

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrNORFLOXACIN

Comprimés de norfloxacine
Comprimés, 400 mg, voie orale
Norme maison
Agent antibactérien

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan, Ontario
Canada L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr/

Date d'approbation initiale :
16 juillet 1998
Date de révision :
29 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293433

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique	2025-05

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	26
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	26
14	ESSAIS CLINIQUES	26
14.2	Études de biodisponibilité comparative	26
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NORFLOXACIN (comprimés de norfloxacin) 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
- Le traitement d'adultes atteints d'urétrite ou de cervicite gonococciques causées par une souche de Neisseria gonorrhoeae productrice ou non de pénicillinase.

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de NORFLOXACIN et d'autres agents antibactériens, NORFLOXACIN ne doit être utilisé que pour traiter des 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 tests de sensibilité 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de NORFLOXACIN dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie. Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 67 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

NORFLOXACIN (comprimés de norfloxacin) est contre-indiqué pour :

- Les patients présentant une hypersensibilité connue à la NORFLOXACIN, ou à d'autres agents antibactériens de quinolone ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Mises en garde et précautions importantes

- Les fluoroquinolones, y compris 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.
- Les quinolones ont été associées à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme et des cas peu fréquents d'arythmie. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients prenant de la norfloxacin. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire](#))
- Les fluoroquinolones, y compris la norfloxacin, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Eviter la norfloxacin chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Musculos-quelettique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- En cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, il faut limiter l'utilisation de 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.
- Il convient de limiter l'utilisation de NORFLOXACIN aux patients pour qui il n'existe aucune autre option de traitement ET chez qui une sensibilité à la comprimés de norfloxacin a été démontrée, OU chez qui une sensibilité à la comprimés de 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 norfloxacin 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 [15 MICROBIOLOGIE](#)). Toutefois, ce traitement pourrait être modifié une fois les résultats

connus.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

La posologie recommandée de NORFLOXACIN (comprimés de 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 de NORFLOXACIN est de deux comprimés à 400 mg (800 mg) administrés en une dose unique.

Personnes âgées

La posologie recommandée de 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). Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Insuffisance rénale

NORFLOXACIN 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 m² (0,50 mL/s/1,73 m²) mais supérieur à 6,6 mL/min/1,73 m² (0,11 mL/s/1,73 m²), la dose recommandée est d'un comprimé à 400 mg une fois par jour. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

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 comprimés de norfloxacine à des patients anuriques n'est pas recommandée.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la comprimés de norfloxacine n'ont pas été établies chez les enfants prépubères. La comprimés de norfloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients qui ne présentent pas de soudure des cartilages épiphysaires. Voir [7.1.3 Enfants](#).

4.4 Administration

Les comprimés de NORFLOXACIN doivent être pris par voie orale avec un verre d'eau au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas ou une ingestion de lait.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le schéma posologique établi.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdose de comprimés 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 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 comprimés de norfloxacine n'est pas dialysable.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé de 400 mg de norfloxacine	Crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Cardiovasculaire

Certaines quinolones ont été associées à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et à des cas peu fréquents d'arythmies cardiaques. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas très rares de torsades de pointes ont été signalés chez des patients traités par la comprimés de norfloxacine. Ces rapports concernent généralement des patients qui souffraient d'autres pathologies concomitantes et le lien avec la comprimés de norfloxacine n'a pas été établi. Parmi les médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT, le risque d'arythmie peut être réduit en évitant leur utilisation en présence d'une hypokaliémie, de bradycardie importante ou de traitement concomitant par des agents antiarythmiques de classe Ia ou de classe III.

Anévrisme de l'aorte et dissection aortique : On signale dans des études épidémiologiques un risque accru d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier dans la population plus âgée.

On doit donc utiliser les fluoroquinolones uniquement après une évaluation minutieuse du rapport risques-bienfaits, et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients suivants : patients ayant des antécédents familiaux d'anévrisme; patients ayant reçu un diagnostic de dissection aortique ou d'anévrisme de l'aorte préexistant; patients présentant d'autres facteurs de risque d'anévrisme de l'aorte ou de dissection aortique (p. ex. syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet, hypertension, athérosclérose).

En cas de douleur abdominale, thoracique ou dorsale soudaine et intense, il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin au service des urgences.

Endocrinien/métabolisme

Perturbations de la glycémie : Des perturbations de la glycémie, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalées lors de la prise de fluoroquinolones, y compris NORFLOXACIN. Les perturbations de la glycémie se sont produites en général chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. le glyburide) ou de l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. **DES CAS GRAVES D'HYPOGLYCÉMIE AYANT ENTRAÎNÉ UN COMA OU LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS.** En cas de réaction hypoglycémique, il faut immédiatement cesser d'administrer NORFLOXACIN et instaurer un traitement adéquat.

Hématologique

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 comprimés de norfloxacine. Voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles du sang et du système lymphatique](#).

Musculo-squelettique

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. Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Les quinolones, y compris la norfloxacine, peuvent exacerber les signes de myasthénie grave et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires potentiellement mortelle. La prudence est de mise lors de l'utilisation de quinolones, y compris NORFLOXACIN, chez les patients atteints de myasthénie grave. Voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif](#).

Neurologique

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de NORFLOXACIN (comprimés de norfloxacine) à des patients ayant des antécédents de convulsions.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de NORFLOXACIN 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 comprimés de norfloxacine. Toutefois, aucun lien de cause à effet n'a été établi.

Effets indésirables sur le système nerveux central : Les fluoroquinolones, y compris NORFLOXACIN, ont été associées à un risque accru des effets suivants : crises convulsives (convulsions), hausse de la pression intracrânienne (dont une méningite séreuse), tremblements et sensation de tête légère. NORFLOXACIN, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un trouble du SNC (connu ou soupçonné) prédisposant aux crises convulsives ou susceptible d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui peuvent avoir ces mêmes effets (p. ex. certains traitements médicamenteux, insuffisance rénale). Si ces réactions surviennent chez des patients recevant NORFLOXACIN, il faut arrêter immédiatement le traitement par NORFLOXACIN et prendre les mesures appropriées.

Psychiatrique

Effets indésirables psychiatriques : Les fluoroquinolones, y compris NORFLOXACIN, ont été associées à un risque accru d'effets indésirables psychiatriques, notamment les suivants : psychose toxique, hallucinations ou paranoïa, dépression ou pensées suicidaires, anxiété,

agitation ou nervosité, confusion, délire, désorientation ou trouble de l'attention, insomnie ou cauchemars, et trouble de la mémoire. Des cas de tentative de suicide et de suicide ont été signalés, particulièrement chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent pour la dépression. Ces effets peuvent survenir après l'administration de la première dose. Si ces effets surviennent chez des patients recevant NORFLOXACIN, il faut arrêter le traitement par NORFLOXACIN et prendre les mesures appropriées.

Ophtalmologique

Si des troubles de la vue se manifestent en association avec l'utilisation de NORFLOXACIN, 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.

Rénal

Étant donné que la norfloxacine est principalement éliminée par voie rénale, NORFLOXACIN doit être administré avec prudence et à une dose réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance Rénale](#). La comprimés de 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 m² (0,5 mL/s/1,73 m²) ou moins.

Durant un traitement par NORFLOXACIN, 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

Sensibilité/résistance

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

bactéries résistantes au médicament.

Peau

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la comprimés de norfloxacine dans le traitement des infections chez les femmes enceintes n'est pas établie. L'innocuité de la norfloxacine dans le traitement des infections chez les femmes enceintes n'est 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 comprimés 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 comprimés de norfloxacine chez les patientes enceintes n'a pas été étudiée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#).

7.1.2 Allaitement

Aucune trace de comprimés 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 comprimés de norfloxacine à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité de NORFLOXACIN (comprimés de norfloxacine) chez les enfants est inconnue. La comprimés de 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 comprimés de 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.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 67 ans) : Il n'est pas recommandé de modifier la posologie. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#).

L'administration de comprimés 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 ± 14 mL/min/1,73 m² [$1,52 \pm 0,2$ mL/s/1,73 m²]) a entraîné une légère prolongation de la demi-vie plasmatique du médicament.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

NORFLOXACIN (comprimés de 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.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés lors des essais cliniques sur comprimés de Norfloxacine

Troubles oculaires	Incidence (%)
Troubles de la vue	<0.1
Épiphora	1 cas
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	2,0
Dyspepsie	0,3
Flatulences	0,3
Brûlures d'estomac	0,3
Douleurs abdominales	0,3
Vomissements	0,2
Diarrhée	0,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Anorexie	0,1
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Tendinite	0,1
Arthralgie	0,1
Troubles du système nerveux	
Maux de tête	1,6
Étourdissements/sensation de « tête légère »	1,2
Somnolence	< 1,0
Paresthésie	< 1,0
Troubles psychiatriques	
Changements d'humeur	< 1,0
Troubles anxieux	2 cas
Dépression	4 cas
Désorientation	1 cas
Rêves bizarres	1 cas
Euphorie	2 cas
Trouble de personnalité explosive	1 cas
Hallucinations	2 cas
Irritabilité	2 cas
Nervosité	< 1,0
Insomnie	< 0,4
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	0,4
Érythème	0,2
Urticaire	0,1
Prurit	0,1

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les autres effets indésirables suivants ont été signalés depuis la mise en marché du médicament :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Anémie hémolytique, thrombocytopénie. Les effets indésirables anormaux observés rarement dans les essais cliniques comprennent la leucopénie, l'éosinophilie et la neutropénie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Acouphène.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : perte auditive transitoire.

Troubles oculaires : Conjonctivite, douleur/irritation oculaire, troubles visuels.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : nystagmus, hémophtalmie.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Asthénie/fatigue.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : fièvre.

Troubles gastro-intestinaux : Constipation, flatulences, colite pseudomembraneuse, dysgueusie, pancréatite (rare).

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : bouche sèche.

Troubles hépatobiliaires : Hépatite, ictère, y compris ictère cholestatique.

Troubles du système immunitaire : Anaphylaxie, œdème de Quincke.

Investigations : Parmi les effets indésirables anormaux rarement observés lors des essais cliniques, on peut citer une élévation de l'ALAT (SGPT), de l'ASAT (SGOT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, une augmentation de l'urée sanguine, de la créatinine sérique et de la LDH, une élévation de la créatine kinase (CK) et une diminution de l'hématocrite.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Rupture tendineuse, possible exacerbation de myasthénie grave, arthrite, myalgie.

Troubles du système nerveux : Convulsions, paresthésies, polyneuropathie incluant syndrome de Guillain-Barré, tremblements, myoclonies, somnolence.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : hypertonie, ataxie, dysarthrie, dysphasie.

Troubles psychiatriques : Confusion, troubles psychiques incluant réactions psychotiques.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : dyspnée.

Troubles rénaux et des voies urinaires : Néphrite interstitielle.

Les effets indésirables anormaux observés rarement dans les essais cliniques comprennent la protéinurie.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : insuffisance rénale.

Troubles des organes de reproduction et du sein : Candidose vaginale.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, prurit, urticaire.

Dans de très rares cas, les effets suivants ont été signalés : érythème périorbitaire.

Troubles vasculaires : Vasculite.

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 :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique chez des patients présentant des anomalies latentes ou réelles de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Troubles cardiaques : Palpitations.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Vertiges.

Troubles oculaires : Surintensité de la lumière, changement dans la perception des couleurs, difficulté d'accommodation, baisse de l'acuité visuelle et vision double.

Troubles gastro-intestinaux : Douleur des gencives, goût métallique.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Enflure des extrémités, œdème.

Troubles hépatobiliaires : Cholestase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose métabolique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Raideurs articulaires.

Troubles du système nerveux : 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.

Troubles psychiatriques : Agitation; psychose toxique (rare).

Troubles des organes de reproduction et du sein : Brûlure dans la région périnéale.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Bulles.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les multivitamines, les produits contenant du fer ou du zinc, les antiacides ou le sucralfate ou la didanosine (Videx) ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec la comprimés de 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 comprimés de norfloxacine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Caféine	T	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.	
Cyclosporine	EC	Une augmentation des taux sériques de cyclosporine a été signalée lors de la prise concomitante de norfloxacine.	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.
Glyburide	T	L'administration concomitante des quinolones, dont la norfloxacine, avec du glyburide (un agent sulfonylurée) a, dans de rares cas, entraîné une hypoglycémie grave.	Une surveillance de la glycémie est recommandée lorsque ces agents sont co-administrés.
Nitrofurantoïne	T	Un antagonisme entre la norfloxacine et la nitrofurantoïne a été démontré <i>in vitro</i> .	
Probenécide	T	L'excrétion urinaire de norfloxacine est diminuée par l'administration concomitante de probénécide.	La comprimés de norfloxacine ne doit pas être administrée en même temps que le probénécide.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	EC	<p>Une élévation des taux plasmatiques de théophylline a été signalée avec la prise concomitante de quinolone.</p> <p>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.</p>	Il faut envisager de surveiller les taux plasmatiques de théophylline et procéder à des modifications posologiques de la théophylline au besoin.
Warfarine	T	La norfloxacine peut accroître les effets de la warfarine (un anticoagulant oral) ou de ses dérivés.	Lorsque la warfarine et la norfloxacine sont administrées de manière concomitante, le temps de prothrombine ou d'autres tests de coagulation appropriés doivent être étroitement surveillés.

EC = Étude de cas; T = Théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La norfloxacin est un agent antibactérien de la classe des quinolones dérivées d'acides carboxyliques pour administration orale. La norfloxacin 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 norfloxacin 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.

10.2 Pharmacodynamie

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Système nerveux central

La norfloxacin (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 norfloxacin (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 norfloxacin (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 norfloxacin.

À l'aide de préparations de muscles lisses *in vitro* (iléon et trachée d'un cobaye), la norfloxacin (de 100 à 300 mg/L) n'a manifesté aucune activité anticholinergique, antisérotoninergique, ni antihistaminergique. De même, la norfloxacin n'a pas altéré le tonus musculaire intrinsèque des préparations mentionnées ci-dessus. Dans le canal déférent isolé du rat, la norfloxacin 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 norfloxacin (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 norfloxacin (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 norfloxacine (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 Na^+ (environ de 25 %) et a augmenté de façon significative celle de 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Pharmacocinétique animale

L'absorption, la distribution et l'excrétion de la norfloxacine 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 norfloxacine 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 mcg/mL.

Pharmacologie humaine

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

La demi-vie d'élimination moyenne de la norfloxacine était d'environ 3 heures. Ainsi, comme cela a été noté dans un autre groupe de 26 hommes (23) et femmes (3) volontaires en bonne santé âgés de 19 à 50 ans (moyenne : $28,6 \pm 9,1$ ans), des schémas de norfloxacine de 400 mg administrés toutes les 12 heures ont produit 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 présentées au [Tableau 6](#).

Distribution

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 4](#).

Tableau 4 : Concentrations de norfloxacine dans les tissus et les liquides organiques humains

Tissu/liquide	Nbre 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 (mcg/mL)
Foie	2	200 mg	2	3,40 1,66	0,10 0,52
Vésicule biliaire	2	200 mg	2,5	< 0,2 0,48	
Bile dans la vésicule biliaire	2	200 mg	2	0,15 4,46	0,10 0,52
	20	400 mg	2	10,3 (\pm 2,7)	1,25 (\pm 0,3)
Bile dans le	2	200 mg	2,5	0,41 4,19	

Tissu/liquide	Nbre 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 (mcg/mL)
canal	20	400 mg	2	8,8 (\pm 1,4)	1,25 (\pm 0,3)
Bile	3	100 mg	4	3,16	0,65
			6	5,68	0,48
		400 mg	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
			6	1,4-2,5	0,30-0,70
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 de 400 mg à l'heure 0 la veille de la chirurgie et de nouveau 11 heures plus tard.

* Un comprimé de 400 mg pris entre 21 heures et 22 heures la veille de la chirurgie et un deuxième comprimé de 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.

Élimination et métabolisme

Pharmacocinétique animale : Chez le rat, le chien et le singe, 8 %, 39 % et 17 % des doses orales de norfloxacine 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 : Après administration orale chez 15 volontaires sains de sexe masculin à jeun, âgés de 22 à 52 ans (moyenne : 34,1 \pm 9,2 ans), 25 à 30 % d'une dose de norfloxacine ont été récupérés inchangés dans l'urine dans les 48 heures (voir [Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Excrétion urinaire moyenne de la norfloxacine

	Nombre d'heures après l'administration									
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24-48	Total
Concentration urinaire, mcg/mL (± É-T)										
Dose de 200 mg	37,7 (31,3)	139,1 (159,9)	65,7 (88,3)	44,5 (54,8)	19,1 (10,7)	19,2 (9,9)	16,5 (10,5)	7,3 (6,4)	1,0 (1,7)	
Dose de 400 mg	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)	
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 (± 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	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 norfloxaciné et ces métabolites ont été détectés dans la bile. La concentration de norfloxaciné

dans la bile était de 5 mcg/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 norfloxacine est absorbée. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg, des activités antimicrobiennes moyennes équivalentes à 164 ± 202 , 338 ± 220 , 632 ± 688 et 126 ± 123 mcg de norfloxacine/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 norfloxacine a lieu à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire comme l'indique la vitesse élevée de la clairance rénale de 275 ± 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 norfloxacine sont demeurées au-dessus de 30 mg/L pendant au moins 12 heures après l'administration d'une dose de 400 mg (voir [Tableau 5](#)).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Nourriture** : Les aliments réduisent légèrement l'absorption de la norfloxacine comme l'indique une diminution d'environ 30 % de la concentration sérique maximale et d'environ 35 % de la concentration urinaire maximale.
- **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 ± 14 mL/min/ $1,73$ m² ($1,52 \pm 0,23$ mL/s/ $1,73$ m²), la norfloxacine 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 5](#)). 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 norfloxacine chez ces personnes était de 4 heures (voir [Tableau 6](#)).

Tableau 6 : 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 _{max} (mg/L)	2,0 (± 0,8)	1,5 (± 0,6)
T _{max} (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)

Paramètre	Volontaires âgés	Volontaires plus jeunes
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_{cr}) est supérieure à 30 mL/min/1,73 m² (0,50 mL/s/1,73 m²) était similaire à celle de volontaires en bonne santé. Chez les patients dont la Cl_{cr} est inférieure à 30 mL/min/1,73 m² (0,50 mL/s/1,73 m²) mais supérieure à 6,6 mL/s/1,73 m² (0,11 mL/s/1,73 m²), 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 7](#)).

Tableau 7 : 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 ²) [mL/s/1,73 m ²]	C _{max} (mg/L)	T _{max} (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

- **Probénécide** : 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé. Garder à l'abri de la lumière.

NORFLOXACIN ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. La mise au rebut du médicament via le programme de récupération offert par les pharmacies est recommandée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

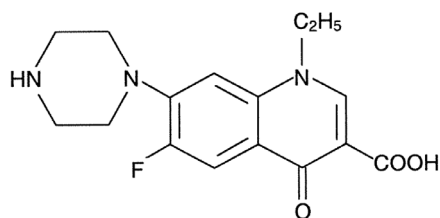
Substance pharmaceutique

Nom propre : norfloxacin

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{18}F N_3O_3$ et 319,34 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La norfloxacin 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été réalisée chez des volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la norfloxacin ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (un comprimé de 400 mg) de NORFLOXACIN et de NOROXIN[®]. Voici le résumé des résultats obtenus :

Tableau 8 – Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité

Tableau récapitulatif – études de biodisponibilité comparatives Norfloxacin (dose : 400 mg), à partir des données mesurées			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport de moyennes géométriques (%)**
	NORFLOXACIN	Noroxin [®] †	
ASC _T (ng·h/mL)	7 480 7 870 (32)	7 927 8 247 (28)	94,3
ASC _I (ng·h/mL)	7 895 8 312 (33)	8 367 8 708 (28)	94,3
C _{max} (ng/mL)	1 501 1 562 (28)	1 597 1 679 (31)	93,9
T _{max} (h)*	1,40 (51)	1,20 (30)	--
t _{1/2} (h)*	5,87 (15)	5,79 (14)	--

* Moyennes arithmétiques (% de CV).

** Basé sur l'estimation des moindres carrés.

†Noroxin[®] est fabriqué par Merck, Sharp & Dohme, une division de Merck Frosst Canada, et a été acheté au Canada.

15 MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la comprimés de norfloxacin contre des isolats cliniques de bactéries aérobies Gram positif et négatif est présentée au [Tableau 9](#). 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 10⁴ à 10⁵ unités formatrices de colonies (UFC) par mL. La norfloxacin 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 10³ à 10⁶ UFC/tache n'ont pas eu d'effet significatif sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la norfloxacin contre les bactéries aérobies ([Tableau 10](#)). 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 10⁸ UFC/tache étaient de 2 à 4 fois plus élevées que celles observées pour des inoculums de 10⁶ UFC/tache.

Des CMI de 4 à 33 fois plus élevées ont été observées lorsque des entérobactéries représentatives ont été testées simultanément sur une 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 10](#)). 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 9 : POURCENTAGE CUMULATIF DE SOUCHES INHIBÉES À LA CONCENTRATION DE NORFLOXACIN INDIQUÉE

Organisme	Nombre des 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
<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 gonorrhoeae</i>	(589)**	0,5	2	14	56	82	95	99	99	99			100				
<i>Proteus mirabilis</i>	(115)						51	63	74	93	100						
<i>Proteus vulgaris</i>	(58)					10	26	67	93	98		100					
<i>Proteus spp., indole+</i>	(10)						90	100									
<i>Proteus Spp</i>	(27)							52	93	100							
<i>Providencia rettgeri</i>	(111)					10	23	43	66	74	80	85	87	93	100		
<i>Providencia stuartii</i>	(16)				6	32	63	76	82	88		94			100		
<i>Providencia spp.</i>	(20)							80	85	95	95	100					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(245)							1	8	36	64	84	92	98		100	
<i>Pseudomonas cepacia</i>	(17)												6		71	100	
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	(43)												2	9	49	84	95
<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*							
<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	3		
<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 urelviticum</i>	(20)												15	50	90	100	15

* Trois souches uniquement

** Comprend 303 souches productrices de pénicillinase

TABLEAU 10 : EFFET DE LA COMPOSITION DU MILIEU DE CULTURE, DU pH ET DE LA TAILLE DE L'INOCULUM SUR L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DE NORFLOXACIN

Microorganism e/souche	CMI (mg/L)											
	Milieu de culture ^a					pH ^b			Taille de l'inoculum (UFC) ^c			
	TSA	s. o.	MH	BHI		6	7	8	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 868	0,12 5	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	ND	ND	ND	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	0,12 5	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	ND	ND	ND	0,125	0,125	0,06	0,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 835	1	1	1	2	4	1,0	0,5	1	1	0,5	0,5

^aTSA = gélose de soja Trypticase (BBL); NA = gélose nutritive (Difco); MH = gélose Mueller-Hinton (BBL); BHI= infusion cœur-cerveau (Difco); 10⁶ UFC, pH de 7,3

^b Bouillon de soja Trypticase, 10⁵ UFC/mL; NR = non réalisé

^cTSA = (BBL), pH 7,3

Apparition 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 11](#)). Une résistance croisée avec d'autres agents antibactériens de la classe des quinolones a également été observée.

Tableau 11 : Données comparatives des CMI de la norfloxacine pour les souches mères et dérivées

Microorganisme/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

Microorganisme/souche		CMI de la norfloxacine (mg/L)*		
		Souche mère	R3	R5
<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 12](#)). 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 12](#)).

Tableau 12 : Fréquence des mutants résistants à la norfloxacine parmi les diverses espèces d'entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*

Microorganisme/souche	Norfloxacine (mg/L)			
		0,15	0,45	1,5
<i>Escherichia coli</i>	3 773	$1,1 \times 10^{-8}$	0,45	ND
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 007	$7,5 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-7}$	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 972	$2,2 \times 10^{-7}$	$5,1 \times 10^{-8}$	ND
<i>Enterobacter cloacae</i>	301	$2,3 \times 10^{-8}$	ND	ND
<i>Serratia marcescens</i>	1 581	$4,6 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-9}$
<i>Citrobacter freundii</i>	2 301	$5,0 \times 10^{-8}$	ND	ND
<i>Proteus vulgaris</i>	J 17	$1,2 \times 10^{-6}$	ND	ND
<i>Morganella morganii</i>	2 481	$1,3 \times 10^{-7}$	ND	ND
Microorganisme/souche	Norfloxacine (mg/L)			
		2	8	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 404	$8,9 \times 10^{-5}$	$7,3 \times 10^{-9}$	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	976	$4,6 \times 10^{-7}$	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	526	$1,3 \times 10^{-6}$	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	380	ND	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	133	$4,6 \times 10^{-4}$	ND	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	89	$5,4 \times 10^{-7}$	ND	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	51	ND	ND	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	105	ND	ND	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	137	$4,1 \times 10^{-9}$	ND	-

* 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 < 10⁻¹⁰

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 2 ≥ 128 mg/L) ont présenté un intervalle de CMI pour la norfloxacine de 0,06 à 16 mg/L (Tableau 13), 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 13 : 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 ^a (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 ^b (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.

^a CMI ≤ 32 mg/L

^b CMI ≥ 128 mg/L

Les organismes résistants à l'acide nalidixique ont été inhibés par la comprimés de norfloxacine à une concentration de 16 mg/L (ou moins) chez environ 90 % des isolats étudiés. La comprimés de 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*.

Épreuves de sensibilité

L'épreuve de sensibilité avec disque standard (1 à 3) [anciennement, Kirby-Bauer] (utilisant un disque de norfloxacine à 10 mcg 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 test *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 14 : Interprétation des critères de sensibilité à la norfloxacine (pour des infections légères ou modérées des voies urinaires)

	Diamètre de la zone (disque de norfloxacine 10 mcg) (mm)	Approximatif Corrélation MIC (mcg/mL)
Sensible	≥ 17	≤ 4
Intermédiaire	13-16	8
Résistant	≤ 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 15](#).

Tableau 15 : Limites de contrôle pour la surveillance des tests de sensibilité à la norfloxacine

Organisme	Diamètre de la zone (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*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

* Marque de commerce de l'American Type Culture Collection.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

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

La toxicité aiguë des six métabolites a aussi été testée oralement chez les rats et les souris. Les valeurs de DL₅₀ ont été estimées comme étant 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 chronique

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

comprimés 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 comprimés de 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 groupes 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 mastique (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.

Cancérogénicité

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 comprimés de 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).

Génotoxicité

La comprimés de 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 (1000 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 comprimés de 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Fertilité

L'effet de la comprimés de 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 comprimés 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 comprimés de norfloxacine administrée par voie orale à des doses de 100 mg/kg/jour à celles de la comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 foetus 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 comprimés de 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.

Toxicologie particulière

Arthropathie

Des chiens âgés de trois à cinq mois ont été traités par voie orale avec de la comprimés de norfloxacine pendant sept jours à des doses de 0, 30, 60, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour ou pendant 99 jours à une dose de 0 ou 200 mg/kg/jour (2 ou 3 chiens par groupe). De même, des lapins âgés de 8 à 10 semaines ont été traités par voie orale pendant sept jours à 0, 250 ou 300 mg/kg/jour ou pendant 21 jours à 0, 100 ou 150 mg/kg/jour (5 à 11 lapins/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 comprimés 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 comprimés de norfloxacin 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 norfloxacin jusqu'à concurrence de 100 à 150 mg/kg/jour pendant une période de 22 semaines à 13 mois.

Antigénicité

L'antigénicité de la comprimés de norfloxacin 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-1 mL, 2 injections). La comprimés de norfloxacin 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 norfloxacin seule ou à un mélange de norfloxacin et d'adjuvant complet de Freund. Le sérum provenant de cobayes sensibilisés à la norfloxacin n'est pas parvenu à induire une anaphylaxie cutanée passive chez les cobayes récepteurs. Aucun anticorps spécifique dirigé contre la norfloxacin n'a été décelé dans le sérum de lapins immunisés avec la norfloxacin 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.

Système auditif

La comprimés de 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr NORFLOXACIN

Comprimés de norfloxacine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NORFLOXACIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NORFLOXACIN**.

Mises en garde et précautions importantes

Les antibiotiques quinolones, dont NORFLOXACIN, peuvent provoquer des effets secondaires graves tels que :

- **Tendinite et rupture de tendon** : NORFLOXACIN a provoqué une tendinite (inflammation du tendon) et une rupture du tendon (déchirure partielle ou complète) qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Si vous ressentez de la douleur ou présentez une enflure ou une inflammation autour de vos articulations, arrêtez de prendre NORFLOXACIN et parlez-en à votre professionnel de la santé. Cela peut se produire pendant que vous prenez NORFLOXACIN et jusqu'à plusieurs mois après le traitement. Le risque d'effets secondaires sur les tendons est plus élevé si vous prenez des corticostéroïdes.
- **Neuropathie périphérique** : problèmes au niveau des nerfs qui peuvent provoquer des engourdissements et des picotements dans les mains et les pieds.
- **Problèmes neurologiques et de santé mentale** : problèmes cérébraux tels que des crises d'épilepsie, une psychose (perte de contact avec la réalité), de la confusion et d'autres symptômes de santé mentale. Arrêtez de prendre NORFLOXACIN et obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez l'un de ces symptômes. Avant de prendre NORFLOXACIN, informez votre professionnel de la santé si vous souffrez d'une affection susceptible d'augmenter votre risque de crise convulsive ou si vous avez des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie.
- **Problèmes de rythme cardiaque** : Un allongement de l'intervalle QT (rythme cardiaque allongé sur un électrocardiogramme [ECG]) et une arythmie (rythme cardiaque irrégulier) peuvent survenir chez les patients prenant NORFLOXACIN. Dans de rares cas, des patients ont signalé une affection appelée torsades de pointes, qui peut provoquer une mort cardiaque subite. Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NORFLOXACIN si vous souffrez d'un allongement de l'intervalle QT ou de toute autre affection cardiaque qui affecte votre rythme cardiaque, si vous avez de faibles taux de potassium dans votre sang ou si vous prenez d'autres médicaments pouvant affecter votre rythme cardiaque.

- **Myasthénie grave** : Les antibiotiques quinolones, dont NORFLOXACIN, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Vous ne devez pas prendre NORFLOXACIN si vous souffrez de myasthénie grave.

Consultez le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** » ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires graves, entre autres. Parlez à votre professionnel de la santé pour voir si ce médicament vous convient.

Pour quoi NORFLOXACIN est-il utilisé?

NORFLOXACIN est un antibiotique utilisé chez les adultes pour traiter :

- les infections bactériennes des voies urinaires (vessie, prostate, reins);
- les infections bactériennes (causées par une souche de *Neisseria gonorrhoea*) de :
 - 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 NORFLOXACIN sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne servent pas au traitement des infections virales comme le rhume. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, NORFLOXACIN doit être utilisé exactement selon les directives. L'utilisation inadéquate ou excessive de NORFLOXACIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas tuées par NORFLOXACIN (résistance). Cela signifie que NORFLOXACIN pourrait ne pas être efficace chez vous à l'avenir. Ne partagez pas vos médicaments.

Comment NORFLOXACIN agit-il?

NORFLOXACIN appartient à un groupe d'antibiotiques appelés quinolones. Il agit en empêchant la croissance des bactéries et en les tuant.

Quels sont les ingrédients dans NORFLOXACIN?

Ingrédients médicinaux : norfloxacin

Ingrédients non médicinaux : Crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

NORFLOXACIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 400 mg

Ne prenez pas NORFLOXACIN si :

- vous êtes allergique à la norfloxacin, à d'autres antibiotiques quinolones ou à l'un des ingrédients non médicinaux de NORFLOXACIN (voir **Les ingrédients de**

NORFLOXACIN sont ?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NORFLOXACIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez eu des crises convulsives ou souffrez d'épilepsie;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous présentez des facteurs de risque d'anévrisme l'aorte (renflement anormal d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte) ou de dissection aortique (déchirure de la paroi de l'aorte) :
 - avez eu un anévrisme de l'aorte ou une dissection aortique
 - vous ou un membre de votre famille présentez un anévrisme, c'est-à-dire un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin de votre corps
 - vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet;
 - vous avez 65 ans ou plus
 - vous souffrez d'hypertension
 - vous êtes atteint d'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins
 - vous prenez des corticostéroïdes, des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation et supprimer l'action du système immunitaire
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des problèmes de vision
- sont diabétiques ou prennent des médicaments antidiabétiques
- souffrez d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, un problème avec vos globules rouges
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si NORFLOXACIN passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé des façons de nourrir votre bébé pendant que vous prenez NORFLOXACIN.

Autres mises en garde à connaître :

- **Anévrisme de l'aorte et dissection aortique** : Les antibiotiques quinolones, dont NORFLOXACIN, ont été associés à des anévrismes (un élargissement ou un « renflement » de l'aorte ou d'un autre gros vaisseau sanguin) et à une dissection aortique (une déchirure de la paroi de l'aorte). Si vous ressentez une douleur soudaine et intense dans votre abdomen, votre poitrine ou votre dos, une sensation de pulsation dans votre abdomen ou des étourdissements, ou si vous perdez

conscience, arrêtez de prendre NORFLOXACIN obtenez immédiatement des soins médicaux.

- **Sensibilité à la lumière** : Une sensibilité au soleil (photosensibilité) peut survenir lors de la prise de NORFLOXACIN après une exposition au soleil ou à une lumière ultraviolette (UV) artificielle (par exemple, lits de bronzage). Vous devez éviter l'exposition excessive au soleil ou à la lumière UV artificielle pendant que vous prenez NORFLOXACIN. Si des réactions cutanées de photosensibilité surviennent, accompagnées de symptômes tels qu'une peau rouge et irritée, de l'urticaire, des éruptions cutanées, des démangeaisons et des cloques, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- **Perturbations de la glycémie** : Les médicaments comme NORFLOXACIN peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la glycémie chez les patients atteints de diabète. Des cas graves d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant causé un coma ou la mort ont été observés lors de l'utilisation de médicaments comme NORFLOXACIN. Si vous êtes atteint de diabète, vérifiez souvent votre glycémie pendant le traitement par NORFLOXACIN. Des variations de la glycémie ont également été observées chez des patients non diabétiques.
- **Analyses de sang et surveillance** : NORFLOXACIN peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NORFLOXACIN :

- cyclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire
- la caféine;
- nitrofurantoïne, un antibiotique utilisé pour traiter les infections des voies urinaires
- probénécide, utilisé pour traiter la goutte;
- théophylline, utilisée pour traiter les problèmes pulmonaires et respiratoires
- warfarine ou médicaments similaires, utilisés pour prévenir les caillots sanguins (anticoagulants)
- les produits suivants doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après la prise de NORFLOXACIN :
 - antiacides, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et l'indigestion;
 - didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA;
 - multivitamines ou autres produits contenant du fer ou du zinc;
 - sucralfate, utilisé pour traiter et prévenir les ulcères.

Comment prendre NORFLOXACIN :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. N'arrêtez pas de le prendre ou ne modifiez pas votre dose même si vous vous

sentez mieux. Si vous arrêtez le traitement trop tôt, vos symptômes pourraient réapparaître.

- Il est préférable de prendre NORFLOXACIN avec un grand verre d'eau, une heure avant ou deux heures après les repas ou la consommation de lait.
- Buvez beaucoup de liquides pendant que vous prenez NORFLOXACIN (par exemple, de l'eau ou du jus).

Dose habituelle :

Adultes : Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient et de la durée pendant laquelle vous devez prendre NORFLOXACIN, en fonction de l'affection traitée.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NORFLOXACIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, il n'est pas nécessaire de prendre la dose manquée. Sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NORFLOXACIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

- nausées, vomissements, diarrhée
- constipation, gaz
- douleurs abdominales, indigestion, brûlures d'estomac
- perte d'appétit
- sécheresse buccale
- mauvais goût ou goût métallique dans la bouche
- maux de tête
- étourdissements/sensation de « tête légère »
- vertige (sensation que vous, ou l'environnement qui vous entoure, bougez ou tournez)
- douleurs et raideurs articulaires
- somnolence, fatigue
- difficulté à dormir (insomnie), rêves anormaux
- éruption cutanée, démangeaisons

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Problèmes d'oreilles : perte auditive, bourdonnements dans les oreilles		√	
Problèmes oculaires : mouvements répétitifs et incontrôlés des yeux, rougeur et enflure, douleur oculaire, irritation, problèmes de vision, vision double		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, sensibilité de l'abdomen au toucher, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements		√	
Problèmes neurologiques : tonus musculaire anormalement élevé, mouvements volontaires maladroits, paralysie faciale, faiblesse musculaire de la langue ou de la gorge, troubles de la parole, psychose (perte de contact avec la réalité), confusion convulsives (convulsions ou crises d'épilepsie)			√
Problèmes de santé mentale : hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas réellement), crises de panique, confusion, anxiété, dépression, pensées ou actions suicidaires, sentiment d'agitation, d'impatience ou de nervosité, incapacité à penser clairement ou à prêter attention, perte de mémoire, paranoïa			√
INCONNU			
Colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale) : diarrhée sévère ou persistante (aqueuse ou sanglante), douleurs à l'estomac, fièvre, mucus dans les selles, nausées, vomissements		√	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), nausées, fièvre, frissons, douleurs abdominales, perte d'appétit, urines foncées, selles pâles, démangeaisons, fatigue			√
Réactions allergiques : urticaire ou éruption cutanée, démangeaisons, baisse de la tension artérielle, nausées, vomissements, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Tendinite (tendon enflammé) ou rupture du tendon (déchirure partielle ou complète) : enflure et sensibilité d'une ou plusieurs articulations, douleur, inflammation, courbatures			√
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile		√	
Neuropathie périphérique et syndrome de Guillain-Barré (problèmes nerveux) : sensation de picotements dans les doigts et les orteils, faiblesse dans les jambes, incapacité à marcher, difficulté à effectuer les mouvements du visage, douleur intense, tremblements, secousses ou contractions involontaires soudaines et brèves d'un muscle ou d'un groupe de muscles, somnolence ou forte envie de s'endormir			√
Problèmes rénaux : augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans les urines, urines foncées, nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, prise de poids soudaine (due à la rétention d'eau), fatigue, soif, perte d'appétit		√	
Infection vaginale à levures (inflammation du vagin) : démangeaisons, brûlures, pertes vaginales		√	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (réactions cutanées graves) : rougeurs, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de ganglions enflés			√
Troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) : palpitations, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, douleurs thoraciques, évanouissements, crises convulsives (convulsions ou crises d'épilepsie)			√
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles	√		
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
étourdissements, respiration rapide, soif, mictions fréquentes, faim, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie			
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vision trouble, fatigue		✓	
Augmentation de la pression intracrânienne (gonflement du cerveau) : maux de tête, vision floue ou double, confusion, respiration superficielle, hypertension artérielle, nausées			✓
Anévrisme de l'aorte (renflement anormal de l'aorte) ou dissection aortique (déchirure de la paroi de l'aorte) : douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos, sensation de pulsation dans l'abdomen, étourdissements, perte de conscience			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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.

Entreposage :

- Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

- Garder le contenant hermétiquement fermé. Garder à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de NORFLOXACIN :

- Communiquer 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)), le site Web du fabricant (<http://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc. Vaughan (Ontario) L4K 4N7

Dernière révision : 29 mai 2025