxacine étaient limités aux jeunes animaux. Il n'y a pas eu de signe de claudication ou de changements majeurs dans les articulations des chiens âgés de 8 à 10 mois au début de l'étude, ayant reçu des doses orales de norfloxacine allant jusqu'à 100 à 150 mg/kg/jour pendant 22 semaines à 13 mois.

### **Antigénicité**

L'antigénicité de la norfloxacine a été étudiée en examinant sa capacité à induire des réactions d'hypersensibilité retardée et d'anaphylaxie chez les cobayes (0,8 % et 0,5 % respectivement) et des anticorps spécifiques chez les lapins (30 mg/mL - 1 mL, 2 injections). La norfloxacine n'a pas provoqué de réaction d'hypersensibilité retardée sur la peau des cobayes. On n'a pas observé de réaction anaphylactique chez les cobayes sensibilisés avec la norfloxacine seule ou un mélange de norfloxacine et d'adjuvant complet de Freund. Le sérum des cobayes sensibilisés avec la norfloxacine n'a pas induit d'anaphylaxie passive cutanée chez les cobayes qui l'ont reçue. On n'a pas détecté d'anticorps spécifiques contre la norfloxacine dans le sérum de lapins immunisés par la norfloxacine conjuguée à une gammaglobuline bovine avec de l'adjuvant complet de Freund.

### **Rétine**

L'électrorétinogramme et l'histopathologie n'ont pas mis en évidence de toxicité rétinienne chez des chats auxquels des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour de norfloxacine ont été administrées pendant deux semaines.

### **Système auditif**

Des doses orales de 500 mg/kg/jour de norfloxacine administrées à des rats pendant six mois n'ont pas eu d'effet indésirable sur la fonction auditive ou vestibulaire, ou sur l'histologie de l'organe de Corti.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abiko T, Ishihama A, Ogawa N, Uchida H, Muragama S, Hirai K, Oomori Y, Abe Y, Irikura T. Phase I. Study on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29(Suppl. 4):136-45.
2. Barry AL, Jones RN. Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin, and oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:775-7.
3. Bauerfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2:111-5.
4. Bergeron MG, Thabet M, Roy R, Lessard C, Foucault P. Norfloxacin penetration into human renal and prostatic tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:349-50.
5. Body BA, Fromtling RA, Shadomy S, Shadomy HJ. *In vitro* antibacterial activity of norfloxacin compared with eight other antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2:230-4.
6. Bologna M, Vaggi L, Flammini D, Carlucci G, Forchetti CM. Norfloxacin in prostatitis: correlation between HPLC tissue concentrations and clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11:95-100.
7. Boppiano VK, Swanson BN. Determination of norfloxacin, A new nalidixic acid analog, in human serum and urine by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:808-10.
8. Carver PL, Fekety R. The quinolones expanded choices and individual differences. *Consultant* 1988; 28:59-67.
9. Corigliano BE, Appleman MD, Heseltine PNR, Leedom JM. Comparative *in vitro* activities of norfloxacin (MK-0366) and six commonly used antimicrobial agents against 199 urinary isolates showing various degrees of antibiotic resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1984; 2:101-6.
10. Cullman W, Stieglitz M, Baars B, Opferkuch W. Comparative evaluation of recently developed quinolone compounds - with a note on the frequency of resistant mutants. *Chemotherapy* 1985; 31:19-28.
11. Davies BI, Maesen FPV. Drug interactions with quinolones. *Rev Inf Dis* 1989; II(Supp.5): S1083-90.
12. Downs J, Andriole VT, Ryan JL. *In vitro* activity of MK-0366 against clinical urinary pathogens including gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:670-2.

13. Dubreuil L, Devos J, Romond C, Bryskier A. Susceptibility of obligate anaerobes to ofloxacin, pefloxacin, enoxacin, and norfloxacin. *Pathol Biol (Paris)* 1985; 33:421-5.
14. Duckworth GJ, Williams JD. Frequency of appearance of resistant variants to norfloxacin and nalidixic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(Suppl. B):33-8.
15. Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:194-204.
16. Ferguson J. Double blind placebo and ciprofloxacin controlled phototest study in the *in vivo* phototoxic potential of norfloxacin in normal volunteers. Photobiology Unit, Ninewells Hospital Dundee, Scotland. Feb 1990. Report on file, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories.
17. Fromtling RA, Abruzzo GK, Gadebusch HH. *In vitro* effect of pH and glucose concentration on the antibacterial activity of norfloxacin in urine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984; 6:737-41.
18. Gadebusch HH, Koupal LR, Celozzi E, Shungu DL, Bland J, Weissberger J, Pelak B, Fisch E, Chang GK, Huber J. Norfloxacin (MK-0366, AM-715). A new orally-absorbed synthetic compound for the treatment of bacterial infections. *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings 12th ICC)* 1982; Vol. I, 351-3.
19. Gadebusch HH, Shungu DL, Weinberg E, Chung SK. Comparison of the Antibacterial Activity of Norfloxacin (MK-0366, AM-715), A new organic acid with that of other orally absorbed chemotherapeutic agents. *Infection* 1982; 10:41-4
20. Gilfillan EC, Pelak BA, Tutlane VK, Weissberger B, Gadebusch HH. Interaction of norfloxacin with nine other antibacterial agents *in vitro*. *Basic Microbiology Report*, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, 27 October 1983.
21. Goto S, Ogawa M, Kaneko Y, Muto Y, Kuwahara S. The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities and serum levels of AM-715, a new quinolinecarboxylic acid. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29(Suppl., 4):12-26.
22. Greenwood D, Osman M, Goodwin J, Cowlshaw WA, Slack R. Norfloxacin: Activity against urinary tract pathogens and factors influencing the emergence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13:315-23.
23. Haase D, Urias B, Harding G, Ronald A. Comparative *in vitro* activity of norfloxacin against urinary tract pathogens. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2:235-41.

24. Harder SS, Staib AH, Beer C, Papenburg A, Stille W, Shah PM. 4-quinolones inhibit biotransformation of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:651-59.
25. Husson MO, Izard D, Leclerc H. Comparative *in vitro* antibacterial activity of norfloxacin versus four other quinolone derivatives. *Drugs Exp Clin Res* 1984;10:315-9.
26. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715 in Mice, I. Fertility study, *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):886-94.
27. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715, II. Teratology Study, *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):895-914.
28. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715 in Mice, III. Perinatal and Post-natal study. *Chemotherapy* 1981;29(Suppl. 4):915-31.
29. Ito A, Hirai K, Inoue M, Koga H, Suzue S, Irikura T, Mitsuhashi S. *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:103-8.
30. Ito A, Shindo K, Matsumura E, Maruta I, Murohashi M, Suzuki C, Fukushima K. Clinical evaluation on AM-715 in the field of internal medicine. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):284-92.
31. Jones RN, Barry AL. Norfloxacin (MK-0366; AM-715): *In vitro* activity and cross-resistance with other organic acids including quality control limits for disk diffusion testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1983;1:165-72.
32. Kato Y, Saitoh A, Ishikawa, Uemura H, Odagaki E, Shinohara M. Studies of AM-715, A new synthetic antibacterial agent. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):146-56.
33. Khan MY, Gruniger RP, Nelson SM, Klicker RE. Comparative *in vitro* activity of norfloxacin (MK-0366) and ten other oral antimicrobial agents against urinary bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:848-51.
34. King A, Warren C, Shannon K, Phillips I. *In vitro* antibacterial activity of norfloxacin (MK-0366). *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:604-7.
35. Kiriya T, Okada K, Okabe T, Okada Y, Nishibuchi S, Yoshida O. A Phase II study of AM-715 on acute simple cystitis and complicated urinary tract infection. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):531-45.

36. Koga H, Itoh A, Murayama S, Suzue S, Irikura T. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7 - and 7,8 -Disubstituted 1 - Alkyl - 1,4 - Dihydro- Oxoquinoline - 3 - carboxylic acids. *J Med Chern* 1980;23:1358-63.
37. Leigh DA, Smith EC, Marriner J. Comparative study using norfloxacin and amoxycillin in the treatment of complicated urinary tract infections in geriatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1984;13(Suppl. B):79-83.
38. Martin BK. An open study to determine the pharmacokinetics of a single dose of norfloxacin in the elderly. Nov 1984. Bios Ltd. Surrey, England. Report on file. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories.
39. Matsuoka K, Eto K, Sakai Y, Yoshizumi O, Miyahara S. Clinical experience of AM-715 on urinary tract infection. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl.4):622-30.
40. Naide Y, Fujita T, Okishio N, Asano H, Tarnai H, Yanaoka M, Suzuki K, Nagakubo I, Moriguchi R, Mitsui H, Ogawa T, Ikeda N, Oda T, Hashimoto T, Kawakami T, Aoki S. Clinical and pharmacological evaluation of AM-715 for application to urogenital infections. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):475-96.
41. Nakatsu H, Hatachi K, Fujii M, Nihira H, Masu C, Nakano H. Fundamental and clinical studies of AM-715 in complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 1981;29(Suppl. 4):578-86.
42. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests -Fourth Edition. Approved Standard, M2-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA. 1990;10(7).
43. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Second Edition Approved Standard, M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA. 1990;10(8).
44. Neu HC. Effects of cations upon the activity of quinolone agents. In: Shah PM, ed. *Quinolone Bulletin: Reports on Gyrase Inhibitors*. M.I. Publications, Frankfurt, 1985
45. Neu HC, Labthavikui P. *In vitro* activity of norflaxin, a quinolinecarboxylic acid, compared with that of P-lactams, aminoglycosides and trimethoprim. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:23-7.
46. Newsom SWB. The antimicrobial spectrum of norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1984;13(Suppl. B):25-31.



47. Newsom SWB, Matthews J, Amphlett M, Warren RE. Norfloxacin and the antibacterial y pyridonecarboxylic acids. *J Antimicrob Chemother* 1982;10:25-30.
48. Nix DE, Wilton JH, Ronald B, Disterath L, Williams VC, Norman A. Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicro Agents Chemother* 1990;34(3):432-5.
49. Norfloxacin New Drug Submission, Section 3.1, Volume C, Microbiological and Pharmacological Studies, Merck Frosst Canada Inc., Kirkland, Quebec, Canada, 20 June 1983.
50. Noyes M, Polk RE. Norfloxacin and absorption of magnesium-aluminum. *Ann Intern Med* 1988;168-9.
51. Okayama K, Kanzaki R, Hayakawa M, Adachi M, Imataka K, Kawai M, Takizuka H, Nakano M, Katsu M, Ogiwara K, Satoh S, Imai T, Kanazawa M, Masuda G, Yajima T, Tanaka G, Hagane K, Koizumi Y, Watanabe S, Yanai N, Aoyagi T, Nakayama S. Basic and clinical studies on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):259-83.
52. Ozaki T, Uchida H, Irikura T. Studies on the metabolism of AM-715 in humans by high-performance liquid chromatography. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):128-35.
53. Parpia SH, Nix DE, Hejmanowski LG, Goldstein HR, Wilton JH, Shentag JJ. Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(1):99-102.
54. Polk RE. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am J Med* 1989;87(Suppl 5A):76S-81S.
55. Prince RA. Fluoroquinolone-drug interactions: an overview. *Antimicrob Newsletter* 1989;6(12):93-99.
56. Ratcliffe NT, Smith JT. Mechanism of reduced activity of 4-quinolone agents in urine. *Fortschritte der Antimikrobiellen und Antineoplastischen Chemotherapie* 1984;3:563-9.
57. Saito T, Yamada Y, Arai T. Studies on AM-715: Biliary excretion, tissue concentration of the liver and the gallbladder wall, and clinical evaluation in surgical field. *Chemotherapy Dec.* 1981;29(Suppl. 4):631-8.
58. Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV, Werner V. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, -lactams, and aminoglycosides with special reference to cross- resistance between unrelated drug classes. *Antimicro Agents Chemother* 1984;26:797- 801.

59. Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi S. *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:548-53.
60. Sawae Y, Okada K. Laboratory and clinical studies on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. \$):388-95.
61. Shimida J, Yamaji T, Ueda Y, Uchida H, Kusajima H, Irikura T. Mechanism of renal excretion of AM-715, a new quinolocarboxylic acid derivative, in rabbits, dogs and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:1-7.
62. Shimura H, Yamamoto H, Igimi H, Arima S, Ohkuma R, Kuroda Y, Taira A, Ozasa K, Sakaguchi N, Imaizumi N, Midorikawa T, Tamura R, Fukamura T, Furusawa T. Fundamental and clinical studies of norfloxacin (AM-715) in biliary tract infection. *Chemotherapy* 1983;31:351-67.
63. Shungu DL, Weinberg E, Gadebusch HH. Tentative interpretive standards for disk diffusion susceptibility testing with norfloxacin (MK-0366, AM-715). *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:256-60.
64. Simon C, Lindner U. *In vitro* activity of norfloxacin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2:479-80.
65. Speranza V, Fiocca F, Basoli A, Lezoche E. Terapia delle infezioni biliari con norflossacina (Norfloxacin treatment of biliary-tract infections). Istituto di VI Clinica Chirurgica e Terapia Chirurgica, Università degli Studi "La Sapienza", Policlinico "Umberto I" - Roma, *G Ital Chemioter* 1984;31:149-52.
66. Stein GE. The 4-quinolone antibiotics: past, present and future. *Pharmacotherapy* 1988;8:301-14.
67. Stille W, Ostner KH. Nitrofurantoin-nalidixic acid antagonism. *Klin Wochenschr* 1966;44:155-6.
68. Takahashi H, Kobayashi Y, Fujimori I. Clinical study AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4):293-8.
69. Thomson DJ, Menkis AH, McKenzie FM. Norfloxacin-cyclosporine interaction. *Transplantation* 1988;46:312-13.
70. Westwood GP, Hooper WL. Letter: antagonism of oxolinic acid by nitrofurantoin. *Lancet* 1975;1(7904):460

71. Wang C, Sabbaj M, Corrado M, Hoagland V. World-wide clinical experience with norfloxacin efficacy and safety. *Scan J Infect Dis* 1986;48(Suppl.):81-89.
72. Yamamoto Y, Ihara T, Shimura H. Laboratory and clinical investigations of AM-715 in surgical field. *Chemotherapy* 1981;29(Suppl. 4):663-8.
73. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th edition). McGraw-Hill Health Professions Division 1996, Page 1967
74. Hardman, J., Goodman Gilman, A., Limbird, L. (Editors). Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis a/Therapeutics* (9th edition). McGraw-Hill, 1996; p. 1766-1767
75. Product Monograph for Noroxin® (norfloxacin tablets, MSD Std.). Merck Sharp et Dohme Canada, une division de Merck Frosst Canada Inc. Kirkland, Québec, Canada. Date de révision : 15 août 1997.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CO NORFLOXACIN  
(Comprimés de norfloxacine USP)

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 CO NORFLOXACIN et est destiné précisément aux consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et par conséquent il ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de CO NORFLOXACIN. 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 :

CO NORFLOXACIN est le nom commercial donné par Cobalt Pharmaceuticals Inc. à la norfloxacine, un médicament disponible uniquement sur ordonnance de votre médecin. La norfloxacine fait partie d'un groupe de médicaments appelés antibactériens. Les antibactériens sont utilisés pour traiter les infections causées par les bactéries ou les germes.

La norfloxacine vous a été prescrite par votre médecin pour traiter une infection du tractus génito-urinaire.

**Rappelez-vous :** ce médicament vous est prescrit précisément pour l'infection que vous avez en ce moment.

**Ne le donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour d'autres infections.**

**Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Lisez attentivement les informations qui suivent. **Si vous avez besoin d'explications ou d'informations supplémentaires, demandez-les à votre médecin ou votre pharmacien.**

#### Les effets de ce médicament :

La norfloxacine fonctionne contre une grande variété d'espèces de bactéries, en les tuant ou en les empêchant de se développer.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- **Ce médicament n'est pas recommandé aux enfants prépubères.**
- Si vous êtes allergique à la norfloxacine ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition de ce produit (voir « Les ingrédients non médicinaux sont » ci-dessous).
- Si vous êtes allergique à un médicament de la famille des quinolones.

#### L'ingrédient médicinal est :

norfloxacine

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés CO Norfloxacine renferment aussi les excipients suivants : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enduit pelliculé contient : alcool polyvinylique, lécithine de soja, talc, dioxyde de titane, gomme de xanthane.

Les formes posologiques sont :  
comprimés à 400 mg

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser CO NORFLOXACIN, parlez à votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous avez déjà pris de la norfloxacine ou des médicaments apparentés, comme par exemple de la ciprofloxacine (Cipro) ou de l'acide nalidixique (NegGram) et y avez été allergique ou avez mal réagi.
- Vous souffrez de maladie rénale.
- Vous avez déjà souffert de convulsions.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
- Vous avez la myasthénie gravis (une maladie musculaire)
- Vous êtes anurique (ne pouvez pas uriner)
- Vous avez une affection qui vous empêche de métaboliser le glucose.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant interagir avec CO NORFLOXACIN comprennent : les corticostéroïdes, le sucralfate (Sulcrate) et les antiacides (tels que Diovol, Maalox ou Amphojel). Si vous devez prendre ces médicaments, prenez-les au moins deux à trois heures avant ou après la prise de CO NORFLOXACIN.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants : probénécide, nitrofurantoïne, théophylline, cyclosporine, fluidifiants du sang, multivitamines ou produits contenant du fer, du zinc ou de la caféine.

Informez également votre médecin si vous prenez tout autre médicament (sur ordonnance ou non).

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, pendant le nombre de jours précisé. **Ne cessez pas de le prendre même si vous vous sentez mieux. Vos symptômes pourraient revenir si vous interrompez la prise trop tôt.**

L'idéal est de prendre le comprimé une heure avant, ou deux heures après l'ingestion d'un repas ou de lait, avec un verre d'eau entier. Il est bon de boire beaucoup de liquide – eau ou jus – chaque jour, sauf indication contraire de votre médecin. CO NORFLOXACIN ne doit pas être pris dans les deux heures d'une prise de suppléments ou de multivitamines contenant du fer ou du zinc.

Si vous développez un nouveau problème médical en utilisant ce médicament, ou si vous souhaitez commencer à utiliser un autre médicament, sur ordonnance ou en vente libre, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Surdosage :**

S'il advient que vous preniez trop de comprimés par accident, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

**Dose omise :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la prochaine dose recommandée au moment prévu. **Ne doublez pas la dose pour compenser.**

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Parallèlement à ses effets souhaités, tout médicament, y compris la norfloxacine, peut causer des effets secondaires. La plupart des personnes n'ont pas de problème lorsqu'elles prennent ce médicament; mais si vous remarquez l'un des effets suivants, consultez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

- Étourdissement, mal de tête, nausée.
- Si vous éprouvez n'importe lequel des effets mentionnés ci-dessus, ou des problèmes visuels, évitez de conduire ainsi que d'effectuer toute autre activité ou tâche qui nécessite de la vigilance, de la coordination ou une bonne vision.

D'autres effets possibles qui surviennent moins fréquemment sont : confusion, convulsions (crises épileptiques), articulations enflées ou enflammées, douleurs abdominales ou à l'estomac avec : indigestion, gaz, vomissements, diarrhée ou perte d'appétit; aigreurs, éruption cutanée; somnolence et difficultés à dormir.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Parlez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	En cas grave seul.	Tous les cas	
Rare réactions allergiques / enflure du visage, des lèvres et/ou de la gorge (avec des difficultés à respirer ou à avaler) ou urticaire.			✓.
réactions cutanées* / réaction grave à la lumière du soleil telle qu'éruption cutanée, rougeur ou sensibilité accrue de la peau ou des yeux à la lumière du soleil; enflure ou cloques			. ✓

Symptôme / effet (suite)	Parlez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	En cas grave seul.	Tous les cas	
Rare douleur dans vos tendons (tendinite, rupture de tendon)			. ✓
aggravation de vos symptômes de myasthénie gravis			. ✓
troubles mentaux / changements d'humeur comme anxiété ou dépression			✓

\* Ne vous exposez pas directement à la lumière du soleil, portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire.

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si un effet indésirable inattendu survient alors que vous prenez CO NORFLOXACIN, consultez votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez vos comprimés à une température de 15 à 30 °C dans un récipient hermétiquement fermé, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe, ainsi que de l'humidité régnant dans des endroits comme la salle de bain ou la cuisine.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - Par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
SANTÉ CANADA  
Indice postal 0701E  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffetMC Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Cobalt Pharmaceuticals Inc., au : 1-866-254-6111 ou :

Cobalt Pharmaceuticals Company  
6500 Kitimat Road  
Mississauga, ON  
L5N 2B8

Ce dépliant a été rédigé par Cobalt Pharmaceuticals Company

Dernière révision : 15 septembre 2010