

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr** **TEVA-NORFLOXACIN**  
Comprimés de norfloxacine, USP  
à 400 mg

Antibactérien

**Teva Canada Limitée**  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9

Date de révision:  
Le 12 octobre 2018

N° de contrôle de la présentation : 218542

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-NORFLOXACIN  
Comprimés de norfloxacine, USP  
à 400 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibactérien

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacine) est un agent antibactérien de la classe des quinolones dérivées d'acides carboxyliques pour administration orale. La norfloxacine inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien et a une action bactéricide.

Au niveau moléculaire, l'inhibition de *E. coli* par la norfloxacine procède de trois actions spécifiques, à savoir :

1. l'inhibition du surenroulement ATP-dépendant de l'ADN catalysé par l'ADN gyrase ;
2. l'inhibition de la relaxation de l'ADN surenroulé ;
3. la promotion de cassures de l'ADN bicaténaire.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de norfloxacine à 400 mg — TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacine) et Noroxin<sup>®</sup> —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements comprenant l'administration d'une dose unique des préparations.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		
	TEVA-NORFLOXACIN 1 × 400 mg	Noroxin <sup>®**</sup> 1 × 400 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	5669 5787 (21)	5467 5753 (29)	103
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	5986 6113 (21)	5789 6082 (29)	103
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1048 1069 (21)	958 1018 (31)	109
t <sub>max</sub> * (h)	1,35 (0,72)	1,42 (0,48)	—
t <sub>1/2</sub> * (h)	5,10 (0,41)	5,17 (0,47)	—

\* Paramètres t<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).  
\*\* Noroxin<sup>®</sup> (Merck, Sharp and Dohme Canada, Canada).

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Traitement des infections des voies urinaires supérieure et inférieure, plus particulièrement de la cystite, de la pyélite et de la pyélonéphrite compliquées ou non, causées par des souches sensibles des microorganismes suivants :

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella* (espèce non spécifiée)

*Enterobacter* (espèce non spécifiée)

*Citrobacter* (espèce non spécifiée)

*Proteus mirabilis*

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus faecalis*

*Pseudomonas aeruginosa*

En cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, il faut limiter l'utilisation de TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin) aux situations où il n'existe aucune autre option de traitement. Avant le début du traitement, il faut procéder à une culture d'urine pour vérifier la sensibilité à la norfloxacin.

Traitement de l'urétrite et de la cervicite gonococciques causées par une souche de *Neisseria gonorrhoeae* productrice ou non de pénicillinase chez l'adulte.

Il convient de limiter l'utilisation de TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin) aux patients pour qui il n'existe aucune autre option de traitement ET chez qui une sensibilité à la norfloxacin a été démontrée, OU chez qui une sensibilité à la norfloxacin est très probable (généralement égale ou supérieure à 95 %), d'après les profils de sensibilité locaux.

On recommande d'effectuer des cultures et des épreuves de sensibilité appropriées avant de commencer le traitement par TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin), puis d'en refaire d'autres durant le traitement si l'état clinique le justifie. Le traitement peut commencer avant l'obtention des résultats (voir MICROBIOLOGIE), mais il pourrait être nécessaire de lui apporter des modifications une fois ceux-ci connus.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité de TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin) et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin) seulement pour traiter les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

## **CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à la norfloxacine, à l'un ou l'autre des ingrédients de cette préparation ainsi qu'aux autres quinolones antibactériennes.

## **MISES EN GARDE**

### **Mises en garde et précautions importantes**

**Les fluoroquinolones, y compris TEVA-NORFLOXACIN, ont été associées à des effets indésirables invalidants et possiblement persistants. À ce jour, ces effets comprennent notamment les suivants : tendinite, rupture de tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.**

L'innocuité de TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacine) n'a pas été établie chez les enfants. TEVA-NORFLOXACIN ne doit pas être administré chez les patients qui présentent un défaut d'ossification des cartilages de conjugaison. Claudication et lésions (c.-à-d. formation d'ampoules et érosion) cartilagineuses des articulations portantes ont été observées chez de jeunes animaux (chiots et lapereaux) ayant reçu de la norfloxacine. Chez les chiots, ce phénomène a été observé après l'administration d'une dose unique plusieurs fois supérieure à la dose recommandée chez l'être humain. Ces effets n'ont cependant pas été observés chez les chiens de 6 mois ou plus. De semblables modifications ont été observées chez d'autres animaux avec d'autres médicaments de structure apparentée.

TEVA-NORFLOXACIN doit être utilisé avec prudence chez les personnes qui ont des antécédents de convulsions ou de facteurs de prédisposition connus aux convulsions. De rares cas de convulsions ont été signalés chez des patients ayant reçu de la norfloxacine, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

En cas de troubles de la vue associés à la prise de TEVA-NORFLOXACIN, il faut consulter immédiatement un spécialiste de la vue. Dans certaines études observationnelles, une augmentation modérée du risque de décollement de la rétine a été observée en association avec l'utilisation de fluoroquinolones. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a été clairement établi.

L'innocuité de TEVA-NORFLOXACIN dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'est pas établie.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacine) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions.

Il faut rappeler aux patients qui prennent TEVA-NORFLOXACIN de boire suffisamment durant le traitement, afin de conserver une hydratation adéquate et de prévenir le risque de cristallurie.

Comme dans le cas d'autres quinolones, quelques rares cas de tendinite ou de rupture tendineuse ont été observés chez des patients sous norfloxacin, en particulier chez ceux qui prenaient des corticostéroïdes en concomitance. En cas de symptômes de tendinite ou de rupture tendineuse, il faut interrompre immédiatement l'administration de norfloxacin et aviser le patient d'obtenir des soins médicaux appropriés.

De rares cas de réactions hémolytiques ont été signalés par suite de l'administration de norfloxacin ou d'une autre quinolone antibactérienne chez des patients présentant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas de réaction de photosensibilité ont été observés chez des patients s'étant exposés au soleil pendant une antibiothérapie aux quinolones. Les patients qui prennent TEVA-NORFLOXACIN doivent éviter de s'exposer au soleil pendant de longues périodes et, en cas de photosensibilité, ils doivent interrompre le traitement.

#### Emploi durant la grossesse

L'innocuité de TEVA-NORFLOXACIN dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'ayant pas été établie, on ne doit envisager l'emploi de cet agent que si les bienfaits prévus pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Après administration d'une dose unique de 200 mg, les concentrations de norfloxacin dans le sérum du cordon ombilical et le liquide amniotique vont d'inférieures à la limite de détection jusqu'à respectivement 0,5 mg/mL et 0,92 mg/mL. La pharmacocinétique de la norfloxacin n'a pas été étudiée chez la femme enceinte.

Des études sur les effets de la norfloxacin sur la reproduction ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le singe. Bien que la norfloxacin n'ait pas eu d'effet tératogène dans ces études, une augmentation de la fréquence de pertes de l'embryon a été observée chez les singes ayant reçu des doses 10 fois supérieures aux doses utilisées chez l'être humain, posologie qui a entraîné des concentrations plasmatiques de pointe environ 2 à 3 fois plus élevées que celles observées chez l'homme. Chez le lapin, des cas de pertes de l'embryon ont été observés chez les animaux ayant reçu la norfloxacin par voie orale, mais non chez ceux l'ayant reçue par voie sous-cutanée. On ignore la portée clinique des résultats observés chez le lapin et le singe dans ces études (voir TOXICOLOGIE).

#### Femmes qui allaitent

Aucune trace de norfloxacin n'a été décelée dans le lait maternel après administration d'une dose unique de 200 mg. Cependant, comme il s'agit là d'une dose faible (c.-à-d. la moitié de la dose recommandée) et que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence si l'on administre TEVA-NORFLOXACIN à une femme qui allaite.

#### Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE HUMAINE). En effet, la demi-vie plasmatique du médicament n'a accusé qu'une légère augmentation chez 4 femmes et 2 hommes de 67 à 74 ans jouissant d'une fonction rénale normale pour leur âge, c'est-à-dire dont la clairance de la créatinine se chiffrait à  $91 \pm 14 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ( $1,52 \pm 0,20 \text{ mL/s/1,73 m}^2$ ).

### Interactions médicamenteuses

Étant donné que l'administration concomitante de probénécide entraîne une diminution de l'excrétion urinaire de la norfloxacin, TEVA-NORFLOXACIN ne doit pas être administré en concomitance avec du probénécide.

Des cas d'élévation des taux de théophylline ont été signalés chez des patients ayant reçu une quinolone en concomitance. Quelques rares comptes rendus font état d'effets indésirables associés à la théophylline chez des patients traités concomitamment par de la norfloxacin et de la théophylline. Par conséquent, en cas d'administration concomitante, il convient de songer à suivre les taux plasmatiques de théophylline et d'ajuster la posologie de cette xanthine au besoin.

De même, des cas de hausse des concentrations sériques de cyclosporine ont été signalés avec l'administration concomitante de norfloxacin, aussi les taux sériques de cet agent doivent-ils être également surveillés lors d'un traitement concomitant, et la dose, ajustée en conséquence.

TEVA-NORFLOXACIN peut accentuer les effets de la warfarine ou des dérivés coumariniques utilisés dans l'anticoagulothérapie. Par conséquent, lorsque ces produits sont administrés en concomitance, il faut surveiller de près le temps de Quick ainsi que les autres paramètres de la coagulation pertinents.

Étant donné qu'ils peuvent perturber l'absorption de la norfloxacin et entraîner ainsi une diminution des concentrations sériques et urinaires de l'antibiotique, les multivitamines, les antiacides, le sucralfate et les produits qui contiennent du fer ou du zinc ne doivent pas être administrés en concomitance avec TEVA-NORFLOXACIN, ni dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent.

La norfloxacin perturbe le métabolisme de la caféine, ce qui peut se traduire par une diminution de la clairance de cette xanthine ainsi que par une prolongation de sa demi-vie plasmatique.

L'antagonisme qui existe entre la norfloxacin et la nitrofurantoïne a été démontré *in vitro*.

### Insuffisance rénale

Étant donné que la norfloxacin est éliminée principalement par le rein, TEVA-NORFLOXACIN doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux, et la posologie doit être plus faible chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'emploi de TEVA-NORFLOXACIN n'est pas recommandé chez les patients anuriques.

On ne dispose pas de données suffisantes pour établir des recommandations posologiques pour le traitement de la gonorrhée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,5 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>).

### Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par TEVA-NORFLOXACIN en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La norfloxacine est généralement bien tolérée. En effet, parmi les 1528 patients ayant participé aux essais cliniques, seulement 3 % environ ont eu des effets indésirables associés au médicament. Les effets indésirables suivants ont été signalés :

<b>APPAREIL DIGESTIF</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Nausées	2,0
Dyspepsie	0,3
Flatulence	0,3
Brûlures d'estomac	0,3
Douleurs abdominales	0,3
Vomissements	0,2
Diarrhée	0,2
Anorexie	0,1
<b>SYSTÈME NERVEUX</b>	
Céphalées	1,6
Étourdissements/sensation de tête légère	1,2
Somnolence	< 1,0
Variation de l'humeur	< 1,0
Troubles d'anxiété	2 cas
Dépression	4 cas
Désorientation	1 cas
Perturbations oniriques	1 cas
Euphorie	2 cas
Troubles explosifs de la personnalité	1 cas
Hallucinations	1 cas
Irritabilité	1 cas
Nervosité	2 cas
Paresthésie	< 1,0
Troubles de la vue	< 0,1
Épiphora	1 cas
Insomnie	< 0,4

<b>TROUBLES LOCOMOTEURS</b>	
Tendinite	0,1
Arthralgie	0,1
<b>RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ</b>	
Éruptions cutanées	0,4
Érythème	0,2
Urticaire	0,1
Prurit	0,1

Depuis la commercialisation du médicament, les effets indésirables additionnels suivants ont aussi été signalés.

Appareil locomoteur : rupture tendineuse, possibles exacerbations d'une myasthénie.

Organisme entier / site non spécifique : asthénie/fatigue.

Réactions d'hypersensibilité : anaphylaxie, néphrite interstitielle, œdème de Quincke, vascularite, urticaire, arthrite, myalgie.

Affections oculaires : conjonctivite, douleur/irritation oculaire.

Affections cutanées : photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermite exfoliative, érythème polymorphe, prurit.

Appareil digestif : constipation, flatulences, colite pseudomembraneuse, pancréatite (rare), hépatite.

Système nerveux / troubles psychiatriques : convulsions, confusion, paresthésie, polyneuropathie, y compris le syndrome de Guillain-Barré, troubles psychiques, y compris des réactions psychotiques, somnolence.

Système hématologique : anémie hémolytique, thrombocytopénie.

Organes des sens : acouphène.

Appareil génito-urinaire : candidose vaginale.

#### Épreuves de laboratoire

Des effets indésirables anormaux ont été observés en de rares occasions dans les essais cliniques. Il s'agit entre autres de : leucopénie, éosinophilie, neutropénie, protéinurie et hausse de l'ALAT (SGPT), de l'ASAT (SGPT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, de l'azote uréique du sang, de la créatinine sérique et de la LDH, et diminution de l'hématocrite.

Les effets suivants ont été signalés dans de très rares occasions :

Hypertonie  
Insuffisance rénale  
Dyspnée  
Ataxie  
Dysarthrie  
Dysphasie  
Hémophtalmie  
Nystagmus  
Érythème périorbitaire  
Fièvre  
Xérostomie et  
Surdité temporaire

#### Autres réactions

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés dans ces essais cliniques sur la norfloxacine, ils ont été signalés par suite de l'administration d'autres quinolones.

- Anémie hémolytique chez des patients présentant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD);
- Perception accrue de la luminosité, dyschromatopsie, trouble de l'accommodation, diminution de l'acuité visuelle et diplopie;
- Agitation;
- Bulles;
- Palpitations;
- Endolorissement gingival;
- Raideurs articulaires;
- Œdème des membres;
- Goût métallique;
- Psychose toxique (rare);
- Sensation de brûlure au périnée;
- Vertiges;
- Œdème;
- Cholestase;
- Acidose métabolique;
- (Signes et symptômes d'hypertension intracrânienne chez les nourrissons et les enfants, disparaissant en général rapidement sans laisser de séquelles une fois le traitement interrompu).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage de TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacine) n'a été signalé jusqu'à présent. Par conséquent, nul signe ni symptôme de surdosage n'ont été identifiés.

En cas de surdosage aigu récent, le contenu stomacal doit être évacué soit en provoquant le vomissement, soit en pratiquant un lavage gastrique, après quoi on recommande de surveiller le patient de près et de lui administrer un traitement de soutien symptomatique. Il faut également l'hydrater adéquatement, afin d'éviter la cristallurie. La norfloxacin n'est pas dialysable.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### Adultes

La posologie recommandée pour le traitement des infections urinaires est de un comprimé de TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin) à 400 mg deux fois par jour avec un grand verre d'eau, administré au moins 1 heure avant les repas ou la consommation de lait ou 2 heures après, pendant 7 à 10 jours.

Dans le cas des femmes souffrant de cystite aiguë non compliquée, la durée du traitement peut être ramenée à trois (3) jours.

La posologie recommandée pour le traitement de l'urétrite ou de la cervicite gonococciques chez l'adulte est de deux comprimés TEVA-NORFLOXACIN à 400 mg (800 mg) administrés en une seule prise.

### Personnes âgées

La posologie recommandée pour les personnes âgées ayant une fonction rénale normale pour leur âge est la même que pour les adultes (*vide supra*).

### Insuffisance rénale

TEVA-NORFLOXACIN peut être employé pour le traitement des insuffisants rénaux qui n'ont pas besoin d'être dialysés.

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

Si l'on ne connaît que la valeur des taux de créatinine sérique, la formule suivante (en fonction du sexe, du poids ainsi que de l'âge du patient) peut être utilisée pour la convertir en clairance de la créatinine. La créatinine sérique doit être représentative de la fonction rénale à l'état d'équilibre.

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

Femmes : 0,85 × Valeur ci-dessus

Pour obtenir la valeur en UI, multiplier le résultat par 0,01667.

L'administration de TEVA-NORFLOXACIN n'est pas recommandée chez les patients anuriques.

### Enfants

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-NORFLOXACIN n'ont pas été établies chez les enfants qui n'ont pas encore atteint la puberté. TEVA-NORFLOXACIN ne doit pas être employé chez les patients qui présentent un défaut d'ossification des cartilages de conjugaison (voir MISES EN GARDE).

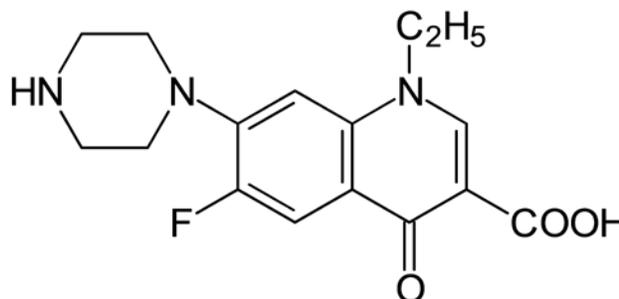
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination courante : Norfloxacin

Dénomination systématique : Acide 1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)-3-quinoléinecarboxylique

Formule structurale :



Formule moléculaire : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 319,34 g/mol

Description : La norfloxacin se présente sous forme de poudre cristalline blanche à jaune pâle inodore au goût amer, dont le point de fusion se situe entre 220 °C et 224 °C. C'est un composé entièrement soluble dans l'acide acétique glacial, modérément dans le dichlorométhane, légèrement dans l'acétone et le chloroforme, très peu dans l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle et le benzène et pratiquement insoluble dans l'eau. Sa solubilité aqueuse est minimale lorsque le pH se situe entre 6,0 et 10. Ses constantes de dissociation sont : pK<sub>a1</sub> : 6,3 ; pK<sub>a2</sub> : 8,8.

### Composition

Chaque comprimé TEVA-NORFLOXACIN à 400 mg contient 400 mg de norfloxacin.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

### Stabilité et recommandations concernant la conservation

Conserver les flacons de TEVA-NORFLOXACIN entre 15 °C et 30 °C. Fermer hermétiquement. Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

## PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-NORFLOXACIN (norfloxacin) à 400 mg : Comprimés pelliculés biconvexes sécables portant la marque N | N gravée d'un côté et **400** de l'autre.

Offert en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires.

## MICROBIOLOGIE

Le tableau I présente l'activité *in vitro* de la norfloxacin contre divers isolats cliniques de bactéries aérobies à Gram positif ou négatif. La sensibilité des microorganismes a été déterminée par culture en boîtes de Pétri ainsi que par la méthode des dilutions à pH de 7,1 – 7,4 avec des inoculats de  $10^4$  à  $10^5$  UFC/mL. La norfloxacin est dépourvue d'activité utile contre *Actinomyces spp*, *Fusobacterium spp*, *Bacteroides spp* et *Clostridium spp* autres que *C. perfringens*.

La composition du milieu de culture ou les changements de taille des inoculums variant de  $10^3$  à  $10^6$  UFC/tache n'ont pas eu d'effet significatif sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la norfloxacin contre les bactéries aérobies (tableau II). Dans une étude portant sur 37 entérobactéries déposées sur gélose Mueller-Hinton, les hausses de valeurs des CMI de la norfloxacin pour des inoculums de  $10^8$  UFC/tache étaient de 2 à 4 fois plus élevées que celles observées pour des inoculums de  $10^6$  UFC/tache.

Des CMI de 4 à 33 fois plus élevées ont été observées lorsque des entérobactéries représentatives ont été testées simultanément sur gélose dans un test de sensibilité de diagnostic dans l'Agar (DSTA, *Diagnostic Sensitivity Test Agar*) à un pH de 5,5 (intervalle de CMI de 0,12 à 32 mg/L) et à un pH de 7,2 (intervalle de CMI de 0,015 à 4 mg/L). Cette réduction de l'activité antibactérienne indique un effet pH (tableau II). Sur une gélose d'échantillons regroupés d'urine humaine dont le pH était de 6,5, les CMI observées variaient de 0,06 à 16 mg/L. La teneur en magnésium de l'urine pourrait être responsable de l'activité réduite de la norfloxacin et d'autres quinolones observée avec la gélose d'échantillons regroupés d'urine humaine.

En général, les concentrations minimales bactéricides (CMB) de la norfloxacin correspondent à 1 à 4 fois les CMI contre les bactéries sensibles. À ces concentrations, la norfloxacin est bactéricide, même pour des bactéries dans leur phase stationnaire de croissance.

TABLEAU I — POURCENTAGE CUMULATIF DE SOUCHES INHIBÉES À LA CONCENTRATION INDIQUÉE DE NORFLOXACINE																		
	Nombre de 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>Achromobacter xylosoxidans</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>Enterobacter 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 gonorrhæae</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, indole+</i>	(10)						90	100										
<i>Proteus spp</i>	(27)							52	93	100								
<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</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)								100 <sup>x</sup>									
<i>Staphylococcus aureus</i>	(111)							1	2	8	42	76	95	99	100			
<i>Staphylococcus epidermidis</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		

\* Comprend 303 souches productrices de pénicillinase.

<sup>x</sup> Seulement trois souches.

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

Microorganisme/Souche		CMI (mg/L)										
		Milieu de culture <sup>a</sup>				pH <sup>b</sup>			Taille de l'inoculum (UFC) <sup>c</sup>			
		TSA	AN	MH	BHI	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	1	2	2	2	2
<i>Escherichia coli</i>	4391	0,03	0,06	0,06	0,06	1	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	ND	ND	ND	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

<sup>a</sup> TSA = gélose de soja trypticase (BBL) ; AN = agar nutritif (Difco) ; MH = milieu de Mueller Hinton (BBL) ; BHI = infusion cerveau-cœur (Difco); 10<sup>6</sup> UFC, pH 7,3

<sup>b</sup> Bouillon soja trypticase, 10<sup>5</sup> UFC/mL; NE = non effectué

<sup>c</sup> TSA (BBL), pH 7,3

### Acquisition de résistance

Une augmentation progressive de la CMI de norfloxacine a été observée dans cinq isolats bactériens par suite d'expositions quotidiennes à des concentrations infra-inhibitrices du médicament (tableau III). Une résistance croisée avec d'autres quinolones a également été observée.

**Tableau III — Comparaison de la CMI de norfloxacine contre des souches parentes et des souches dérivées de quelques microorganismes**

Microorganisme/Souche		CMI de norfloxacine (mg/L) <sup>*</sup>		
		Souche parente	R3	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	1	4	32

<sup>\*</sup> Épreuve de dilutions en bouillon soja trypticase, inoculum de 10<sup>6</sup> UFC/mL.

R3 = souche parente après 3 passages.

R5 = souche parente après 5 passages.

La fréquence d'apparition de mutants résistants varie en fonction du genre (tableau IV) ; la plus élevée a été observée avec *P. aeruginosa* et la moins élevée avec *E. coli*. Des mutants de *P. aeruginosa* peuvent être isolés assez fréquemment (10<sup>-4</sup> à 10<sup>-6</sup>) lorsque la concentration se situe à l'intérieur de deux dilutions de la CMI, tandis que dans ces circonstances, les mutants de *E. coli* sont relativement peu fréquents (10<sup>-8</sup>). L'augmentation de la quantité de norfloxacine donne lieu à une diminution de la fréquence des mutants (tableau IV).

**Tableau IV — Fréquence d'apparition de mutants résistants à la norfloxacine parmi diverses espèces d'enterobacteriaceæ, ainsi que chez *pseudomonas aeruginosa* et *staphylococcus aureus***

Microorganisme/Souche		CMI de norfloxacine (mg/L)*		
		0,15	0,45	1,5
<i>Escherichia coli</i>	3773	1,1 x 10 <sup>-8</sup>	ND	ND
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4007	7,5 x 10 <sup>-7</sup>	1,5 x 10 <sup>-7</sup>	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3972	2,2 x 10 <sup>-7</sup>	5,1 x 10 <sup>-8</sup>	ND
<i>Enterobacter cloacæ</i>	301	2,3 x 10 <sup>-8</sup>	ND	ND
<i>Serratia marcescens</i>	1581	4,6 x 10 <sup>-7</sup>	2,8 x 10 <sup>-7</sup>	1,3 x 10 <sup>-9</sup>
<i>Citrobacter freundii</i>	2301	5,0 x 10 <sup>-8</sup>	ND	ND
<i>Proteus vulgaris</i>	J 17	1,2 x 10 <sup>-6</sup>	ND	ND
<i>Morganella morganii</i>	2481	1,3 x 10 <sup>-7</sup>	ND	ND

Microorganisme/Souche		CMI de norfloxacine (mg/L)		
		2	8	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1404	8,9 x 10 <sup>-5</sup>	7,3 x 10 <sup>-9</sup>	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	976	4,6 x 10 <sup>-7</sup>	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	526	1,3 x 10 <sup>-6</sup>	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	380	ND	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	133	4,6 x 10 <sup>-4</sup>	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	89	5,4 x 10 <sup>-7</sup>	ND	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	51	ND	ND	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	105	ND	ND	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	137	4,1 x 10 <sup>-9</sup>	ND	—

\* Dépôt, sur de l'agar CLED (Oxoid) contenant diverses concentrations de norfloxacine, de cultures nyctémériennes dans un bouillon de soja trypticase, diluées 1:10 et 1:100.  
ND = non détectable, fréquence d'apparition de mutants < 10<sup>-10</sup>.

On a démontré que la CMI de norfloxacine était plus élevée dans le cas d'isolats urinaires résistants à l'acide nalidixique que dans le cas de souches sensibles à cet acide. Dans une étude, la CMI de norfloxacine observée avec des souches d'entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique (CMI ≥ 128 mg/L) allait de 0,06 à 16 mg/L (tableau V), soit 4 à 16 fois la valeur observée avec des souches sensibles à l'acide nalidixique (CMI de 0,015 à 1,0 mg/mL). Ainsi la résistance induite à l'acide nalidixique est-elle associée à une résistance croisée avec la norfloxacine.

**Tableau V — CMI de norfloxacine contre des entérobactéries urinaires sensibles ou résistantes à l'acide nalidixique**

Microorganismes (N <sup>bre</sup> de souches testées)	CMI (mg/L)*
Sensibles à l'acide nalidixique <sup>a</sup> (59) DST agar (Oxoid) (pH 7,2) Agar (urine) (pH 6,5)	0,015 – 0,12 0,06 – 1,0
Résistants à l'acide nalidixique <sup>b</sup> (44) DST agar (pH 7,2) Agar (urine) (pH 6,5)	0,06 – 4,0 0,25 – 16,0

\*L'inoculat (environ 10<sup>2</sup> UFC/dépôt) a été déposé à l'aide d'un inoculateur multipoint.

<sup>a</sup>CMI < 32 mg/L

<sup>b</sup>CMI  128 mg/L

Dans à peu près 90 % des isolats testés, la norfloxacine a inhibé la prolifération des microorganismes résistants à l'acide nalidixique en concentrations de 16 mg/L ou moins. La norfloxacine est active *in vitro* contre *Enterobacteriaceae* ainsi que contre les bacilles à Gram négatif non fermentescibles (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) résistants à l'ampicilline, à la carbénicilline, au triméthoprim et aux aminosides. Un antagonisme a été démontré *in vitro* entre la norfloxacine et la nitrofurantoïne.

### Épreuves de sensibilité

La sensibilité doit être déterminée par la méthode des disques standardisée (1-3) (disques de 6 mm de diamètre imprégnés de 10 mcg de norfloxacine) (anciennement méthode de Kirby-Bauer) ou par la technique des dilutions.

Les microorganismes doivent être testés avec des disques de norfloxacine, car on a montré *in vitro* que la norfloxacine est active contre des bactéries de genres et de souches connus pour être résistants à l'acide nalidixique, ou prouvés l'être par l'emploi de disques d'acide nalidixique.

**Tableau VI — Interprétation des critères de sensibilité à la norfloxacine (infections légères ou modérées des voies urinaires)**

	Diamètre de la zone d'inhibition (disque de 10 mcg de norfloxacine) (mm)	CMI approximative (mcg/L) (Corrélation)
Sensible	> 17	< 4
Intermédiaire	13 – 16	8
Résistant	< 12	> 16

Ces critères de sensibilité ne s'appliquent que dans le cas d'isolats urinaires (microorganismes isolés dans les voies urinaires).

On ne possède pas suffisamment de données cliniques pour affirmer si les mêmes critères peuvent être appliqués dans le cas des infections urinaires graves ou justiciables d'une antibiothérapie par voie orale.

Le tableau VII indique les valeurs limites à considérer dans la détermination de la sensibilité des microorganismes.

**Tableau VII — Valeurs limites dans la détermination de la sensibilité de divers microorganismes à la norfloxacine.**

Microorganisme	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	CMI (mcg/mL)
<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* 25913)	—	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 de commerce de l'American Type Culture Collection.

## PHARMACOLOGIE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Système nerveux central

La norfloxacine, administrée par voie orale à raison de 0,1 à 1,0 g/kg, n'a pas eu d'incidence significative sur le comportement des souris et des rats, non plus que sur les résultats de divers tests pharmacologiques destinés à évaluer l'activité des médicaments sur le système nerveux central. De même, aucune variation du tracé n'a été observée chez des lapins munis d'électrodes implantées dans le système nerveux central ayant reçu des doses i.v. de 10 mg/kg.

#### Système nerveux périphérique

Chez le chat, l'administration intraveineuse de 10 mg/kg de norfloxacine a entraîné une diminution modeste (30 %) des contractions de la membrane nictitante provoquées par la stimulation préganglionnaire ou postganglionnaire. Cependant, l'administration de doses semblables chez le lapin n'a pas eu d'effet sur la contraction du muscle tibial provoquée par stimulation nerveuse.

La norfloxacine (100 – 300 mg/L) n'a eu aucune activité anticholinergique, antisérotoninergique ou antihistaminergique dans une préparation *in vitro* de muscle lisse du cobaye (iléon et trachée). De façon semblable, la norfloxacine n'a pas modifié le tonus musculaire intrinsèque des préparations ci-dessus. La norfloxacine a modifié la réponse du canal déférent isolé du rat à la norépinéphrine (légère augmentation à faibles concentrations et réduction en concentrations élevées), mais elle n'a pas eu d'effet sur celles de l'iléon et de la trachée du cobaye. *In vitro*, la norfloxacine (100 mg/L) a légèrement réduit l'amplitude des contractions spontanées de l'utérus de rates gravides ou non, ainsi que celle des contractions de l'iléon de lapin. *In vivo* cependant, la norfloxacine (10 mg/kg i.v.) n'a eu aucun effet important sur les contractions spontanées de l'estomac, de l'intestin, de la vessie et de l'utérus du lapin. Semblablement, l'administration de 1,0 g/kg p.o. de norfloxacine n'a eu aucun effet sur la motilité gastro-intestinale chez la souris.

## Appareils cardiovasculaire et respiratoire

Dans une préparation de cœur isolé et perfusé de cobaye, la norfloxacin (bolus de 1,0 mg) a produit une légère augmentation ( $10 \% \pm 3 \%$ ) du débit coronarien et une légère diminution de la fréquence cardiaque ( $7 \% \pm 2 \%$ ) tout en déprimant légèrement la force de contraction ( $45 \% \pm 4 \%$ ). Dans l'artère auriculaire isolée du lapin, l'utilisation d'un bolus semblable de 1 mg de norfloxacin a produit une diminution passagère de faible amplitude, suivie d'une augmentation du débit sanguin. *In vivo*, l'administration intraveineuse de norfloxacin a produit une augmentation d'environ 20 % de la fréquence respiratoire chez des lapins anesthésiés avec de l'uréthane (norfloxacin : 30 mg/kg), de même que chez des chiens anesthésiés aux barbituriques (norfloxacin : 10 mg/kg). Chez ces animaux, la tension artérielle a eu tendance à diminuer sans que la fréquence cardiaque ne varie pour la peine. La diminution de la tension artérielle chez le lapin (environ 15 %), et plus particulièrement chez le chien, était très variable d'un animal à l'autre (3 chiens sur 6 ont eu une diminution de 90 – 100 mmHg). Chez le chien, la perfusion i.v. de 180 mg/h de norfloxacin a entraîné une hausse de la fréquence respiratoire (60 %) accompagnée d'une diminution (d'environ 10 %) de la tension artérielle sans modification de la fréquence cardiaque. Chez le rat anesthésié par l'uréthane, l'administration de 200 mg/kg de norfloxacin par voie i.v. a produit une diminution d'environ 20 % de la tension artérielle. Cette réduction a été inhibée par la diphenhydramine, mais l'atropine, le propranolol et la phénotolamine ont été sans effet. L'administration orale de norfloxacin (1,0 g/kg) n'a pas modifié la tension artérielle chez les rats non anesthésiés.

## Autres systèmes

La norfloxacin (1,0 g/kg p.o.) n'a pas produit de modification de la glycémie ou du temps de coagulation chez le rat, et elle n'a pas eu d'effet anti-inflammatoire non plus. De façon semblable, la norfloxacin (300 mg/kg p.o.) n'a pas été à même de prévenir l'ulcération provoquée par le froid chez le rat. L'administration sous-cutanée de 200 mg/kg de norfloxacin a entraîné une réduction significative d'environ 90 % de la sécrétion d'acide gastrique chez le rat, mais l'utilisation de doses allant jusqu'à 1,0 g/kg p.o. n'a pas modifié la sécrétion de bile. La norfloxacin (1,0 g/kg p.o.) a produit une réduction significative du volume urinaire (diminution de 30 %) sur une période de 24 heures. Durant cette période, l'excrétion urinaire du sodium a accusé une diminution d'environ 25 %, tandis que celle du potassium a augmenté – valeur significative – d'environ 30 %. Aucun de ces effets n'a été observé avec des doses de 100 mg/kg p.o.

## Pharmacocinétique animale

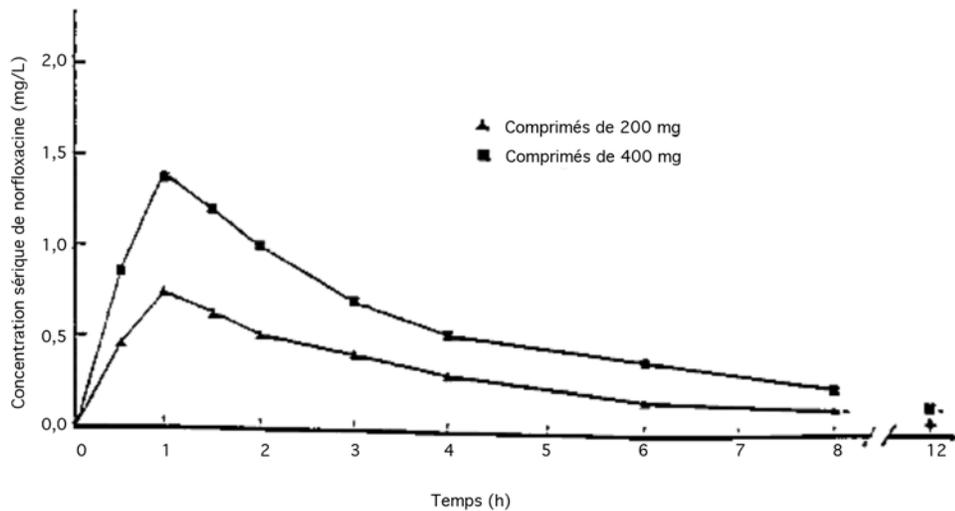
L'absorption, la distribution et l'excrétion de la norfloxacin ont été étudiées chez le rat, le chien, le singe, la souris et le lapin. Chez toutes ces espèces, le produit est absorbé rapidement après administration par voie orale, atteignant 10 % à 12 % chez le rat, la souris et le lapin, 20 % à 25 % chez le singe et 70 % chez le beagle. Mesurées pendant 0,5 à 4 heures après l'administration orale du produit (25 mg/kg), les concentrations sériques de la norfloxacin s'élevaient à 0,3 – 2,35 mcg/mL chez le singe. Chez le rat, le chien et le singe, l'excrétion urinaire de la norfloxacin s'est élevée à respectivement 8 %, 39 % et 17 % de la dose orale. Plus de 75 % de la dose excrétée était constituée de la molécule mère, mais six métabolites (présentant

tous une modification du cycle pipérazinique) ont également été observés dans des proportions diverses.

## PHARMACOLOGIE HUMAINE

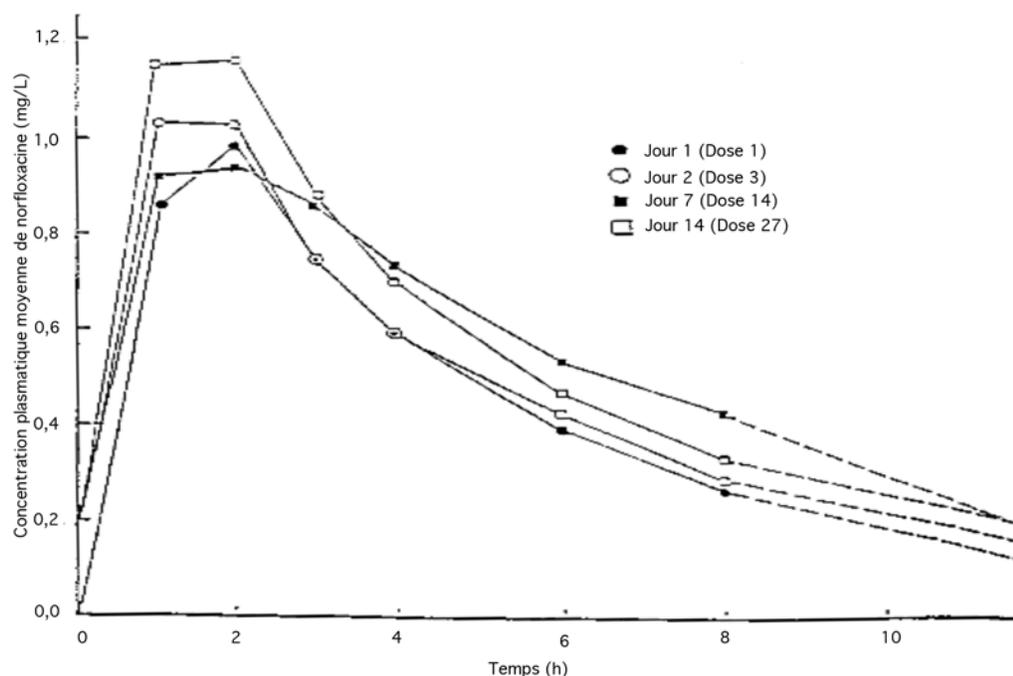
### Pharmacocinétique

Moins de 1 à 1,5 heure après l'administration de 200 mg et de 400 mg de norfloxacine par voie orale chez 15 volontaires de sexe masculin à jeun de 22 à 52 ans (âge moyen :  $34,1 \pm 9,2$  ans), les concentrations sériques atteignaient leur apogée, s'élevant à respectivement  $0,8 \pm 0,3$  (0,4 – 1,5) mg/L et  $1,5 \pm 0,6$  (0,6 – 2,7) mg/L.



**Figure 1. Concentrations sériques moyennes de norfloxacine après administration d'une dose orale unique**

La demi-vie d'élimination moyenne de la norfloxacine est d'environ 3 heures. Par conséquent, comme on l'a remarqué dans un autre groupe composé de 26 volontaires (23 hommes et 3 femmes) de 19 à 50 ans (âge moyen :  $28,6 \pm 9,1$  ans), l'administration de norfloxacine à raison de 400 mg toutes les 12 heures entraîne une légère accumulation du médicament.



**Figure 2. Concentrations plasmatiques moyennes de norfloxacin après l'administration de doses de 400 mg aux 12 heures**

En théorie, on peut s'attendre à ce que les concentrations atteignent l'état d'équilibre après deux jours d'administration aux doses recommandées.

Les données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires en bonne santé sont présentées dans le tableau IX.

### Excrétion et métabolisme

Moins de 48 heures après l'administration de norfloxacin par voie orale à 15 volontaires de sexe masculin à jeun de 22 à 52 ans (âge moyen :  $34,1 \pm 9,2$  ans), 25 % à 30 % de la dose a été récupérée telle quelle dans l'urine (tableau VIII).

**Tableau VIII — Excrétion urinaire moyenne de la norfloxacin**

Dose (mg)	Temps écoulé après l'administration (h)									Total
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24-48	
	Concentration urinaire, mcg/mL ( $\pm$ ÉT)									
200	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)	—
400	138,6 (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)	—
400 (patients âgés)	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 excrétée, mg ( $\pm$ ÉT)									

200	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)
400	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)
400 (patients âgés)	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)

Au cours de la même période, une fraction additionnelle de 8 % à 10 % de la dose a été récupérée sous forme de 6 métabolites portant tous une modification sur le cycle pipérazinique. Les 2 métabolites majeurs sont le dérivé 3-oxo-pipérazinyle et le dérivé 7-éthylènediamine. L'espèce prédominante est le dérivé 3-oxo-pipérazinyle et aucun glucuroconjugué n'a été détecté. Ces métabolites, ainsi que la norfloxacin, ont également été décelés dans la bile. Chez un patient atteint de cholédocholithiase ayant reçu une dose orale de 200 mg de norfloxacin, la concentration de norfloxacin dans la bile recueillie 1 à 2 heures après l'administration s'élevait à 5 mcg/mL. La bile et l'urine contenaient les mêmes 6 métabolites dans des proportions semblables. Ces données suggèrent que la fraction de la dose orale qui est absorbée se chiffre à 30 % à 40 %. Après administration d'une dose orale unique de 400 mg, l'activité antimicrobienne moyenne est équivalente à 164 ( $\pm$  202), 338 ( $\pm$  220), 632 ( $\pm$  688) et 126 ( $\pm$  123) mcg de norfloxacin par gramme d'excréments récupérés sur une période de 0 à 12, 12 à 24, 24 à 36 et 36 à 48 heures respectivement.

Comme en témoigne l'ampleur élevée de la clairance rénale ( $275 \pm 71$  mL/min [161 à 424] ou  $4,58 \pm 1,18$  mL/s [2,68 à 7,07]), l'excrétion rénale de la norfloxacin s'effectue et par filtration glomérulaire, et par sécrétion tubulaire. Ainsi, des concentrations urinaires de 200 mg/L ou plus peuvent être observées 2 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 400 mg. Chez les volontaires sains, les concentrations urinaires moyennes de norfloxacin demeurent au-dessus de 30 mg/L pendant au moins 12 heures à la suite de l'administration d'une dose unique de 400 mg (tableau VIII).

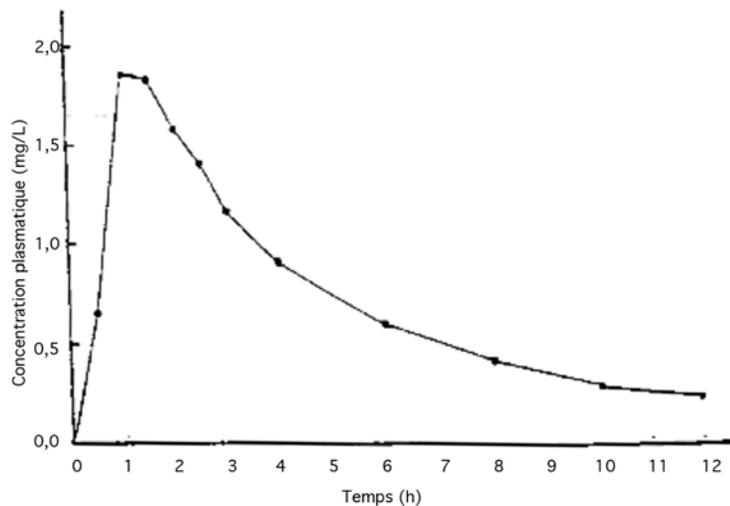
### Facteurs influençant la pharmacocinétique

#### Aliments

Comme en témoigne la réduction d'environ 30 % des concentrations plasmatiques maximales et de quelque 35 % des concentrations urinaires de pointe, les aliments diminuent légèrement l'absorption de la norfloxacin.

#### Âge (personnes âgées)

En raison de la légère diminution de leur fonction rénale considérée cependant comme normale pour leur âge, c.-à-d. clairance de la créatinine de  $91 \pm 14$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $1,52 \pm 0,23$  mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), la norfloxacin a été éliminée plus lentement chez 4 femmes et 2 hommes de 67 à 74 ans, ce qui s'est soldé par une légère augmentation de la concentration plasmatique du médicament.



**Figure 3. Concentration plasmatique moyenne de norfloxacine après administration d'une dose unique de 400 mg à des personnes âgées en bonne santé**

Environ 22 % de la dose a été récupérée telle quelle dans l'urine (tableau VIII). La clairance rénale du médicament s'est élevée à 154 mL/min (2,57 mL/s) et, 1,3 heure après l'administration du produit, la concentration plasmatique maximale atteignait environ 2 mg/L. Chez ces personnes, la demi-vie plasmatique de la norfloxacine s'est chiffrée à 4 heures (tableau IX).

**Tableau IX — Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la norfloxacine observés après administration d'une dose orale unique de 400 mg chez des personnes âgées et chez de jeunes sujets**

Paramètre	Volontaires âgés	Jeunes volontaires
$C_{\max}$ (mg/L)	2,0 ( $\pm$ 0,8)	1,5 ( $\pm$ 0,6)
$t_{\max}$ (h)	1,3 ( $\pm$ 0,4)	1,0 ( $\pm$ 0,4)
Demi-vie (h)*	3,9	3,2
ASC <sub>totale</sub> (mg•h/L)	9,8 ( $\pm$ 2,8)	6,6 ( $\pm$ 3,3)
Clairance rénale (mL/min)	154 ( $\pm$ 16)	299 ( $\pm$ 95)
Clairance rénale (mL/s)	2,57 ( $\pm$ 0,27)	4,98 ( $\pm$ 1,58)
Fraction de la dose récupérée dans l'urine (%)	22 ( $\pm$ 7)	27 ( $\pm$ 9)

\* Moyenne harmonique

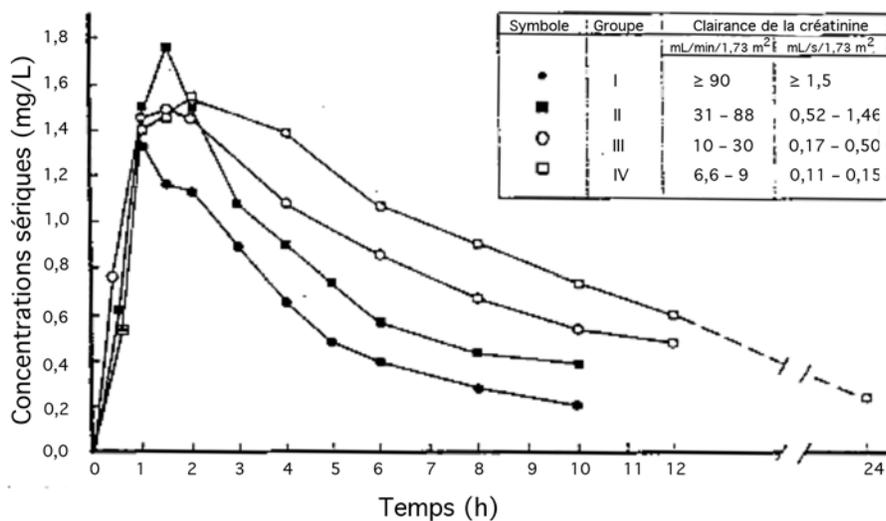
### Insuffisance rénale

L'excrétion de la norfloxacine chez les patients chez qui la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,50 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) est semblable à celle observée chez les volontaires en bonne santé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine 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 % de la dose orale est excrétée dans l'urine. Chez ces patients, la demi-vie d'élimination sérique augmente, atteignant 6,5 heures en moyenne (tableau X).

**Tableau X — Paramètres pharmacocinétiques moyens de la norfloxacine observés après administration d’une dose orale unique de 400 mg chez des volontaires en bonne santé et chez des patients souffrant d’insuffisance rénale plus ou moins prononcée**

Group e	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) [mL/s/1,73 m <sup>2</sup> ]	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> (h)	Demi-vie* (h)	ASC <sub>totale</sub> (mg•h/L)	Clairance rénale (mL/min)	Fraction de la dose récupérée dans l’urine (%)
I	> 90 [> 1,5]	1,51 (± 0,56)	1,4 (± 0,4)	3,47	6,94 (± 2,73)	297,2 (± 117,4)	28,2 (± 12,8)
II	31-89 [0,52-1,48]	1,91 (± 0,71)	1,3 (± 0,4)	3,38	9,53 (± 2,47)	264,5 (± 83,2)	35,3 (± 9,2)
III	10-30 [0,17-0,50]	1,70 (± 0,43)	1,8 (± 1,1)	6,57	24,01 (± 13,49)	17,8 (± 4,4)	6,7 (± 4,1)
IV	6,6-9 [0,11-0,15]	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 moyennes de norfloxacine après administration d’une dose unique de 400 mg à des volontaires en bonne santé et à des patients souffrant d’insuffisance rénale à des degrés divers**

Probénécide : L’administration de probénécide en concomitance avec une dose de 200 mg de norfloxacine a entraîné une diminution de l’excrétion urinaire de la norfloxacine sur 12 heures, qui est passée de 28 % à 14 % de la dose.

Liaison aux protéines sériques : Lorsque sa concentration sérique est de 2,5 mg/L, la norfloxacine se lie aux protéines sériques dans une proportion de 10 % à 15 %.

Concentrations tissulaires : Le tableau XI présente un résumé des concentrations de norfloxacine présentes simultanément dans le sérum, les tissus et les liquides biologiques.

**Tableau XI — Concentrations de norfloxacine dans divers tissus et liquides corporels**

Tissu/Liquide corporel	N <sup>bre</sup> de sujets	Dose de norfloxacine (mg)	Échantillonnage (h) (temps écoulé après la dose)	Concentration ( $\pm$ ÉT)	
				Tissu/Liquide corporel (mg/L ou mg/kg)	Sérum ( $\mu$ g/mL)
Foie	2	200	2	3,40 1,66	0,10 0,52
Vésicule biliaire	2	200	2,5	< 0,2 0,48	- -
Bile (vésicule biliaire)	2	200	2	0,15 4,46	0,10 0,52
Bile (canal cholédoque)	20	400	2	10,3 ( $\pm$ 2,7)	1,25 ( $\pm$ 0,3)
Bile	2	200	2,5	0,41 4,19	- -
Bile	20	400	2	8,8 ( $\pm$ 1,4)	1,25 ( $\pm$ 0,3)
Bile	1	100	4	3,16	0,65
Bile	3	400	6	5,68	0,48
Bile			2	0,13 - 0,70	0,18 - 1,2
Bile			3	2,72 - 6,0	0,53 - 1,1
Bile			4	2,60 - 4,20	0,6 - 0,83
Prostate	15	800 <sup>+</sup>	6	1,4 - 2,5	0,30 - 0,70
Prostate	10	800 <sup>*</sup>	3-4	0,93 ( $\pm$ 0,66)	1,17 ( $\pm$ 0,55)
Prostate			1-2	< 0,25 - 4,65	< 0,25 - 5,30
Rein **	3	800 <sup>*</sup>	2	16,2	4,30
Rein **			3	15,1	4,00
Rein **			6,5	3,9	0,32

<sup>+</sup> Un comprimé à 400 mg à t = 0 h la veille de la chirurgie, puis un autre 11 heures plus tard.

<sup>\*</sup> Un comprimé à 400 mg administré entre 21 h et 22 h la veille de la chirurgie, puis un deuxième une heure avant l'opération.

<sup>\*\*</sup> Les concentrations sériques étaient plus élevées que prévu chez 2 patients sur 3, aussi les concentrations dans le tissu rénal peuvent également avoir été plus élevées que prévu.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg) (IC <sub>95</sub> %)
Souris	Mâle	p.o.	> 4000
Souris	Mâle	s.c.	> 1500
Souris	Mâle	i.m.	470 (405-545)
Souris	Mâle	i.v.	220 (209-232)
Souris	Femelle	p.o.	> 4000
Souris	Femelle	s.c.	> 1500
Souris	Femelle	i.m.	480 (429-538)
Souris	Femelle	i.v.	237 (226-248)
Rat	Mâle	p.o.	> 4000
Rat	Mâle	s.c.	> 1500

Rat	Mâle	i.m.	> 500
Rat	Mâle	i.v.	270 (233-313)
Rat	Femelle	p.o.	> 4000
Rat	Femelle	s.c.	> 1500
Rat	Femelle	i.m.	> 500
Rat	Femelle	i.v.	245 (211-284)

La toxicité orale aiguë des six métabolites a également été évaluée chez le rat et la souris. Les DL<sub>50</sub> ont été estimées être supérieures à 2000 mg/kg.

### Études sur la toxicité subaiguë

Des études d'une durée de 1 mois sur la toxicité orale de la norfloxacine ont été menées chez le rat (250, 500 et 1000 mg/kg/jour, 10 mâles et 10 femelles par groupe), le chien (50, 100 et 200 mg/kg/jour, 1 mâle et 1 femelle par groupe ou 25, 50 et 100 mg/kg *bid*, 6 jours par semaine, 3 mâles et 3 femelles par groupe) et chez le singe (25, 50 et 100 mg/kg *bid*, 6 jours par semaine, 2 mâles par groupe). Des groupes de taille comparable ayant reçu de l'eau distillée stérile ont servi de témoins dans toutes ces études.

Une légère augmentation de l'excrétion urinaire de potassium a été observée chez les rates ayant reçu les doses de 500 et 1000 mg/kg/jour, mais les taux sériques n'ont pas accusé de diminution concomitante. Une légère dilatation du cæcum a été notée chez 3 des 10 rats mâles ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour. L'activité de la G6PD a accusé une légère augmentation à toutes les doses dans le volet de l'étude chez le chien où les animaux ont reçu des doses de 25, 50 ou 100 mg/kg *bid*.

### Études sur la toxicité chronique

La norfloxacine n'a produit que des effets minimes chez le rat, comme en témoigne le léger retard de croissance observé chez les mâles ayant reçu 250 ou 500 mg/kg/jour dans une étude de six mois (doses de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour, 10 rats/sexe/groupe) sur la toxicité orale de l'antibiotique.

Une étude semblable a été menée chez des groupes de 15 rats/sexe, dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses de norfloxacine de 0, 50, 200 ou 600 mg/kg/jour par voie orale. Une diminution du gain pondéral, légère et non significative sur le plan statistique, a été observée chez les mâles ayant reçu la dose de 600 mg/kg/jour. De plus, des cas de cristallurie constituée par la présence de norfloxacine dihydratée et d'un sel magnésien de la norfloxacine dans l'urine, ont été observés chez les animaux des groupes sous 200 et 600 mg/kg/jour. Ces cas étaient plus fréquents chez les mâles ayant reçu 600 mg/kg/jour. De nombreux cas de dilatation du cæcum ont été observés dans tous les groupes posologiques. Des selles grises ont été remarquées dans tous les groupes de traitement 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.

Quatre études sur la toxicité orale chronique de la norfloxacine ont été menées chez le chien, afin d'évaluer les risques d'intoxication après administration chronique pendant 20 semaines à 13 mois. Les doses administrées étaient de : 0, 25, 50 et 100/200 mg/kg/jour (la dose a été

augmentée en raison de l'absence d'effet dû au 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 et 4 femelles par groupe). Des cas de cristallurie manifeste ont été observés dans l'une de ces études, chez les chiens ayant reçu les doses de 50, 150 et 300 mg/kg/jour pendant 26 semaines. La fréquence de ces cas était en relation avec la dose. Quatre chiens (1 dans le groupe sous 150 mg/kg/jour et 3 dans le groupe sous 300 mg/kg/jour) ont été trouvés morts ou ont été sacrifiés en raison d'une obstruction urinaire causée par la présence de cristaux de médicament. On a émis l'hypothèse que la cristallurie observée chez le chien et le rat était due à la faible solubilité urinaire de la norfloxacine à pH alcalin. Cette supposition a été étayée par le fait que, dans une étude séparée au cours de laquelle des chiens des deux sexes au nombre de 3 par groupe ont reçu des doses de 50, 150 ou 300 mg/kg/jour par voie orale pendant 3 mois, l'acidification de l'urine par l'administration de chlorure d'ammonium a entraîné une diminution significative de la fréquence des cas de cristallurie et une absence d'obstruction des voies urinaires. Après acidification, le pH de l'urine était généralement  $\leq 6,0$ , tandis que chez les chiens victimes de cristallurie, il se situait entre 6,86 et 8,28.

Retard de croissance, selles grises ou couleur d'argile (en raison de la présence de médicament non absorbé) et vomissements dose-dépendants sont d'autres effets qui ont été observés fréquemment dans les groupes sous 150 et 300 mg/kg/jour. Des variations des paramètres hématologiques et biochimiques sériques (leucocytose, hausse de l'azote uréique du sang et de la créatinine) cadrant avec une urémie ou une pyélonéphrite secondaires à une obstruction intrarénale ou uréthrale ont également été observées.

## ÉTUDES SUR LA SUR LA REPRODUCTION

### Fécondité

Les effets de la norfloxacine sur la fécondité ont été évalués chez la souris mâle et la souris femelle. Des groupes de 20 souris par sexe ont ainsi reçu des doses orales de norfloxacine de 0, 125, 250 ou 500 mg/kg/jour pendant 61 jours avant l'accouplement ainsi que pendant l'accouplement dans le cas des mâles, et du 15<sup>e</sup> jour avant l'accouplement jusqu'au 6<sup>e</sup> jour de la grossesse dans le cas des femelles. Aucun effet associé au traitement n'a été observé quant aux performances reproductives, et nulle différence n'a été constatée chez les foetus relativement à la croissance et aux autres caractéristiques.

### TÉRATOLOGIE

Chez la souris (31 animaux par groupe), l'administration de doses orales de norfloxacine de 0, 125, 250 ou 500 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation n'a eu d'effet indésirable ni chez les mères, gravides, ni chez les petits des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>.

Chez le rat (20 animaux par groupe), l'administration biquotidienne de doses orales de norfloxacine de 0, 50, 200 ou 800 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation n'a eu d'effet indésirable ni sur le déroulement, ni sur l'issue de la grossesse.

## Lapin

Au cours d'une étude sur le pouvoir tératogène de la norfloxacine administrée par voie orale, des lapins (12 ou 13 par groupe) ont reçu des doses orales de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation. Dans cette étude, une diminution de l'activité, de l'appétit, du gain pondéral ainsi que des cas de diarrhée ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour. Des effets embryotoxiques (avortement et résorption fœtale) ont également été observés à cette dose. Une étude additionnelle a également été menée, afin de comparer les effets toxiques de doses orales de 100 mg/kg/jour de norfloxacine pour la mère et le fœtus avec ceux de doses sous-cutanées de 20 mg/kg/jour (qui ont entraîné des concentrations plasmatiques de pointe environ 5 fois plus élevées). Aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé dans le groupe ayant reçu la dose de 20 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Ce résultat donne à penser qu'il n'existe pas de corrélation entre l'embryotoxicité de la norfloxacine et les concentrations plasmatiques de l'antibiotique chez le lapin.

## Singe

Dans le cadre d'une étude sur le pouvoir tératogène de la norfloxacine administrée par voie orale chez le singe cynomolgus, des femelles au nombre d'au moins 10 par groupe ont reçu des doses uniques ou fractionnées de 0, 50, 100, 150 ou 300/200 mg/kg/jour (la dernière dose a été réduite en raison de vomissements) du 20<sup>e</sup> au 50<sup>e</sup> jour de la gestation. Les doses de 200 mg/kg/jour ou plus ont eu des effets toxiques chez la mère, engendrant vomissements, réduction de l'appétit et perte de poids. Dans les groupes ayant reçu 150 ou 300/200 mg/kg/jour, 3 femelles sur 10 et 11 sur 16 ont perdu leurs embryons. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez les survivants. L'administration de norfloxacine n'a pas causé plus de pertes d'embryons chez les animaux ayant reçu 100 mg/kg/jour que chez les animaux témoins.

## Gestation et développement postnatal

Les effets de la norfloxacine durant la gestation et la période postnatale ont été étudiés chez la souris. Des femelles, au nombre de 21 par groupe, ont reçu des doses de 0, 125, 250 ou 500 mg/kg/jour du 15<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour du post-partum. Aucune différence significative n'a été observée entre les nouveau-nés du groupe témoin et ceux des femelles traitées.

## Pouvoir mutagène

Les tests suivants, sur le pouvoir mutagène de la norfloxacine, ont donné des résultats négatifs : test de létalité dominante chez la souris (dose unique de 300 ou 800 mg/kg), recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez le rat (1000 mg/kg/jour pendant 38 jours) et le hamster (dose unique de 250 ou 500 mg/kg), études diverses *in vitro* sur le pouvoir génotoxique, à savoir test de Ames, recherche d'aberrations chromosomiques, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée de l'ADN et essai de mutagenèse sur cellules V-79 de mammifères. La norfloxacine a donné un résultat faiblement positif dans un essai de réparation de l'ADN (essai de recombinaison), mais la portée biologique de ce résultat a été considérée comme sujette à caution, car un test de réparation d'ADN plus sensible (essai de mutagenèse sur cellules V-79 de mammifères) a donné des résultats négatifs.

### Pouvoir carcinogène

Une étude de 19 mois sur la toxicité orale chronique de la norfloxacine a été menée chez le rat (50 animaux par sexe et par groupe). La norfloxacine a été administrée par l'intermédiaire de l'alimentation, à raison de 0,05 % à 0,2 % dans les aliments, de sorte qu'on estime que la dose ingérée était de 18 à 35 mg/kg/jour dans le groupe à dose faible, et de 70 à 140 mg/kg/jour dans le groupe à dose élevée. Une autopsie a été pratiquée après une période de sevrage de 12 à 14 semaines. Par rapport au groupe témoin, aucune altération néoplasique associée au médicament n'a été signalée dans les groupes de traitement. La dose la plus élevée à avoir été administrée était inférieure à la dose maximale tolérée (environ 600 mg/kg/jour).

### Études toxicologiques spéciales

#### Arthropathie

Des chiots de 3 à 5 mois (2 ou 3 par groupe) ont reçu des doses orales de norfloxacine de 0, 30, 60, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour pendant 7 jours ou des doses de 0 ou 200 mg/kg/jour pendant 99 jours. Par ailleurs, des lapereaux de 8 à 10 semaines ont, de manière semblable, été traités pendant 7 ou 21 jours, avec des doses respectives de 0, 250 ou 300 mg/kg/jour ou de 0, 100 ou 150 mg/kg/jour (5 à 11 animaux par groupe). Les témoins positifs utilisés étaient l'acide nalidixique (30, 60 et 100 mg/kg/jour) et l'acide pipémidique (30, 60, 100, 200 et 500 mg/kg/jour). Des signes cliniques de claudication ont été observés dès le deuxième jour chez les chiots ayant reçu des doses supérieures à 60 mg/kg/jour, et ils ont persistés pendant les 7 jours qu'a duré l'étude. Des signes semblables ont également été observés chez les chiots ayant reçu des doses orales d'acide nalidixique ou pipémidique supérieures à 30 mg/kg/jour. Aucun signe clinique de claudication n'a été noté chez les lapereaux, peu importe le composé leur ayant été administré. Chez les chiots, la claudication a été associée à des lésions articulaires caractérisées par une augmentation de la synovie ainsi que par la formation d'ampoules dans le cartilage articulaire, et, parfois, par une érosion de ce cartilage. Les animaux ont pris le dessus sur ces signes cliniques dans les six à huit semaines suivant le début de l'étude, mais les lésions n'ont pas disparu. Des ampoules ont été observées dans le cartilage articulaire des lapereaux ayant reçu des doses de 250 mg/kg/jour ou plus pendant 7 jours, mais aucun signe clinique de claudication ne s'est manifesté.

Les effets arthropathogéniques de la norfloxacine n'ont touché que les jeunes animaux. Aucun signe de claudication ni altération macroscopique des articulations n'ont été observés chez les chiens qui étaient âgés de 8 à 10 mois au début de l'étude et qui ont reçu des doses orales de norfloxacine allant jusqu'à 100 à 150 mg/kg/jour pendant 22 semaines à 13 mois.

#### Pouvoir antigénique

Pour évaluer le pouvoir antigénique de la norfloxacine, on a examiné la tendance de cet antibiotique à induire une hypersensibilité retardée ou à provoquer une réaction anaphylactique chez le cobaye (0,8 % et 0,5 % respectivement), ou encore à entraîner la formation d'anticorps spécifiques chez le lapin (30 mg/mL, 1 mL, 2 injections). La norfloxacine n'a pas suscité de réaction d'hypersensibilité retardée sur la peau du cobaye. Aucune réaction anaphylactique n'a

été observée chez les cobayes ayant été préalablement sensibilisés par la norfloxacin seule ou par un mélange de norfloxacin et d'adjuvant complet de Freund. Nulle anaphylaxie cutanée passive n'a été induite chez les receveurs par l'administration de sérum provenant de cobayes sensibilisés par la norfloxacin. Aucuns anticorps spécifiques contre la norfloxacin n'ont été décelés dans le sérum de lapins ayant été immunisés par de la norfloxacin conjuguée à des gammaglobulines de bovin ou à l'adjuvant complet de Freund.

### Rétine

L'électrorétinogramme et l'examen histopathologique de la rétine n'ont fait apparaître aucun signe de toxicité rétinienne chez des chats ayant reçu des doses orales de norfloxacin allant jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant deux semaines.

### Appareil auditif

L'administration de norfloxacin par voie orale à raison de 500 mg/kg/jour pendant 6 mois n'a eu aucun effet néfaste sur les fonctions auditive et vestibulaire du rat, non plus que sur l'histologie de l'organe de Corti.

## RÉFÉRENCES

1. Abiko T, Ishihama A, Ogawa N, et al. Phase I. Study on AM-715. *Chemotherapy* (Tokyo) 1981; 29 (Suppl. 4): 136-145.
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 Ag Chemother* 1984; 25: 775-777.
3. Bauernfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2:111-115.
4. Bergeron MG, Thabet M, Roy R, Lessard C, Foucault P. Norfloxacin penetration into human renal and prostatic tissue. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 28 (2): 349-350.
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: 230-234.
6. Bologna M, Vaggi L, Flammini D, Carlucci G, Forchetti CM. Norfloxacin in prostatitis: correlation between HPLC tissue concentrations and clinical results. *Drugs Exptl Clin Res* 1985; 11 (2): 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 Ag Chemother* 1982; 21: 808-810.
8. Carver PL, Fekety R. The quinolones expanded choices and individual differences. *Consultant* 1988; 28: 59-67.
9. Corigliano BE, Appleman MD, Haseltine 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: 101-106.
10. Cullman W, Stieglitz M, Baars B, Opferkuch W. Comparative evaluation of recently developed quinolone compounds -with a note on the frequency of resistance mutants. *Chemotherapy* (Basel) 1985; 31: 19-28.
11. Davies BI, Maesen FPV. Drug interactions with quinolones. *Rev Inf Dis* 1989; II (Suppl.5): S1083-1090.
12. Downs J, Andriole VT, Ryan JL. *In vitro* activity of MK-0366 against clinical urinary pathogens including gentamicin - resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother* 1982; 21: 670-672.

13. Dubreuil L, Devos J, Romond C, Bryskier A. Susceptibility of obligate anaerobes to ofloxacin, pefloxacin, enoxacin and norfloxacin. *Pathol Biol (Paris)* 1985; 33: 421-425.
14. Duckworth GJ, Williams JD. Frequency of appearance of resistant variants to norfloxacin and nalidixic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13 (Suppl B): 33-38.
15. Edwards OJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 194-204.
16. Fromtling RA, Abruzzo GK, Gadebusch HH, *In vitro* effect of pH and glucose concentration on the antibacterial activity of norfloxacin in urine. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 1984; 6: 737-741.
17. Gadebusch HH, Koupal LR, Celozzi E, et al. Norfloxacin (MK-0366, AM-715), a new orally absorbed synthetic compound for the treatment of bacterial infections. *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proc 12th ICC)* 1982; Vol. 1, 351-353.
18. 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: 41-44.
19. Goto S, Ogawa M, Kaneko Y, et al. 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.
20. Greenwood D, Osman M, Goodwin J, Cowlishaw WA, Slack R. Norfloxacin: activity against urinary tract pathogens and factors influencing the emergence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 315-323.
21. Haase D, Urias B, Harding G, Ronald A. Comparative *in vitro* activity of norfloxacin against urinary tract pathogens. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2: 235-241.
22. Harder SS, Staib AH, Beer C, et al. 4-quinolones inhibit biotransformation of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 651-659.
23. Husson MO, Izard D, Leclerc H. Comparative *in vitro* antibacterial activity of norfloxacin versus four other quinolone derivatives. *Drugs Exptl Clin Res* 1984; 10: 315-319.
24. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715 in mice, I. Fertility study. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 886-894.
25. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715 in mice, II. Teratology study. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 895-914.
26. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715 in Mice, III. Perinatal and post-natal study. *Chemotherapy* 1981; 29 (Suppl. 4): 915-931.

27. 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 Ag Chemother* 1980; 17: 103-108.
28. Ito A, Shindo K, Matsumura E, et al. Clinical evaluation on AM-715 in the field of internal medicine. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl .4): 284-292.
29. 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: 165-172.
30. Kato Y, Saitoh A, Ishikawa K, et al. Studies of AM-715, a new synthetic antibacterial agent. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 146-156.
31. Khan MY, Gruninger RP, Nelson SM, Klicker RE. Comparative *in vitro* activity of norfloxacin (MK-0366) and ten other oral antimicrobial agents against urinary bacterial isolates. *Antimicrob Ag Chemother* 1982; 21: 848-851.
32. King A, Warren C, Shannon K, Phillips I. *In vitro* antibacterial activity of norfloxacin (MK-0366). *Antimicrob Ag Chemother* 1982; 21: 604-607.
33. Kiriya T, Okada K, Okabe T, et al. A phase II study of AM-715 on acute simple cystitis and complicated urinary tract infection. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 531-545.
34. 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 Chem* 1980; 23: 1358-1363.
35. Leigh DA, Smith EC, Marriner J. Comparative study using norfloxacin and amoxicillin in the treatment of complicated urinary tract infections in geriatric patients. *J Antimicrobial Chemother* 1984; 13 (Suppl. B): 79-83.
36. Matsuoka K, Eto K, Sakai Y, et al. Clinical experience of AM-715 on urinary tract infection. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl . 4): 622-630.
37. Naide Y, Fujita T, Okishio N, et al. Clinical and pharmacological evaluation of AM-715 for application to urogenital infections. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 475-496.
38. Nakatsu H, Hatachi K, Fujii M, et al. Fundamental and clinical studies of AM-715 in complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 1981; 29 (Suppl. 4): 578-586.
39. 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).

40. 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).
41. 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.
42. Neu HC, Labthavikul P. *In vitro* activity of norfloxacin, a quinolinecarboxylic acid, compared with that of  $\beta$ -lactams, aminoglycosides and trimethoprim. Antimicrob Ag Chemother 1982; 22: 23-27.
43. Newsom SWB. The antimicrobial spectrum of norfloxacin. J Antimicrob Chemother 1984; 13 (Suppl. B): 25-31.
44. Newsom SWB, Mathews J, Amphlett M, Warren RE. Norfloxacin and the antibacterial  $\gamma$  pyridone  $\beta$  carboxylic acids. J Antimicrob Chemother 1982; 10: 25-30.
45. Nix DE, Wilton JH, Ronald B, et al. Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34(3): 432-435.
46. Noyes M, Polk RE. Norfloxacin and absorption of magnesium-aluminum. Ann Intern Med 1988;168-169.
47. Okayama K, Kanzaki R, Hayakawa M, et al. Basic and clinical studies on AM-715. Chemotherapy (Tokyo) 1981; 29 (Suppl. 4): 259-283.
48. 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): 128-135.
49. Parpia SH, Nix DE, Hejmanowski LG, et al. Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(1): 99-102.
50. Polk RE. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. Am J Med 1989; 87 (Suppl 5A): 76S-81S.
51. Prince RA. Fluoroquinolone-drug interactions: an overview. Antimicrob Newsletter 1989; 6(12): 93-99.
52. Ratcliffe NT, Smith JT. Mechanism of reduced activity of 4-quinolone agents in urine. Fortschritte der Antimikrobiellen und Antineoplastischen Chemotherapie 1984; 3: 563-569.
53. 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): 631-638.

54. Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV, Werner V. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones,  $\beta$ -lactams, and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug classes. *Antimicrob Ag Chemother* 1984; 26: 797-801.
55. 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 Ag Chemother* 1982; 22: 548-553.
56. Sawae Y, Okada K. Laboratory and clinical studies on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 388-395.
57. Shimada J, Yamaji T, Ueda Y, et al. Mechanism of renal excretion of AM-715, a new quinolocarboxylic acid derivative, in rabbits, dogs and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 1-7.
58. Shimura H, Yamamoto H, Igimi H, et al. Fundamental and clinical studies of norfloxacin (AM-715) in biliary tract infection. *Chemotherapy* 1983; 31: 351-367.
59. Shungu DL, Weinberg E, Gadebusch HH. Tentative interpretive standards for disk diffusion susceptibility testing with norfloxacin (MK-0366, AM-715). *Antimicrob Ag Chemother* 1983; 23: 256-260.
60. Simon C, Lindner U. *In vitro* activity of norfloxacin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2: 479-480.
61. Speranza V, Fiocca F, Basoli A, Lezoche E. Norfloxacin treatment of biliary-tract infections. *G Ital Chemioter* 1984; 31: 149-152.
62. Stein GE. The 4-quinolone antibiotics: past, present and future. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 301-314.
63. Stille W, Ostner KH. Nitrofurantoin-nalidixic acid antagonism. *Klin Wochenschr* 1966; 44:155-156.
64. Takahashi K, Kobayashi Y, Fujimori I. Clinical study on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981; 29 (Suppl. 4): 293-298.
65. Thomson DJ, Menkis AK, McKenzie FM. Norfloxacin-cyclosporine interaction. *Transplantation* 1988; 46: 312-313.
66. Wang C, Sabbaj J, Corrado M, Hoagland V. World-wide clinical experience with norfloxacin efficacy and safety. *Scand J Infect Dis* 1986; 48 (Suppl.): 81-89.
67. Westwood GP, Hooper WL. Letter: Antagonism of oxolinic acid by nitrofurantoin. *Lancet* 1975; 1(7904): 460.

68. Yamamoto Y, Ihara T, Shimura H. Laboratory and clinical investigations of AM-715 in surgical field. *Chemotherapy* 1981; 29 (Suppl. 4): 663-668.
69. Étude de biodisponibilité comparative à deux traitements comportant l'administration d'une dose unique de 400 mg de norfloxacine à des volontaires à jeun. Étude terminée en novembre 1996. Données internes de Teva Canada Limitée.
70. Monographie de produit de <sup>Pr</sup>NORFLOXACIN par AA Pharma Inc. Numéro de contrôle : 212191, date de révision : 7 février 2018.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION  
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr TEVA-NORFLOXACIN**  
Comprimés de norfloxacin, USP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-NORFLOXACIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-NORFLOXACIN**.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Les fluoroquinolones, y compris TEVA-NORFLOXACIN, sont associées à des effets invalidants et à long terme comme les suivants :**

- **tendinite (inflammation d'un tendon), rupture d'un tendon.**
- **neuropathie périphérique (trouble des nerfs).**
- **problèmes dans le cerveau, comme des crises convulsives, des psychoses, de la confusion et d'autres symptômes.**

**Consultez le tableau EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE dans la section Renseignements sur le médicament à l'intention des patients pour connaître d'autres symptômes et obtenir de plus amples détails.**

**Demandez à votre médecin si ce médicament vous convient.**

**À quoi TEVA-NORFLOXACIN sert-il?**

- La norfloxacin est un antibiotique qui traite les infections suivantes :
  - Infection des voies urinaires.
  - Infection bactérienne (*Neisseria gonorrhoea*) :
    - de l'urètre (tube qui s'étend de la vessie jusqu'à l'extrémité du pénis ou à l'ouverture du vagin);
    - du col utérin (partie inférieure de l'utérus).

Les antibactériens, comme TEVA-NORFLOXACIN, traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser TEVA-NORFLOXACIN exactement comme prescrit. L'utilisation inadéquate ou excessive de TEVA-NORFLOXACIN pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance), ce qui signifie que TEVA-NORFLOXACIN pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

### **Comment TEVA-NORFLOXACIN agit-il?**

La norfloxacin agit en :

- empêchant le fonctionnement de l'ADN bactérien, ce qui prévient la croissance;
- tuant les bactéries.

### **Quels sont les ingrédients de TEVA-NORFLOXACIN?**

Ingrédient médicamenteux : Norfloxacin

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

### **Forme pharmaceutique de TEVA-NORFLOXACIN :**

Comprimés de 400 mg.

### **Ne prenez pas TEVA-NORFLOXACIN dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à la norfloxacin, à l'un des ingrédients de ce produit ou à tout autre agent antibactérien de la classe des quinolones.

**Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-NORFLOXACIN. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :**

- vous avez eu des convulsions;
- vous avez eu un trouble des tendons après avoir utilisé un antibiotique de la famille des quinolones;
- vous avez une maladie rénale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous prenez d'autres produits sur ordonnance ou en vente libre.

### **Autres mises en garde à connaître**

- Si vous avez des troubles de la vision durant la prise de TEVA-NORFLOXACIN, consultez immédiatement un spécialiste de la vue.
- Évitez une exposition excessive au soleil pendant que vous prenez TEVA-NORFLOXACIN. Des réactions cutanées de photosensibilité peuvent survenir en présence de symptômes (p. ex. peau rouge enflammée, urticaire, éruption cutanée, démangeaisons et ampoules). Si tel est le cas, consultez votre médecin.
- Si vous avez des anomalies concernant l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, sachez que les antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. TEVA-NORFLOXACIN) peuvent rarement détruire les cellules sanguines. Parlez-en avec votre médecin.

**Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

### **Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-NORFLOXACIN :**

- Probenécide (médicament contre la goutte).
- Théophylline (médicament contre les maladies pulmonaires).
- Cyclosporine (médicament pour la peau et contre les douleurs articulaires).
- Warfarine (un anticoagulant oral) ou ses dérivés (médicaments pour éclaircir le sang).
- Multivitamines.
- Produits contenant du fer ou du zinc.
- Antiacides (médicaments contre les brûlures d'estomac et l'indigestion).
- Sucralfate (médicament contre les maladies intestinales).
- Caféine.
- Nitrofurantoïne (médicament pour traiter les infections des voies urinaires).

### **Comment TEVA-NORFLOXACIN se prend-il?**

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin l'a prescrit. **N'interrompez pas votre traitement avant la fin, même si vous vous sentez mieux. Si vous arrêtez le traitement trop tôt, vos symptômes pourraient réapparaître.**
- Il est préférable de prendre le comprimé avec **un grand verre d'eau**, une heure **avant** ou deux heures **après** les repas ou la consommation de lait.
- Buvez beaucoup de liquide tous les jours lors du traitement par NORFLOXACIN (p. ex. eau ou jus) pour éviter des effets secondaires potentiels (p. ex. cristallurie – urine trouble).
- NORFLOXACIN ne doit pas être pris dans les 2 heures suivant la prise de suppléments de fer, de zinc ou de multivitamines qui en contiennent.

### **Posologie habituelle :**

#### Adultes

La posologie recommandée de TEVA-NORFLOXACIN pour le traitement des infections des voies urinaires est d'un comprimé à 400 mg deux fois par jour pendant de 7 à 10 jours.

La durée du traitement recommandée peut être réduite à 3 jours chez les femmes présentant une infection des voies urinaires d'intensité faible.

Pour les adultes qui présentent une infection gonococcique de l'urètre ou du col utérin, la posologie recommandée de TEVA-NORFLOXACIN est de deux comprimés à 400 mg (800 mg) administrés en une dose unique.

#### Personnes âgées

La posologie recommandée de TEVA-NORFLOXACIN chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale pour leur âge est la même que celle recommandée pour les adultes (mentionnée ci-dessus).

### **Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris trop de TEVA-NORFLOXACIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de TEVA-NORFLOXACIN, prenez la dose recommandée suivante à l'heure prévue. **Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.** Si vous avez pris trop de comprimés par inadvertance, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-NORFLOXACIN?**

Les effets secondaires possibles de TEVA-NORFLOXACIN ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas indiqué ici, contactez votre médecin.

Cessez de prendre TEVA-NORFLOXACIN et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

a) Vous ressentez de la douleur dans un tendon, ou vous présentez une enflure ou une rupture d'un tendon; dans un tel cas, veuillez :

- vous reposer
- éviter l'exercice physique

Les fluoroquinolones (p. ex. TEVA-NORFLOXACIN) ont été associées à ces effets.

b) Vous avez un trouble des nerfs (neuropathie) accompagné de symptômes comme :

- douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse

Les fluoroquinolones (p. ex. TEVA-NORFLOXACIN) ont été associées à cette affection.

Les fluoroquinolones (p. ex. TEVA-NORFLOXACIN) ont été associées à des effets comme les suivants :

- confusion, tremblements, maux de tête
- hallucination (voir des choses qui n'existent pas), dépression, agitation
- difficulté à s'endormir, anxiété, nervosité et pensées suicidaires

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez des pensées suicidaires.

Des effets secondaires fréquents peuvent survenir, y compris les suivants :

- nausées, maux de tête et étourdissements

D'autres effets secondaires possibles incluent les suivants :

- éruption cutanée, démangeaisons, douleur musculaire
- vomissements, maux d'estomac, diarrhée, constipation
- manque d'appétit

<b>Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Réactions allergiques accompagnées de symptômes : enflure du visage, des lèvres, de la gorge; urticaire; difficulté à respirer			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) accompagnée de symptômes : douleur abdominale, nausées, vomissements			√
Destruction des globules rouges (anémie hémolytique) accompagnée de symptômes : fatigue, essoufflement, jaunissement de la peau et des yeux			√
Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) accompagnée de symptômes : saignements accrus (saignements de nez), ecchymose (bleu) ou taches rouges/pourpres sur la peau			√
Réactions cutanées graves accompagnées de symptômes : ampoules répandues sur la peau, la bouche et le nez; peau qui pèle			√

Si vous présentez un symptôme inconfortable ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

## **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## **Entreposage :**

- Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C)
- Conservez les comprimés dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière directe; ne les gardez pas dans une pièce humide comme la salle de bain ou la cuisine.

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

## **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-NORFLOXACIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 12 octobre 2018