

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-NORFLOX  
Comprimés de norfloxacine, USP  
à 400 mg

Agent antibactérien

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
Canada M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :  
15 décembre 2017

Numéro de contrôle : 208906

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-NORFLOX  
Comprimés de norfloxacine, USP  
à 400 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antibactérien

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La 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, trois actions spécifiques ont été attribuées à la norfloxacine dans l'inhibition des cellules d'*E. coli* :

1. Inhibition de la réaction de superenroulement de l'ADN dépendant de l'ATP catalysée par l'ADN gyrase;
2. Inhibition du relâchement de l'ADN superenroulé;
3. Activation de la rupture de l'ADN double brin.

#### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la norfloxacine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (un comprimé à 400 mg) d'APO-NORFLOX et de NOROXIN. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous :

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Norfloxacine (dose : 1 x 400 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	APO-NORFLOX	NOROXIN <sup>®†</sup>	
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	7 480 7 870 (32)	7 927 8 247 (28)	94,3
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	7 895 8 312 (33)	8 367 8 708 (28)	94,3

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Norfloxacin (dose : 1 x 400 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Moyenne arithmétique (CV en %)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1 501	1 597	93,9
	1 562 (28)	1 679 (31)	
T <sub>max</sub> (h)*	1,40 (51)	1,20 (30)	--
t <sub>1/2</sub> (h)*	5,87 (15)	5,79 (14)	--

\* Moyennes arithmétiques (CV en%).

\*\* D'après l'estimation des moindres carrés.

† NOROXIN<sup>®</sup> est fabriqué par Merck, Sharp & Dohme, une division de Merck Frosst Canada, et a été acheté au Canada.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-NORFLOX est indiqué pour le traitement des infections des voies urinaires supérieures et inférieures, en particulier la cystite, la pyélite et la pyélonéphrite compliquées et non compliquées causées par les souches sensibles des microorganismes suivants :

Escherichia coli

Klebsiella pneumonia

*Klebsiella* spp. non spécifiées

*Enterobacter* spp. non spécifiées

*Citrobacter* spp. non spécifiées

Proteus mirabilis

Staphylococcus aureus

Streptococcus faecalis

Pseudomonas aeruginosa

En cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, il faut limiter l'utilisation d'APO-NORFLOX 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.

Le traitement d'adultes atteints d'urétrite ou de cervicite gonococciques due à Neisseria gonorrhoeae producteur ou non de pénicillinase.

Il convient de limiter l'utilisation d'APO-NORFLOX 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.

Les cultures et les antibiogrammes appropriés doivent être réalisés avant l'instauration d'un traitement par la norfloxacine et pendant le traitement, si le contexte clinique l'exige. Il est possible de commencer le traitement avant l'obtention des résultats de ces tests (voir MICROBIOLOGIE). Toutefois, ce traitement pourrait être modifié une fois les résultats connus.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité d'APO-NORFLOX et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser APO-NORFLOX 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**

APO-NORFLOX (norfloxacine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la norfloxacine, à l'un des composants de ce produit ou à d'autres agents antibactériens de la classe des quinolones.

### **MISES EN GARDE**

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

**Les fluoroquinolones, y compris APO-NORFLOX, 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 d'APO-NORFLOX (norfloxacine) chez les enfants n'a pas été établie. La norfloxacine ne doit pas être administrée à des patients ne présentant pas encore une soudure des cartilages épiphysaires. Chez deux espèces animales (chiens et lapins) pour qui la norfloxacine a été administrée à des jeunes animaux, on a observé des cas de boiterie et de lésions (c.-à-d. formation de vésicules et érosion éventuelle) au cartilage articulaire des articulations portantes. Chez les jeunes chiens, cela s'est produit à la suite de l'administration d'une dose unique plusieurs fois supérieure à la dose recommandée chez l'humain. Ces changements n'ont pas été constatés chez les chiens âgés de 6 mois ou plus. Des changements similaires chez les animaux ont été observés avec d'autres médicaments de structure semblable.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'APO-NORFLOX à des personnes ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs connus qui prédisposent aux crises convulsives. De rares cas de convulsions ont été signalés chez des patients recevant de la norfloxacine. Toutefois, aucun lien de cause à effet n'a été établi.

En cas de troubles de la vue associés à la prise d'APO-NORFLOX, il faut consulter immédiatement un spécialiste de la vue. Dans certaines études observationnelles, une augmentation modérée du risque de décollement rétinien 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 la norfloxacine dans le traitement des infections chez les femmes enceintes n'est pas établie.

## **PRÉCAUTIONS**

### Généralités

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'APO-NORFLOX (norfloxacine) à des patients ayant des antécédents de convulsions.

Durant un traitement par APO-NORFLOX, il faut rappeler aux patients de boire des quantités suffisantes de liquides pour maintenir une hydratation adéquate afin d'éviter l'apparition éventuelle d'une cristallurie.

Comme pour les autres quinolones, de rares cas de tendinite et/ou de rupture du tendon ont été observés chez des patients prenant de la norfloxacine, en particulier en cas de prise concomitante de corticostéroïdes. Si un patient présente des symptômes de tendinite et/ou de rupture du tendon, la prise de norfloxacine doit être immédiatement interrompue. Par ailleurs, le patient doit être avisé de consulter pour obtenir un traitement médical approprié.

De rares cas de réactions hémolytiques ont été signalés chez des patients présentant des anomalies latentes ou réelles de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase qui prennent des agents antibactériens de la classe des quinolones, notamment de la norfloxacine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients exposés au soleil qui prenaient des antibiotiques de la classe des quinolones. Lors de la prise de norfloxacine, il faut éviter toute exposition excessive au soleil. Le traitement doit être interrompu en cas de photosensibilité.

### Grossesse

L'innocuité de la norfloxacine dans le traitement des infections chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Il convient d'envisager de l'utiliser seulement si les avantages anticipés pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus. Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de norfloxacine, les concentrations dans le sérum du cordon ombilical variaient de taux indétectables à des taux de 0,5 mg/l. Dans le liquide amniotique, les concentrations variaient de taux indétectables à des taux de 0,92 mg/l. La pharmacocinétique de la norfloxacine chez les patientes enceintes n'a pas été étudiée.

Des études de reproduction ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le singe. Dans ces études, la norfloxacine n'a manifesté aucun effet tératogène. Toutefois, chez le singe, on a observé une hausse de l'incidence de perte d'embryons à une posologie 10 fois supérieure à la dose humaine, ce qui a entraîné des concentrations plasmatiques maximales environ 2 à 3 fois celles observées chez l'humain. Chez le lapin, une perte d'embryons a été observée lorsque la norfloxacine a été administrée par voie orale, mais pas par voie sous-cutanée. La signification clinique des résultats observés chez les lapins et les singes n'est pas connue (voir TOXICOLOGIE).

### Femmes qui allaitent

Aucune trace de norfloxacine n'a été décelée 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 que de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel, il convient de faire preuve de prudence si l'on doit administrer de la norfloxacine à une femme qui allaite.

### Personnes âgées

Les modifications posologiques ne sont pas recommandées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE HUMAINE). L'administration de norfloxacine à 4 femmes et à 2 hommes de 67 à 74 ans ayant une fonction rénale normale pour leur âge (c.-à-d. une clairance de la créatinine de  $91 \pm 14$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [ $1,52 \pm 0,2$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup>]) a entraîné une légère prolongation de la demi-vie plasmatique du médicament.

### Interactions médicamenteuses

Puisque l'excrétion urinaire de la norfloxacine est réduite par l'administration concomitante de probénécide, la norfloxacine ne doit pas être administrée de façon concomitante avec le probénécide.

Une élévation des taux plasmatiques de théophylline a été signalée avec la prise concomitante de quinolone.

De rares cas d'effets indésirables liés à la théophylline ont été signalés chez des patients prenant un traitement concomitant de norfloxacine et de théophylline. Par conséquent, il faut envisager de surveiller les taux plasmatiques de théophylline et procéder à des ajustements posologiques de la théophylline au besoin.

Une augmentation des taux sériques de cyclosporine a été signalée lors de la prise concomitante de norfloxacine. Par conséquent, il faut surveiller les taux sériques de cyclosporine et procéder à des ajustements posologiques de la cyclosporine lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.

La norfloxacine peut accroître les effets de la warfarine (un anticoagulant oral) ou de ses dérivés. Lorsque ces produits sont administrés de façon concomitante, le temps de prothrombine ou autres tests de coagulation doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Les multivitamines, les produits contenant du fer ou du zinc, les antiacides ou le sucralfate ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec la norfloxacine, ou dans les deux heures précédant ou suivant la prise, car ils peuvent interférer avec l'absorption, ce qui pourrait avoir pour résultat d'entraîner des taux sériques et urinaires inférieurs de norfloxacine.

Il a été démontré que la norfloxacine interfère avec le métabolisme de la caféine. Cela pourrait entraîner une diminution de la clairance de la caféine et une prolongation de sa demi-vie plasmatique.

Un antagonisme entre la norfloxacine et la nitrofurantoïne a été démontré *in vitro*.

### Insuffisance rénale

Comme la norfloxacine est éliminée principalement par les reins, APO-NORFLOX doit être administré avec prudence et à une posologie réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La norfloxacine n'est pas recommandée chez les patients anuriques.

Les données sont insuffisantes pour émettre une recommandation posologique pour le traitement de la gonorrhée chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) ou moins.

### Sensibilité/résistance

### Émergence de bactéries résistantes au médicament

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par APO-NORFLOX 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**

APO-NORFLOX (norfloxacine) est généralement bien toléré. Dans des essais cliniques contrôlés auxquels 1 528 patients ont participé, l'incidence globale des effets indésirables liés au médicament était d'environ 3 %.

Les effets indésirables suivants ont été signalés.

<u>APPAREIL DIGESTIF</u>	Fréquence (%)
Nausées	2,0
Dyspepsie	0,3

<u>APPAREIL DIGESTIF</u>	Fréquence (%)
Flatulences	0,3
Brûlures d'estomac	0,3
Douleur abdominale	0,3
Vomissements	0,2
Diarrhée	0,2
Anorexie	0,1
<u>SYSTEME NERVEUX</u>	
Céphalées	1,6
Étourdissements / sensation de « tête légère »	1,2
Somnolence	<1,0
Changements d'humeur	<1,0
Troubles anxieux	2 cas
Dépression	4 cas
Désorientation	1 cas
Rêves bizarres	1 cas
Euphorie	1 cas
Trouble de personnalité explosive	1 cas
Hallucinations	2 cas
Irritabilité	2 cas
Nervosité	<1,0
Paresthésie	<1,0
Troubles de la vue	1 cas
Épiphora	1 cas
Insomnie	<0,4
<u>APPAREIL LOCOMOTEUR</u>	
Tendinite	0,1
Arthralgie	0,1
<u>RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ</u>	
Éruption cutanée	0,4
□ Érythème	0,2
Urticaire	0,1
Prurit	0,1

Les autres effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation du médicament : 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 : parmi les effets indésirables rarement observés lors des essais cliniques, on peut citer la leucopénie, l'éosinophilie, la neutropénie, la protéinurie et une augmentation des taux d'ALAT (SGPT), d'ASAT (SGOT), de phosphatase alcaline, de bilirubine, d'azote uréique sanguin, de créatinine sérique et de lactico-déshydrogénase (LDH), ainsi qu'une diminution de l'hématocrite.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : hypertonie, insuffisance rénale, dyspnée, ataxie, dysarthrie, dysphasie, hémophtalmie, nystagmus, érythème péri-orbitaire, fièvre, sécheresse de la bouche et perte auditive passagère.

### Autres

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été mentionnés lors de ces essais cliniques sur la norfloxacine, ils l'ont été à la suite d'un traitement par d'autres agents antibactériens de la classe des quinolones :

- anémie hémolytique chez des patients présentant des anomalies latentes ou réelles de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD);
- surintensité de la lumière, changement dans la perception des couleurs, difficulté d'accommodation, baisse de l'acuité visuelle et vision double;
- agitation;
- bulles;
- palpitations;
- douleur aux gencives;

- raideurs articulaires;
- enflure des membres;
- goût métallique;
- psychose toxique (rare);
- brûlure dans la région périnéale;
- vertiges;
- œdème;
- cholestase;
- acidose métabolique;
- (signes et symptômes d'une hausse de la pression intracrânienne chez les enfants et les nourrissons qui disparaissaient en général rapidement et sans laisser de séquelles à l'arrêt du traitement).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UNE SURDOSE**

Aucun cas de surdose de norfloxacine n'a été signalé à ce jour. Par conséquent, ni les signes, ni les symptômes d'une surdose n'ont été établis.

En cas de surdosage aigu récent, l'estomac doit être vidé en provoquant le vomissement ou par lavage gastrique. Le patient doit être faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir un traitement symptomatique et de soutien. Il doit être maintenu sous une hydratation adéquate pour éviter l'apparition éventuelle d'une cristallurie. La norfloxacine n'est pas dialysable.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### Adultes

La posologie recommandée d'APO-NORFLOX (norfloxacine) pour le traitement des infections des voies urinaires est d'un comprimé à 400 mg deux fois par jour, pendant 7 à 10 jours, à prendre avec un verre d'eau au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas ou une ingestion de lait.

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

Pour les adultes atteints d'urétrite ou de cervicite gonococciques, la posologie recommandée d'APO-NORFLOX est de deux comprimés à 400 mg (800 mg) administrés en une dose unique.

#### Personnes âgées

La posologie recommandée d'APO-NORFLOX chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale pour leur âge est la même que celle recommandée, mentionnée ci-dessus, pour les adultes.

### Insuffisance rénale

APO-NORFLOX peut être utilisé dans le traitement de patients atteints d'insuffisance rénale qui ne nécessitent pas d'hémodialyse.

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>), la dose recommandée est d'un comprimé à 400 mg une fois par jour (voir PRÉCAUTIONS).

Lorsqu'on ne dispose que du taux sérique de créatinine, la formule suivante (établie en fonction du sexe, du poids et de l'âge du patient) peut être utilisée pour convertir cette valeur en clairance de la créatinine. La créatinine sérique doit indiquer un état d'équilibre de la fonction rénale.

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

Femmes : Valeur ci-dessus x 0,85.

Pour convertir en unités internationales, multiplier le résultat par 0,01667.

L'administration de la norfloxaciné à des patients anuriques n'est pas recommandée.

### Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la norfloxaciné n'ont pas été établies chez les enfants prépubères. La norfloxaciné ne doit pas être utilisée chez les patients qui ne présentent pas de soudure des cartilages épiphysaires (voir MISES EN GARDE).

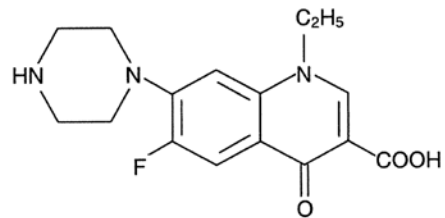
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Nom propre /  
dénomination commune : norfloxacine

Nom chimique : acide 1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)-3-quinoléine carboxylique

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$   
Poids moléculaire : 319,34 g/mol

Description : La norfloxacine est une poudre cristalline blanche à jaune pâle, inodore, au goût amer avec un point de fusion de 220 à 224 °C. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans l'acétate d'éthyle; légèrement soluble dans l'acétone et l'alcool; très soluble dans l'acide acétique; peu soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'éther.

### Composition

En plus de l'ingrédient actif, la norfloxacine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

### Stabilité et recommandations sur l'entreposage

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). S'assurer que le contenant est hermétiquement fermé. Garder à l'abri de la lumière.

## FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

Les comprimés APO-NORFLOX à 400 mg sont blancs, ovales et biconvexes. Il s'agit de comprimés pelliculés qui portent une rainure et l'inscription « APO 400 » d'un côté et rien de l'autre. Offerts en flacons de 100, 500 ou 1 000 comprimés.

## MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la norfloxacine contre des isolats cliniques de bactéries aérobies Gram positif et négatif est présentée au tableau 1. La sensibilité a été déterminée par des tests de dilution sur gélose ou bouillon de culture, à un pH de 7,1 à 7,4, en faisant appel à des tailles d'inoculum allant de  $10^4$  à  $10^5$  unités formatrices de colonies (UFC) par ml. La norfloxacine ne présente pas 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 norfloxacine contre les bactéries aérobies (tableau 2). Dans une étude portant sur 37 entérobactéries déposées sur gélose Mueller-Hinton, les hausses de valeurs des CMI de la norfloxacine 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 2). 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 norfloxacine et d'autres quinolones observée avec la gélose d'échantillons regroupés d'urine humaine.

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

**TABLEAU 1 : POURCENTAGE CUMULATIF DE SOUCHES INHIBÉES À LA CONCENTRATION DE NORFLOXACINE INDIQUÉE**

Organisme	Nombre de 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 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</i> spp.	(15)						60		80	87		100						
<i>Enterobacter cloacae</i>	(76)					3	28	50	92	96		97	100					
<i>Enterobacter</i> spp.	(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</i> spp.	(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</i> spp., indole+	(10)						90	100										
<i>Proteus</i> spp.	(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> spp.	(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</i> spp.	(112)							10	12	58	81	86	90	96	99	100		
<i>Salmonella</i> spp.	(11)							55		91		100						
<i>Serratia marcescens</i>	(87)								6	44	67	79	85	90	93	99	100	
<i>Serratia</i> spp.	(20)							15	95	100								
<i>Shigella</i> spp.	(3)									100*								
<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>Ureaolasma urelyticum</i>	(20)												15	50	90	100		

\* Trois souches uniquement

\*\* Comprend 303 souches productrices de pénicillinase

**TABLEAU 2 : 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>			
	TSA	NA	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>	2 868	0,125	1,0	0,5	2	4	2	1	2	2	2	2
<i>Escherichia coli</i>	4 391	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>	4 005	0,06	0,06	0,06	0,06	NR	NR	NR	0,03	0,06	0,06	0,06
<i>Escherichia coli</i>	4 392	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>	3 125	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>	2 854	0,25	0,5	0,125	0,25	NR	NR	NR	0,125	0,125	0,06	0,125
<i>Pseudomas aeruginos a</i>	2 835	1	1	1	2	4	1,0	0,5	1	1	0,5	0,5

<sup>a</sup> TSA = gélose de soja Trypticase (TSA, *trypticase soy agar*) (BBL); NA = gélose nutritive (NA, *nutrient agar*) (Difco); MH = gélose Mueller-Hinton (BBL); BHI = infusion cœur-cerveau (BHI, *brain heart infusion*) (Difco); 10<sup>6</sup> UFC, pH de 7,3

<sup>b</sup> Bouillon de soja Trypticase, 10<sup>5</sup> UFC/ml; NR = non réalisé

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

### Développement d'une résistance

Le passage quotidien de cinq isolats bactériens dans des milieux à concentrations sous-inhibitrices de la norfloxacine a permis de démontrer une augmentation progressive de la CMI de l'antibactérien (tableau 3). Une résistance croisée avec d'autres agents antibactériens de la classe des quinolones a également été observée.

**Tableau 3 : Données comparatives des CMI de la norfloxacine pour les souches mères et dérivées**

Organisme/souche		CMI de la norfloxacine (mg/l)*		
		Souche mère	R3	R5
<i>Escherichia coli</i>	2 891	0,25	0,25	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 354	0,25	4	8
<i>Proteus vulgaris</i>	2 829	0,25	0,5	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 835	0,5	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 310	1	4	32

\* Méthode de dilution en milieu liquide, inoculum de  $10^6$  UFC/ml, bouillon de soja Trypticase.

R3 = souche mère après trois passages.

R5 = souche mère après cinq passages.

La fréquence d'apparition de mutants résistants varie selon les genres (tableau 4). La fréquence la plus élevée a été observée pour *P. aeruginosa* et la moins élevée pour *E. coli*. À des concentrations se situant à l'intérieur des deux dilutions avoisinant la CMI, des mutants de *P. aeruginosa* peuvent être isolés assez fréquemment (de  $10^{-4}$  à  $10^{-6}$ ), tandis que ceux d'*E. coli* sont relativement rares ( $10^{-8}$ ). Une augmentation des quantités de norfloxacine a entraîné une fréquence plus faible de mutants (tableau 4).

**Tableau 4 : Fréquence des mutants résistants à la norfloxacine parmi les diverses espèces d'entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus***

Organisme/souche	Norfloxacine (mg/l)			
	0,15	0,45	1,5	
	3 773	1,1 X 10 <sup>-8</sup>	0,45	ND
<i>Escherichia coli</i>				
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 007	7,5 X 10 <sup>-7</sup>	1,5 X 10 <sup>-7</sup>	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 972	2,2 X 10 <sup>-7</sup>	5,1 X 10 <sup>-8</sup>	ND
<i>Enterobacter cloacae</i>	301	2,3 X 10 <sup>-8</sup>	ND	ND
<i>Serratia marcescens</i>	1 581	4,6 X 10 <sup>-7</sup>	2,8x10 <sup>-7</sup>	1,3 X 10 <sup>-9</sup>
<i>Citrobacter freundii</i>	2 301	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>	2 481	1,3 X 10 <sup>-7</sup>	ND	ND
Organisme/souche	Norfloxacine (mg/l)			
	2	8	24	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 404	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	5,4x10 <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	–

\* Des cultures incubées toute la nuit dans du bouillon de soja Trypticase (Oxoid) ont été déposées, après avoir été diluées dans un rapport de 1:10 et de 1:100, sur géloses CLEO (Oxoid) contenant de la norfloxacine à différentes concentrations.

ND = non détectable, fréquence des mutants résistants < 10<sup>-10</sup>

Des cas d'isolats urinaires résistants à l'acide nalidixique ont été cités pour démontrer des CMI supérieures de la norfloxacine chez ces isolats comparativement à des souches sensibles à l'acide nalidixique. Dans une étude, des souches d'entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique (CMI ≥ 128 mg/l) ont présenté un intervalle de CMI pour la norfloxacine de 0,06 à 16 mg/l (tableau 5), ou de 4 à 16 fois celui observé pour les souches sensibles à l'acide nalidixique testées (intervalle de CMI de 0,015 à 1,0 mg/l). Ainsi, la résistance induite à l'acide nalidixique a été associée à une résistance croisée à la norfloxacine.

**Tableau 5 : CMI de la norfloxacine chez des entérobactéries urinaires sensibles et résistantes à l'acide nalidixique**

Organismes (nombre de souches testées)	Intervalle de CMI (mg/l)*
Sensibles à l'acide nalidixique <sup>a</sup> (59)	
Gélose DST (Oxoid) (pH de 7,2)	0,015-0,12
Gélose d'urine (pH de 6,5)	0,06-1,0
Résistants à l'acide nalidixique <sup>b</sup> (44)	
Gélose DST (pH de 7,2)	0,06-4,0
Gélose d'urine (pH de 6,5)	0,25-16,0

L'inoculum a été appliqué avec un inoculateur multipoint, à raison d'environ 102 UFC/tache.

<sup>a</sup> CMI ≤ 32 mg/l

<sup>b</sup> CMI ≥ 128 mg/l

Les organismes résistants à l'acide nalidixique ont été inhibés par la norfloxacine à une concentration de 16 mg/l (ou moins) chez environ 90 % des isolats étudiés. La norfloxacine est active *in vitro* contre *Enterobacteriaceae* et des bacilles Gram négatif non fermentaires (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) résistants à l'ampicilline, la carbénicilline, le triméthoprime et les aminosides. Un antagonisme entre la norfloxacine et la nitrofurantoïne a été démontré *in vitro*.

### Épreuve de sensibilité

L'épreuve de sensibilité avec disque standard (1-3) [anciennement, Kirby-Bauer] (utilisant un disque de norfloxacine à 10 µg de 6 mm de diamètre) ou une épreuve de sensibilité par dilution doit être utilisée.

Les organismes doivent être testés avec des disques de norfloxacine puisque des tests *in vitro* ont montré que la norfloxacine était active contre des genres et des souches de bactéries connues ou déterminées comme étant résistantes lorsque des disques d'acide nalidixique sont utilisés.

**Tableau 6 : Interprétation des critères de sensibilité à la norfloxacine (pour des infections légères ou modérées des voies urinaires)**

	Diamètre de la zone (disque de norfloxacine à 10 µg) (mm)	Corrélation approximative avec la CMI (µg/ml)
Sensible	≥17	≤4
Intermédiaire	13-16	8
Résistante	≤12	≥16

Ces critères de sensibilité s'appliquent seulement à des organismes isolés à partir d'échantillons d'urine (voies urinaires).

On ne dispose pas de données cliniques suffisantes pour indiquer si ces mêmes critères de sensibilité pourraient convenir au traitement des infections graves des voies urinaires qui s'accommodent d'un traitement oral.

Les limites de contrôle proposées pour le monitoring des tests de sensibilité sont présentées au tableau 7.

**Tableau 7 : Limites de contrôle pour le monitoring des tests de sensibilité à la norfloxacine**

Organisme	Diamètre de la zone (mm)	CMI (µg/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*29213		0,5-2,0
<i>E. faecalis</i> ATCC*29212		2,0-8,0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC* 27853	22-29	1,0-4,0

## PHARMACOLOGIE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Système nerveux central

La norfloxacine (de 0,1 à 1,0 g/kg par voie orale) n'a montré aucun effet significatif sur le comportement ni dans différents tests pharmacologiques de l'activité du système nerveux central chez la souris ou le rat. De la même façon, la norfloxacine (10 mg/kg par voie intraveineuse) n'a provoqué aucun changement dans le système nerveux central de lapins à qui on avait implanté des électrodes d'enregistrement.

#### Système nerveux périphérique

L'administration intraveineuse de norfloxacine (10 mg/kg) a réduit de façon modérée (30 %) les contractions de la membrane nictitante chez le chat provoquées par une stimulation nerveuse pré et postganglionnaire. Toutefois, les contractions obtenues par stimulation nerveuse du muscle tibial d'un lapin n'ont pas été touchées par des doses similaires de norfloxacine.

À l'aide de préparations de muscles lisses *in vitro* (iléon et trachée d'un cobaye), la norfloxacine (de 100 à 300 mg/l) n'a manifesté aucune activité anticholinergique, antisérotoninergique, ni antihistaminergique. De même, la norfloxacine n'a pas altéré le tonus musculaire intrinsèque des préparations mentionnées ci-dessus. Dans le canal déférent isolé du rat, la norfloxacine a altéré les réponses à la noradrénaline (augmentant légèrement de faibles concentrations et réduisant de fortes concentrations) bien qu'aucune altération des réponses à l'adrénaline n'ait été observée dans l'iléon et la trachée du cobaye. La norfloxacine (100 mg/l) a légèrement réduit *in vitro* l'amplitude des contractions spontanées d'utérus de rates gravides et non gravides et d'iléons de lapins. Toutefois, la norfloxacine (10 mg/kg par voie intraveineuse) n'a manifesté aucun effet significatif *in vivo* sur les contractions spontanées de l'estomac, de l'intestin, de la vessie et de l'utérus chez le lapin.

De la même façon, la motilité gastro-intestinale n'a pas été affectée par la norfloxacine à 1,0 g/kg par voie orale chez la souris.

#### Appareils cardiovasculaire et respiratoire

La norfloxacine (1,0 mg en bolus) a légèrement augmenté ( $10 \pm 3$  %) le débit coronarien et a diminué la fréquence cardiaque ( $7 \pm 2$  %) tout en abaissant de façon modeste la force contractile ( $45 \pm 4$  %) de cœurs de cobaye isolés et perfusés. Dans une artère de l'oreille isolée de lapin, un bolus similaire de 1 mg de norfloxacine a provoqué une légère diminution passagère suivie d'une augmentation du débit sanguin. *In vivo*, la norfloxacine administrée par voie intraveineuse a augmenté d'environ 20 % la fréquence respiratoire de lapins anesthésiés à l'uréthane (30 mg de norfloxacine/kg) et de chiens anesthésiés aux barbituriques (10 mg de norfloxacine/kg). Chez ces animaux, la tension artérielle tendait à diminuer sans changements significatifs sur la fréquence cardiaque. La diminution de la tension artérielle chez le lapin (environ 15 %) et particulièrement chez le chien, a été marquée par une variation considérable en fonction de l'animal (3 chiens sur 6 ont présenté des baisses de 90 à 100 mm Hg). La perfusion de norfloxacine (180 mg/heure par voie intraveineuse) a provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire (hausse de 60 %) avec une diminution (environ de 10 %) de la tension artérielle et aucun changement de la fréquence cardiaque chez le chien. Chez des rats anesthésiés à l'uréthane, la norfloxacine (200 mg/kg par voie intraveineuse) a occasionné une réduction d'environ 20 % de la tension artérielle. Cette réduction a été inhibée par la diphénylhydramine, mais n'a pas été affectée par l'atropine, le propranolol ou la phentolamine. L'administration orale de norfloxacine (1,0 g/kg) n'a pas altéré la tension artérielle de rats non anesthésiés.

#### Autres systèmes

La norfloxacine (1,0 g/kg par voie orale) n'a pas modifié les glycémies ni les temps de coagulation et n'a pas manifesté d'activité anti-inflammatoire chez le rat. De la même façon, la norfloxacine (300 mg/kg par voie orale) a été incapable de prévenir les ulcères de stress induits par le froid chez le rat. L'administration sous-cutanée de norfloxacine (200 mg/kg) a réduit de

façon significative d'environ 90 % la sécrétion d'acide gastrique alors que des doses aussi élevées que 1,0 g/kg administrées par voie orale ne sont pas parvenues à altérer la sécrétion biliaire chez le rat. La norfloxacin (1,0 g/kg par voie orale) a réduit de façon significative le volume urinaire (baisse de 30 %) sur une période de 24 heures, et a réduit l'excrétion urinaire de  $\text{Na}^+$  (environ de 25 %) et a augmenté de façon significative celle de  $\text{K}^+$  (environ de 30 %) sur cette même période. Aucun de ces effets n'a été observé à des doses de 100 mg/kg administrées par voie orale.

### 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. L'absorption est rapide pour toutes les espèces à la suite d'une administration orale, allant de 10 à 12 % chez le rat, la souris et le lapin, de 20 à 25 % chez le singe et de 70 % chez le chien de race beagle. Les taux sériques de norfloxacin mesurés de 0,5 à 4 heures après l'administration orale du médicament à des singes (25 mg/kg) variaient de 0,3 à 2,35  $\mu\text{g/ml}$ . Chez le rat, le chien et le singe, 8 %, 39 % et 17 % des doses orales de norfloxacin ont été excrétés dans l'urine, respectivement, surtout sous forme inchangée (> 75 %), mais aussi sous forme de différentes combinaisons de six métabolites, toutes présentant des modifications au niveau du cycle pipérazine.

## PHARMACOLOGIE HUMAINE

### Pharmacocinétique

Chez 15 volontaires masculins en bonne santé et à jeun âgés de 22 à 52 ans (âge moyen :  $34,1 \pm 9,2$  ans), les concentrations sériques maximales moyennes de norfloxacin étaient de  $0,8 \pm 0,3$  (de 0,4 à 1,5) et de  $1,5 \pm 0,6$  (de 0,6 à 2,7) mg/l et survenaient dans un délai de 1 à 1,5 heure après l'administration orale de doses de 200 mg et de 400 mg, respectivement.

La demi-vie d'élimination moyenne de la norfloxacin était d'environ 3 heures. Par conséquent, comme cela a été relevé dans un autre groupe de 26 volontaires masculins (23) et féminins (3) en bonne santé, âgés de 19 à 50 ans (moyenne :  $28,6 \pm 9,1$  ans), les schémas posologiques de norfloxacin à 400 mg pris toutes les 12 heures ont engendré une légère accumulation.

En théorie, on pourrait s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre soient atteintes après 2 jours à la posologie recommandée.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les volontaires normaux en bonne santé sont présentés au tableau 9.

### Excrétion et métabolisme

Après une administration orale à 15 volontaires masculins en bonne santé et à jeun, âgés de 22 à

52 ans (moyenne :  $34,1 \pm 9,2$  ans), une proportion de 25 à 30 % d'une dose de norfloxacine a été retrouvée sous forme inchangée dans l'urine dans un délai de 48 heures (voir tableau 8).

**Tableau 8 : Excrétion urinaire moyenne de la norfloxacine**

	Nombre d'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, $\mu\text{g/ml}$ ( $\pm$ 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 Personnes 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 excrétée, mg ( $\pm$ 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 Personnes 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)

Durant la même période, une proportion supplémentaire de 8 à 10 % de la dose a été retrouvée sous la forme de six métabolites avec des modifications au niveau du cycle pipérazine. Les deux principaux métabolites sont le dérivé 3-oxo-pipérazinyle et le dérivé 7-éthylènediamine. Le dérivé 3-oxo-pipérazinyle est prédominant et aucune forme glucuroconjuguée n'a été décelée. La norfloxacine et ces métabolites ont été détectés dans la bile. La concentration de norfloxacine dans la bile était de  $5 \mu\text{g/ml}$  mesurée 1 à 2 heures après l'administration orale d'une dose de 200 mg

chez un patient atteint de cholédocholithiase. On retrouvait un rapport de distribution similaire des mêmes six métabolites à la fois dans la bile et dans l'urine. Ces données indiquent qu'une proportion de 30 à 40 % d'une dose orale de norfloxacin est absorbée. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg, des activités antimicrobiennes moyennes équivalentes à  $164 \pm 202$ ,  $338 \pm 220$ ,  $632 \pm 688$  et  $126 \pm 123$  µg de norfloxacin/g de fèces ont été relevées sur des périodes de 0 à 12 heures, de 12 à 24 heures, de 24 à 36 heures et de 36 à 48 heures, respectivement.

L'excrétion rénale de la norfloxacin a lieu à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire comme l'indique la vitesse élevée de la clairance rénale de  $275 \pm 71$  ml/min (intervalle : de 161 à 424) [ $4,58 \pm 1,18$  ml/s; intervalle : de 2,68 à 7,07].

Deux à trois heures après l'administration d'une dose unique de 400 mg, des concentrations urinaires moyennes de 200 mg/l ont été observées dans l'urine. Chez des volontaires en bonne santé, les concentrations urinaires moyennes de norfloxacin sont demeurées au-dessus de 30 mg/l pendant au moins 12 heures après l'administration d'une dose de 400 mg (voir tableau 8).

#### Facteurs influant sur la pharmacocinétique

Aliments : Les aliments réduisent légèrement l'absorption de la norfloxacin comme l'indique une diminution d'environ 30 % de la concentration sérique maximale et d'environ 35 % de la concentration urinaire maximale.

Âge (personnes âgées) : Chez quatre femmes et deux hommes, âgés de 67 à 74 ans et dont la fonction rénale est normale pour leur âge, c.-à-d. une 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 en raison de la légère diminution de leur fonction rénale entraînant une faible augmentation des concentrations plasmatiques du médicament.

Environ 22 % de la dose a été retrouvée sous forme inchangée dans l'urine (voir tableau 8). La clairance rénale du médicament était de 154 ml/min (2,57 ml/s). La concentration plasmatique maximale était d'environ 2 mg/l et est survenue 1,3 heure après l'administration du médicament. La demi-vie plasmatique de la norfloxacin chez ces personnes était de 4 heures (voir tableau 9).

**Tableau 9 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des volontaires âgés en bonne santé et des volontaires plus jeunes en bonne santé après 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)*	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 la dose retrouvée dans l'urine	22 (±7)	27 (±9)

Insuffisance rénale : L'excrétion de la norfloxacine chez des patients dont la clairance de la créatinine (Cl<sub>cr</sub>) 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 de volontaires en bonne santé. Chez les patients dont la Cl<sub>cr</sub> 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 ont été excrétés dans l'urine. La demi-vie d'élimination moyenne de la norfloxacine dans le sérum a augmenté à 6,5 heures chez ces patients (voir tableau 10).

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens pour la norfloxacine après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg chez des volontaires en bonne santé et chez des patients à différents degrés d'insuffisance rénale**

Groupe	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)*
I	≥90 [≥1,5]	1,51 (±0,56)	1,4 (0,4)	3,47
II	31-89 [0,52-1,48]	1,91 (0,71)	1,3 (0,4)	3,38
III	10-30 [0,17-0,50]	1,70 (0,43)	1,8 (1,1)	6,57
IV	6,6-9 [0,11-0,15]	1,70 (0,92)	1,8 (1,2)	6,40

	ASC totale (mg.h/l)	Clairance rénale (ml/min)	% de la dose retrouvée dans l'urine
I	6,94 (2,73)	297,2 (117,4)	28,2 (12,8)
II	9,53 (2,47)	264,5 (83,2)	35,3 (9,2)
III	24,01 (13,49)	17,8 (4,4)	6,7 (4,1)
IV	16,46 (14,52)	14,7 (8,4)	2,4 (1,1)

\* Moyenne harmonique

**Probenécide :** L'excrétion urinaire à 12 heures de la norfloxacine après l'administration d'une dose de 200 mg était 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 de norfloxacine coexistantes dans le sérum, les tissus et les liquides organiques sont présentées au tableau 11.

**Tableau 11 : Concentrations de norfloxacine dans les tissus et les liquides organiques humains**

Tissu/liquide	Nombre de sujets	Dose de norfloxacine (mg)	Temps d'échantillonnage (nombre d'heures après la dose)	Concentration ( $\pm$ É-T)	
				Tissu/liquide (mg/l ou mg/kg)	Sérum ( $\mu$ g/ml)
Foie	2	200 mg	2	3,40	0,10
				1,66	0,52
Vésicule biliaire	2	200 mg	2,5	< 0,2 0,48	
Bile dans la vésicule biliaire	2	200 mg	2	0,15	0,10
	20	400 mg	2	4,46 10,3 ( $\pm$ 2,7)	0,52 1,25 ( $\pm$ 0,3)
Bile dans le canal cholédoque	2	200 mg	2,5	0,41	
	20	400 mg	2	4,19 8,8 ( $\pm$ 1,4)	1,25 ( $\pm$ 0,3)
Bile	3	400 mg	4	3,16	0,65
			6	5,68	0,48
			2	0,13-0,70	0,18-1,2
			3	2,72-6,0	0,53-1,1
			4	2,60-4,20	0,6-0,83
Prostate	15	800 mg+	3-4	0,93 ( $\pm$ 0,66)	1,17 ( $\pm$ 0,55)
	10	800 mg*	1-2	< 0,25-4,65	<0,25- 5,30
Rein**	3	800 mg*	2	16,2	4,30
			3	15,1	4,00
			6,5	3,9	0,32

+ Un comprimé à 400 mg à l'heure 0 la veille de la chirurgie et de nouveau 11 heures plus tard.

\* Un comprimé à 400 mg pris entre 21 heures et 22 heures la veille de la chirurgie et un deuxième comprimé à 400 mg pris une heure avant la chirurgie.

\*\* Les taux sériques chez 2 patients sur 3 étaient plus élevés que ceux attendus et les concentrations dans les reins pourraient donc aussi être plus élevées que prévu.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg) (intervalle de confiance à 95 %)
Souris	Mâle	Orale	>4 000
Souris	Mâle	Sous-cutanée	>1 500
Souris	Mâle	Intramusculaire	470 (405-545)
Souris	Mâle	Intraveineuse	220 (209-232)
Souris	Femelle	Orale	>4 000
Souris	Femelle	Sous-cutanée	>1 500
Souris	Femelle	Intramusculaire	480 (429-538)
Souris	Femelle	Intraveineuse	237 (226-248)
Rat	Mâle	Orale	>4 000
Rat	Mâle	Sous-cutanée	>1 500
Rat	Mâle	Intramusculaire	>500
Rat	Mâle	Intraveineuse	270 (233-313)
Rat	Femelle	Orale	>4 000
Rat	Femelle	Sous-cutanée	>1 500
Rat	Femelle	Intramusculaire	>500
Rat	Femelle	Intraveineuse	245 (211-284)

La toxicité aiguë des six métabolites a aussi été testée oralement chez les rats et les souris. Les valeurs de DL<sub>50</sub> ont été estimées supérieures à 2 000 mg/kg.

### Études de toxicité subaiguë

Des études de toxicité orale d'un mois ont été menées 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 deux fois par jour, 6 jours par semaine, 3 mâles et 3 femelles par groupe) et des singes (25, 50, 100 mg/kg deux fois par jour, 6 jours par semaine, 2 mâles par groupe). Dans toutes les études, des groupes de taille similaire ont servi de témoin et ont reçu de l'eau distillée stérile.

Une légère augmentation de l'excrétion urinaire du potassium a été observée chez les rates ayant reçu les doses de 500 et de 1 000 mg/kg/jour. Toutefois, il n'y a pas eu de diminution simultanée du taux sérique de potassium. Un léger élargissement du cæcum a été observé chez 3 rats mâles sur 10 à la dose de 1 000 mg/kg/jour. L'activité du glucose-6- phosphatase hépatique a légèrement

augmenté à toutes les doses de l'étude sur le chien et au cours de laquelle la norfloxacine a été administrée à des doses de 25, 50 ou 100 mg/kg deux fois par jour.

### Études de toxicité à long terme

Une étude de toxicité orale de six mois réalisée chez des rats ayant reçu des doses de norfloxacine de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour (10 rats/sexe/groupe) n'a révélé que des effets minimes comme l'indique le léger retard dans le gain de poids corporel chez les rats mâles des groupes recevant 250 et 500 mg/kg/jour.

Une étude similaire a été menée chez des rats (15 rats/sexe/groupe) ayant reçu des doses de norfloxacine de 0, 50, 200 et 600 mg/kg/jour par voie orale. Il y a eu une légère diminution du gain de poids corporel, qui n'était toutefois pas statistiquement significative, à la dose de 600 mg/kg/jour chez les mâles. De plus, une cristallurie (composée de cristaux de la forme dihydratée et du sel de magnésium de la norfloxacine) s'est produite chez des rats provenant des groupes à 200 et à 600 mg/kg/jour. La cristallurie s'est manifestée le plus fréquemment chez les mâles recevant la dose de 600 mg/kg/jour. Une incidence élevée de l'élargissement du cæcum a été relevée à toutes les doses. Des selles grises ont été observées dans tous les groupes traités et une très légère, mais statistiquement significative, diminution des protéines sériques a été notée chez les mâles ayant reçu la dose de 600 mg/kg/jour.

Quatre études de toxicité orale chronique ont été réalisées pour évaluer la toxicité potentielle de la norfloxacine chez des chiens après une administration à long terme pendant une période de 20 semaines à 13 mois. Les doses administrées étaient les suivantes : 0, 25, 50 et 100/200 mg/kg/jour (la dose a été augmentée en raison de l'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 et 4 femelles par groupe). Une cristallurie a été mise en évidence dans une de ces études où les chiens avaient reçu le médicament à 50, 150 et 300 mg/kg/jour pendant 26 semaines. L'incidence était liée à la dose. Quatre chiens (1 et 3 dans les groupe posologiques de 150 et 300 mg/kg/jour, respectivement) ont été retrouvés morts ou ont été sacrifiés en raison d'une obstruction des voies urinaires due aux cristaux de médicament. On a émis l'hypothèse que la cristallurie chez le chien et le rat résulte de la faible solubilité de la norfloxacine dans une urine alcaline. Cela a été étayé par le constat d'une diminution importante de l'incidence de cristallurie et l'absence d'obstruction des voies urinaires chez des chiens d'une étude distincte au cours de laquelle 3 chiens/sexe/groupe ont reçu des doses de 50, 150 et 300 mg/kg/jour par voie orale pendant trois mois et où l'urine a été acidifiée par l'administration de chlorure d'ammonium. Le pH après l'acidification de l'urine était généralement de 6,0 ou moins tandis que le pH urinaire des chiens où des cristaux de médicament se sont formés était compris entre 6,86 et 8,28.

Les autres changements fréquemment observés dans les groupes à 150 et à 300 mg/kg/jour étaient une apparition liée à la dose de vomissements, de fèces grises et blanc mastic (dus au médicament non absorbé) et d'un retard du gain de poids corporel. Il y a également eu des variations des paramètres hématologiques et biochimiques sériques (leucocytose, augmentation des taux sériques d'azote uréique et de créatinine) qui concordent avec une urémie et une pyélonéphrite secondaire à une obstruction intrarénale ou urétrale.

## ÉTUDES DE REPRODUCTION

### Fertilité

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

### TÉRATOLOGIE

Chez des souris, des doses orales de 0, 125, 250 ou 500 mg/kg/jour (31 souris/groupe) administrées les jours 6 et 15 de la gestation n'ont pas entraîné d'effet indésirable sur les mères gravides ni sur les fœtus des générations F1 ou F2.

Chez des rats, des doses orales de 0, 50, 200 ou 800 mg/kg/jour (administrées deux fois par jour à 20 rats/groupe) administrées les jours 6 et 17 de la gestation n'ont pas nuit à l'évolution ni à l'issue de la gestation.

### Lapins

Dans une étude de tératologie, des lapins ont reçu 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour de norfloxacine par voie orale (12 ou 13 lapins par groupe) du jour 6 au jour 18 de la gestation. Dans cette étude, les lapins dans le groupe à 100 mg/kg/jour ont présenté une diminution de l'activité, une perte d'appétit, une diarrhée et une diminution du gain de poids corporel. Une embryotoxicité (c.-à-d. un avortement et une résorption fœtale) a également été observée à cette posologie. Une étude supplémentaire a été menée comparant la toxicité maternelle et fœtale de la norfloxacine administrée par voie orale à des doses de 100 mg/kg/jour à celles de la norfloxacine administrée par voie sous-cutanée à des doses de 20 mg/kg/jour (qui a donné lieu à des concentrations plasmatiques maximales du médicament environ 5 fois plus élevées). On n'a noté aucun signe d'embryotoxicité dans le groupe qui a reçu de la norfloxacine à une dose de 20 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Cela indique qu'il n'existait pas de corrélation entre l'embryotoxicité de la norfloxacine et les concentrations du médicament dans le sang chez les lapins.

## Singes

Dans une étude de tératologie chez les macaques de Buffon, la norfloxacine a été administrée par voie orale à des doses de 0, 50, 100, 150 ou 300/200 mg/kg/jour (la dose a été réduite en raison de vomissements) à raison de doses uniques ou de doses fractionnées du jour 20 au jour 50 de la gestation. Chaque groupe comptait au moins 10 femelles. Les doses de 200 mg/kg/jour et plus ont été toxiques pour les mères et ont provoqué des vomissements, une perte d'appétit et une perte de poids corporel. Dans les groupes à 150 et à 300/200 mg/kg/jour, 3 singes sur 10 et 11 singes sur 16 ont perdu leurs embryons. Il n'y a eu aucun signe d'effet tératogène chez les fœtus survivants. Les doses de 100 mg/kg/jour n'ont pas occasionné de hausse des pertes d'embryons par rapport aux témoins.

## Gestation et développement postnatal

L'effet de la norfloxacine durant la gestation et la période postnatale a été étudié chez des souris à des doses de 0, 125, 250 et 500 mg/kg/jour (21 souris par groupe). Les souris femelles ont reçu des doses par voie orale à partir du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 post-partum. Aucune différence significative n'a été observée chez les nouveau-nés des groupes traités par rapport à ceux des groupes témoins.

## Mutagénicité

La norfloxacine a entraîné des résultats négatifs dans un test de létalité dominante chez la souris (300 ou 800 mg/kg administrés en une dose unique), un test d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez le rat (1 000 mg/kg/jour pendant 38 jours) et le hamster (250 ou 500 mg/kg, une dose) et différentes études de génotoxicité *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test d'aberrations chromosomiques, le test d'échange de chromatides sœurs, le test de synthèse non programmée de l'ADN et l'épreuve de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79. La norfloxacine a entraîné un résultat faiblement positif à un test de réparation de l'ADN (essai rec). Toutefois, ce résultat a été considéré comme sujet à caution quant à sa signification biologique puisque le résultat à un test de réparation de l'ADN plus sensible (épreuve de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79) s'est révélé négatif.

## Carcinogénicité

Une étude de toxicité orale à long terme de 19 mois a été réalisée chez des rats (50 par sexe, par groupe). Les rats ont été autopsiés après une période de retrait du médicament de 12 à 14 semaines. La norfloxacine a été administrée dans un régime alimentaire à raison de 0,05 ou de 0,2 % dans l'alimentation. La prise de médicament estimée était de 18 à 35 mg/kg/jour pour le groupe à faible dose et de 70 à 140 mg/kg/jour pour le groupe à dose élevée. Aucun changement néoplasique lié au médicament n'a été signalé par rapport aux animaux témoins. La dose la plus élevée était inférieure à la dose maximale tolérée (environ 600 mg/kg/jour).

## Études de toxicité particulières

### Arthropathie

Des chiens de trois à cinq mois ont été traités pendant sept jours par la norfloxacine administrée par voie orale à des doses de 0, 30, 60, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour ou pendant 99 jours à une dose de 0 ou de 200 mg/kg/jour (2 ou 3 chiens par groupe). De la même façon, des lapins âgés de 8 à 10 semaines ont été traités par voie orale 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 (de 5 à 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 servi de témoins positifs. Des signes cliniques de boiterie sont apparus à partir du deuxième jour chez les chiens ayant reçu des doses de norfloxacine supérieures à 60 mg/kg/jour et ont persisté pendant toute la durée de l'étude de sept jours. Des signes similaires ont été observés chez des chiens ayant reçu des doses orales d'acide nalidixique et d'acide pipémidique supérieures à 30 mg/kg/jour.

Aucun signe clinique de boiterie n'a été observé chez les lapins traités avec l'un ou l'autre des composés du test. Chez les chiens, la boiterie a été associée à des lésions articulaires qui étaient caractérisées par une augmentation de la quantité de liquide synovial et la formation de vésicules et parfois la présence d'érosions sur le cartilage articulaire. Ces signes cliniques se sont résorbés en l'espace de six à huit semaines après le début de l'étude, mais les lésions sont restées.

Chez les lapins, on a constaté la formation de vésicules sur le cartilage articulaire à des doses de 250 mg/kg/jour ou plus pendant sept jours. Il n'y a eu aucun signe clinique de boiterie.

Les effets arthropathogènes de la norfloxacine ont été limités aux jeunes animaux. Il n'y a eu aucun signe de boiterie ou de changement macroscopique au niveau des articulations des chiens qui étaient âgés de 8 à 10 mois au début de l'étude et qui ont reçu des doses orales de norfloxacine jusqu'à concurrence de 100 à 150 mg/kg/jour pendant une période de 22 semaines à 13 mois.

### Antigénicité

L'antigénicité de la norfloxacine a été étudiée par l'évaluation de son potentiel à induire une hypersensibilité retardée et une réaction anaphylactique chez des cobayes (0,8 % et 0,5 %, respectivement) et des anticorps spécifiques chez les lapins (30 mg/ml; 2 injections de 1 ml). La norfloxacine n'a provoqué aucune réaction d'hypersensibilité retardée sur la peau des cobayes. On n'a pas observé de réaction anaphylactique chez les cobayes sensibilisés à la norfloxacine seule ou à un mélange de norfloxacine et d'adjuvant complet de Freund. Le sérum provenant de cobayes sensibilisés à la norfloxacine n'est pas parvenu à induire une anaphylaxie cutanée passive chez les cobayes récepteurs. Aucun anticorps spécifique dirigé contre la norfloxacine n'a été décelé dans le sérum de lapins immunisés avec la norfloxacine conjuguée à une gammaglobuline bovine et un adjuvant complet de Freund.

## Rétine

Aucune toxicité rétinienne, évaluée par électrorétinogramme et en histopathologie, n'a été observée chez des chats ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant deux semaines.

## Systeme auditif

La norfloxacin administrée à des rats à une dose de 500 mg/kg/jour par voie orale pendant six mois n'a pas eu d'effet nuisible sur la fonction auditive ou vestibulaire ou sur l'histologie de l'organe de Corti.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abiko T, Ishihama A, Ogawa N, *et al.* 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. Bauernfeind 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 tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(2): 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 Exptl Clin Res* 1985;11(2): 95-100.
7. Boppano 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, 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: 101-6.
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;11(Suppl. 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 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: 737-41.
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* (Proceedings of the 12<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy) 1982;1: 351-3.
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: 41-4.
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, Cowlshaw WA, Slack R. Norfloxacin: activity against urinary tract pathogens and factors influencing the emergence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1984;13: 315-23.
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: 235-41.
22. Harder SS, Staib AH, Beer C, *et al.* 4-quinolones inhibit biotransformation of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35: 651-9.


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: 315-9.
24. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproduction studies of AM-715 in mice, I. Fertility study. *Chemotherapy* (Tokyo) 1981;29(Suppl. 4): 886-94.
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* (Tokyo) 1981;29(Suppl. 4): 915-31.
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 Agents Chemother* 1980;17: 103-8.
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): 284-92.
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: 165-72.
30. Kato Y, Saitoh A, Ishikawa K, *et al.* Studies of AM-715, a new synthetic antibacterial agent. *Chemotherapy* (Tokyo) 1981;29(Suppl. 4): 146-56.
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 Agents Chemother* 1982;21: 848-51.
32. King A, Warren C, Shannon K, Phillips I. *In vitro* antibacterial activity of norfloxacin (MK-0366). *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21: 604-7.
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): 531-45.
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-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J Med Chem* 1980;23: 1358-63.

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): 622-30.
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): 475-96.
38. Nakatsu H, Hatachi K, Fujii M, *et al.* Fundamental and clinical studies of AM-715 in complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* (Tokyo) 1981;29(Suppl. 4): 578-86.
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, éd. 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 -lactams, aminoglycosides and trimethoprim. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22: 23-7.
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 ppyridone 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): 432-5.
46. Noyes M, Polk RE. Norfloxacin and absorption of magnesium-aluminum. *Ann Intern Med* 1988;109(2):168-9.

47. Okayama K, Kanzaki R, Hayakawa M, *et al.* Basic and clinical studies on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4): 259-83.
48. Ozaki T, Uchida H, Irikura T. Studies on the metabolism of AM-715 in humans by highperformance liquid chromatography. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4): 128-35.
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. SA): 76S-81S.
51. Prince RA. Fluoroquinolone-drug interactions: an overview. *Antimicrob Newsletter* 1989;6(12): 93-9.
52. Ratcliffe NT, Smith JT. Mechanism of reduced activity of 4-quinolone agents in urine. *Fortschritte der Antimikrobiellen und Antineoplastischen Chemotherapie* 1984;3: 563-9.
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* 1981;29(Suppl. 4): 631-8.
54. Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV, Werner V. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, -lactams and aminoglycosides with special reference to crossresistance between unrelated drug classes. *Antimicrob Agents 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 Agents Chemother* 1982;22: 548-53.
56. Sawae Y, Okada K. Laboratory and clinical studies on AM-715. *Chemotherapy (Tokyo)* 1981;29(Suppl. 4): 388-95.
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: 351-67.

59. Shungu DL, Weinberg E, Gadebusch HH. Tentative interpretive standards for disk diffusion susceptibility testing with norfloxacin (MK-0366, AM-715). *Antimicrobial Agents Chemother* 1983;23: 256-60.
60. Simon C, Lindner U. *In vitro* activity of norfloxacin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2: 479-80.
61. Speranza V, Fiocca F, Basoli A, Lezoche E. Norfloxacin treatment of biliary-tract infections. *G Ital Chemioter* 1984;31:149-52.
62. Stein GE. The 4-quinolone antibiotics: past, present and future. *Pharmacotherapy* 1988;8: 301-14.
63. Stille W, Ostner KH. Nitrofurantoin-nalidixic acid antagonism. *Klin Wochenschr* 1966;44: 155-6.
64. Takahashi H, Koboyashi Y, Fujimori I. Clinical study on AM-715. *Chemotherapy* (Tokyo) 1981;29(Suppl. 4): 293-8.
65. Thomson DJ, Menkis AH, McKenzie FM. Norfloxacin-cyclosporine interaction. *Transplantation* 1988;46: 312-3.
66. Wang C, Sabbaj J, Corrado M, Hoagland V. World-wide clinical experience with norfloxacin: efficacy and safety. *Scand J Infect Dis* 1986;Suppl. 48: 81-9.
67. Westwood GPC, Hooper WL. Antagonism of oxolinic acid by nitrofurantoin (letter). *Lancet* 1975;1: 460.
68. Yamamoto Y, Ihara T, Shimura H. Laboratory and clinical investigations of AM-715 in surgical field. *Chemotherapy* 1981;29(Suppl. 4): 663-8.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS**

** APO-NORFLOX**  
Comprimés de norfloxacin, USP

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-NORFLOX** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-NORFLOX**.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Les fluoroquinolones, y compris APO-NORFLOX, 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.**

**Quelles sont les raisons d'utiliser APO-NORFLOX?**

- 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 APO-NORFLOX, 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 APO-NORFLOX exactement comme prescrit. L'utilisation inadéquate ou excessive d'APO-NORFLOX pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance), ce qui signifie qu'APO-NORFLOX pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

### **Comment APO-NORFLOX 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 d'APO-NORFLOX?**

Ingrédient médicinal : Norfloxacin

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et silice colloïdale

### **APO-NORFLOX est offert dans la forme posologique suivante :**

Comprimés à 400 mg

### **Vous ne devez pas utiliser APO-NORFLOX si :**

- 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.

**Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre APO-NORFLOX, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament.**

**Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si :**

- 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 d'APO-NORFLOX, consultez immédiatement un spécialiste de la vue.

- Évitez une exposition excessive au soleil pendant que vous prenez APO-NORFLOX. 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. APO-NORFLOX) peuvent rarement détruire les cellules sanguines. Parlez-en avec votre médecin.

**Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout produit de santé que vous prenez, y compris des médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-NORFLOX :**

- Probénécide (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 prendre APO-NORFLOX :**

- 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 APO-NORFLOX (p. ex. eau ou jus) pour éviter des effets secondaires potentiels (p. ex. cristallurie – urine trouble).
- APO-NORFLOX 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 d'APO-NORFLOX 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 d'APO-NORFLOX est de deux comprimés à 400 mg (800 mg) administrés en une dose unique.

#### Personnes âgées

La posologie recommandée d'APO-NORFLOX 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 d'APO-NORFLOX, 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 d'APO-NORFLOX, 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 avec votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

#### Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-NORFLOX?

Les effets secondaires possibles d'APO-NORFLOX 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 APO-NORFLOX 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. APO-NORFLOX) 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. APO-NORFLOX) ont été associées à cette affection.

Les fluoroquinolones (p. ex. APO-NORFLOX) 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 et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Cas graves	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			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Cas graves	Dans tous les cas	
(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 ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.*

#### **Conservation :**

- Conservez le médicament à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).
- 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 le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-NORFLOX :**

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site Web du fabricant <http://www.apotex.ca/produits>, ou en appelant au 1-800-667-4708.

Le présent feuillet a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 décembre 2017