

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Norfloxacin EG 400 mg comprimés pelliculés

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un comprimé pelliculé contient 400 mg de norfloxacin.

Excipients à effet connu:

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg du jaune orangé (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, orange, présentant une barre de cassure d'un côté.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Norfloxacin EG est indiqué dans le traitement des infections suivantes provoquées par des bactéries sensibles à la norfloxacin (voir rubriques 4.2 et 5.1):

- Cystite aiguë non compliquée. Dans le cas d'une cystite aiguë non compliquée, Norfloxacin EG doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.
- Urétrite y compris en cas d'infection due à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible
- Infections compliquées des voies urinaires (hors pyélonéphrite compliquée)
- Cystite aiguë compliquée

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

La posologie dépend de la sensibilité des germes pathogènes et de la gravité de la maladie, voir la posologie recommandée dans le tableau ci-dessous.

La sensibilité au traitement de l'organisme responsable de l'infection doit être testée (si possible). Néanmoins, le traitement peut débuter avant la réception des résultats des examens.

En cas de suspicion d'échec du traitement, un examen microbiologique visant à détecter une résistance bactérienne éventuelle doit être effectué.

### Posologie chez l'adulte

Diagnostic	Posologie	Durée du traitement <sup>2</sup>
Posologie habituelle en cas de cystite aiguë non compliquée <sup>3</sup>	400 mg deux fois par jour	3 jours
Posologie habituelle en cas d'infections des voies urinaires	400 mg deux fois par jour	7 – 10 jours <sup>1</sup>
Infections des voies urinaires compliquées <sup>4</sup>	400 mg deux fois par jour	En principe 2-3 semaines <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Les symptômes qui accompagnent les infections des voies urinaires, tels que la sensation de brûlure lors de la miction ou la fièvre et la douleur, disparaissent déjà après un à deux jours. Néanmoins, il convient de respecter scrupuleusement la durée recommandée du traitement.

<sup>2</sup> Tout traitement de plus de trois semaines doit être guidé par une évaluation de la réponse du patient, en tenant compte des directives thérapeutiques officielles et de l'évaluation du risque de développement d'une résistance.

<sup>3</sup> Cette affection touche uniquement les femmes.

<sup>4</sup> A l'exception de la pyélonéphrite compliquée aiguë ou chronique (voir rubrique 4.4).

Les comprimés ne doivent pas être divisés.

#### *Posologie en cas d'insuffisance rénale*

Norfloxacin EG peut être utilisé dans le traitement de l'insuffisance rénale. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, les avantages et les inconvénients de l'utilisation de Norfloxacin EG doivent être soigneusement évalués pour chaque cas individuel. Chez les patients qui ont une clairance de la créatinine égale à  $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , la posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé de Norfloxacin EG par jour.

A cette dose, les concentrations liquidiennes et tissulaires dépassent les CMI de la majorité des germes pathogènes sensibles à la norfloxacin responsables d'infections des voies urinaires.

#### *Personnes âgées*

Des études pharmacocinétiques n'ont pas démontré de différences au niveau de la pharmacocinétique de la norfloxacin chez les personnes âgées, si ce n'est une légère prolongation de la demi-vie. En l'absence d'insuffisance rénale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4 Affections cardiaques).

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Norfloxacin EG est déconseillée chez les enfants et les adolescents en phase de croissance (voir rubrique 4.3 «Contre-indications»).

#### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec suffisamment de liquide (p. ex.: un verre d'eau), au moins une heure avant ou deux heures après le repas ou la consommation de lait.

Les comprimés pelliculés doivent être pris de préférence le matin et le soir. Lorsqu'une seule dose par jour est prescrite, elle doit toujours être prise au même moment de la journée.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la norfloxacine ou à un antibiotique de la famille des quinolones, au colorant jaune orangé (E110) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante de norfloxacine et tizanidine (voir rubrique 4.5).

#### **Tendinite et/ou déchirure du tendon**

La norfloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de tendinite et/ou de déchirure du tendon liés à la prise de fluoroquinolones (voir 4.4 et 4.8).

#### **Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement et chez les enfants et les adolescents en croissance**

La norfloxacine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents en phase de croissance, ni chez les femmes enceintes et qui allaitent, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été suffisamment établies pour ces groupes de patients (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'utilisation de norfloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par norfloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

En cas d'infection systémique suspectée, norfloxacine ne doit pas être utilisé pour traiter une infection urinaire en raison de la disponibilité systémique relativement faible de la norfloxacine par voie orale.

#### **Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles**

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par norfloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques ou anaphylactoïdes) sévères et pouvant occasionnellement mettre en danger la vie du patient, survenant parfois après la première dose, ont été rapportées chez des patients suivant un traitement par quinolones (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, le traitement par norfloxacine doit être arrêté immédiatement et une mesure d'urgence appropriée doit être prise (p. ex.: antihistaminiques, glucocorticostéroïdes, sympathomimétiques et ventilation si nécessaire).

#### **Insuffisance hépatique**

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique potentiellement fatale ont été rapportés avec la norfloxacine (voir rubrique 4.8). Si les moindres signes et symptômes d'une maladie hépatique apparaissent (tels qu'une anorexie, une jaunisse, des urines foncées, un prurit ou un abdomen douloureux), le traitement doit être arrêté.

#### **Tendinite et rupture des tendons**

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par norfloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

### **Utilisation chez les patients atteints d'épilepsie et d'autres troubles du système nerveux central**

Dans le cas d'épileptiques et de patients souffrant de troubles préexistants du SNC (p. ex.: un faible seuil convulsif, des antécédents de convulsions, une diminution de l'irrigation cérébrale, des changements au niveau de la structure cérébrale ou un accident vasculaire cérébral), la norfloxacine ne doit être administrée que si ses bénéfices sont manifestement supérieurs aux risques potentiels d'effets secondaires sur le SNC chez ces patients.

Des convulsions ont rarement été rapportées chez des patients recevant de la norfloxacine. La norfloxacine peut provoquer une exacerbation et une aggravation des symptômes chez les patients atteints de troubles psychiatriques connus ou suspectés, d'hallucinations et/ou de confusion (voir rubrique 4.8).

Les mesures d'urgence habituellement appropriées sont indiquées (p. ex.: maintenir les voies respiratoires libres, administrer des anticonvulsivants).

### **Neuropathie périphérique**

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par norfloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

### **Colite pseudomembraneuse**

L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement peut être le signe d'une colite pseudomembraneuse très rarement observée (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas, le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié (p. ex.: par un antibiotique dont l'efficacité est cliniquement prouvée) doit être initié. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués.

### **Affections cardiaques**

La prudence est de rigueur lors de la prise de fluoroquinolones, dont la norfloxacine, chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, par exemple:

- syndrome congénital d'allongement QT
  - prise concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (p.ex. antiarythmiques de classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques).
  - déséquilibre électrolytique non corrigé (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie)
  - personnes âgées
  - maladie cardiaque (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)
- (Voir rubrique 4.2 Personnes âgées, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9)

### **Déficit en G6PD (glucose-6-phosphate-déhydrogénase)**

Chez les patients souffrant d'un déficit latent ou réel en G6PD, des réactions hémolytiques sont possibles suite à l'utilisation de quinolones (voir rubrique 4.8).

### **Myasthénie grave**

La norfloxacine peut aggraver les symptômes d'une myasthénie grave et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires pouvant mettre en danger la vie du patient. Des contre-mesures adéquates doivent être prises au moindre signe de détresse respiratoire.

Une révélation ou une aggravation de la myasthénie grave ont été rapportées chez des patients traités par norfloxacine (voir rubrique 4.8). Ceci pouvant inclure une insuffisance respiratoire potentiellement fatale, il faut conseiller aux patients atteints de myasthénie grave de demander immédiatement un traitement médical en cas d'aggravation des symptômes.

### **AINS**

L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et d'une quinolone telle que la norfloxacine peut augmenter le risque de stimulation du SNC et de crises de convulsions. De ce fait, la norfloxacine doit être utilisée avec précaution chez les individus qui reçoivent concomitamment des AINS.

### **Troubles de la vision**

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubrique 4.8).

### **Photosensibilité**

Une photosensibilité peut survenir chez des patients qui prennent norfloxacine ou d'autres médicaments de la famille des quinolones (voir rubrique 4.8). Pendant le traitement, il convient d'éviter les périodes prolongées d'exposition au soleil et à une forte lumière solaire. Il est également déconseillé de faire du banc solaire pendant cette période. Le traitement doit être arrêté si des symptômes de photosensibilité apparaissent.

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, les avantages et les inconvénients du traitement par norfloxacine doivent être soigneusement évalués pour chaque cas individuel (voir rubrique 4.2). Étant donné que l'élimination de la norfloxacine se fait principalement via la voie rénale, une insuffisance rénale grave peut réduire la concentration urinaire de la norfloxacine.

### **Cristallurie**

En cas de traitement prolongé, il convient de surveiller l'apparition d'une cristallurie. Bien qu'une cristallurie soit peu probable dans des conditions normales à une posologie de 400 mg deux fois par jour, il est recommandé, par mesure de précaution, de ne pas dépasser la posologie quotidienne recommandée et de boire suffisamment afin d'assurer une hydratation et un niveau de diurèse suffisants.

### **Pyélonéphrite compliquée chronique**

Les produits qui contiennent de la norfloxacine par voie orale sont déconseillés dans le traitement de la pyélonéphrite compliquée aiguë ou chronique.

### **Anévrisme et dissection aortiques, et régurgitation/incompétence des valves cardiaques**

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de

régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes [maladie de Horton], maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde athérosclérose connue) ou encore

- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore

- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

### **Dysglycémie**

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), généralement chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple le glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie.

### **Excipient**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La norfloxacin inhibe le CYP 1A2, ce qui peut provoquer des interactions avec d'autres médicaments métabolisés par cette enzyme.

### **Tizanidine**

La tizanidine ne doit pas être administrée en association à la norfloxacin (voir rubrique 4.3). Lors d'études cliniques avec d'autres macrolides, la concentration sérique de tizanidine a augmenté en cas d'administration concomitante. L'augmentation de la concentration sérique de tizanidine est associée à un renforcement de l'effet hypotenseur et sédatif.

## **Les médicaments allongeant l'intervalle QT**

Norfloxacin, tout comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (p. ex. les antiarythmiques des classes IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques). (Voir rubrique 4.4).

#### **Nitrofurantoïne**

Un antagonisme *in vitro* a été observé entre la norfloxacin et la nitrofurantoïne. L'utilisation concomitante de norfloxacin et de nitrofurantoïne doit donc être évitée.

#### **Probénicid**

Le probénicid réduit l'excrétion de la norfloxacin dans les urines mais n'a pas d'influence sur sa concentration sérique.

#### **Théophylline**

Des concentrations plasmatiques élevées de théophylline ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de théophylline et de quinolones. Des effets indésirables provoqués par la théophylline ont également été rapportés de manière occasionnelle lors de l'utilisation concomitante de norfloxacin et de théophylline. Il convient donc de surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline et, si nécessaire, d'ajuster la posologie de la théophylline.

#### **Caféine**

Certaines quinolones, dont la norfloxacin, ont également inhibé le métabolisme de la caféine. Cela peut entraîner une diminution de la clairance de la caféine et une prolongation de sa demi-vie.

Pendant le traitement par norfloxacin, il est préférable d'éviter, si possible, l'utilisation de médicaments contenant de la caféine (p. ex.: certains analgésiques).

#### **Ciclosporine**

Des concentrations sériques élevées de ciclosporine ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de norfloxacin. Il convient donc de surveiller les concentrations sériques de ciclosporine et d'ajuster la posologie de la ciclosporine de façon appropriée.

#### **Warfarine**

Les quinolones, dont la norfloxacin, peuvent renforcer les effets de la warfarine, anticoagulant oral, ou de ses dérivés. Si ces médicaments sont administrés concomitamment, le temps de prothrombine ou d'autres tests de coagulation appropriés doivent être surveillés attentivement.

#### **Fenbufène**

Selon des études sur l'animal, l'administration concomitante de fluoroquinolones et de fenbufène peut provoquer des convulsions. L'utilisation concomitante de quinolones et de fenbufène doit donc être évitée.

#### **Contraceptifs oraux**

Il a été rapporté que certains antibiotiques diminuent l'effet des contraceptifs oraux.

#### **Préparations diverses (préparations qui contiennent du fer ou des antiacides, produits qui contiennent du magnésium, de l'aluminium, du calcium ou du zinc)**

Les préparations multivitaminiques, les préparations contenant du fer ou du zinc, des antiacides et du sucralfate ne doivent pas être administrées en même temps que norfloxacin, une utilisation concomitante pouvant réduire l'absorption de la norfloxacin et entraîner une baisse des concentrations sériques et urinaires. Norfloxacin doit être pris 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de ces produits. Cette limitation ne concerne pas les antiacides de type antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>.

Les solutions nutritives orales et les produits laitiers (lait ou produits laitiers liquides tels que le yaourt) réduisent l'absorption de la norfloxacine. La norfloxacine doit donc être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise de ces produits.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

La norfloxacine ne doit pas être prescrite aux femmes enceintes car l'expérience est insuffisante concernant la sécurité d'utilisation pour cette population. Sur la base de résultats d'études sur l'animal, des dommages au niveau des cartilages articulaires ne peuvent pas être exclus chez l'organisme encore en croissance. Les études sur l'animal n'ont pas démontré d'effets tératogènes. La norfloxacine passe dans le fœtus et le liquide amniotique.

##### Allaitement

Etant donné que d'autres quinolones sont excrétées dans le lait maternel et qu'aucune donnée n'est disponible sur la norfloxacine chez les femmes qui allaitent, la norfloxacine est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent ou l'allaitement doit être arrêté.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Même en cas d'utilisation correcte, norfloxacine peut affecter la capacité de réaction des patients au point d'altérer leur aptitude à conduire ou à utiliser des machines, surtout au début du traitement, en cas d'augmentation de la posologie ou de changement de médication, et en cas de consommation concomitante d'alcool.

#### 4.8 Effets indésirables

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit: Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>		Candidose vaginale.			
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie.	Thrombocytopénie, baisse de l'hématocrite, cristallurie et allongement du temps de prothrombine, anémie hémolytique parfois liée à un déficit en glucose-6-phosphate-déhydrogénase		Agranulocytose.	

		(voir rubrique 4.4).			
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>		Réactions d'hypersensibilité telles qu'anaphylaxie (voir rubrique 4.4), angio-œdème, urticaire, néphrite interstitielle, pétéchie, phlyctènes hémorragique, papules avec vasculite.			
<b><i>Troubles endocriniens</i></b>					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>					Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4).
<b><i>Affections psychiatriques</i></b>		Sautes d'humeur, insomnie, troubles du sommeil, dépression, anxiété, nervosité, irritabilité, euphorie, désorientation, hallucinations, confusion, troubles psychiques et réactions psychotiques.			
<b><i>Affections du système nerveux*</i></b>	Maux de tête, vertiges, étourdissement et somnolence.	Fatigue, paresthésie, polyneuropathie (voir rubrique 4.4) dont le syndrome de			Hypoesthésie.

Résumé des caractéristiques du produit

		Guillain-Barré, convulsions et exacerbation éventuelle d'une myasthénie grave (voir rubrique 4.4).			
<b><i>Affections oculaires*</i></b>		Troubles de la vision, augmentation du larmoiement.			
<b><i>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</i></b>		Acouphène.			
<b><i>Affections cardiaques**</i></b>		Palpitations.			Arythmies ventriculaires* , torsades de pointes* (principalement signalés chez les patients présentant des facteurs de risque pour un allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9).
<b><i>Affections vasculaires**</i></b>					
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	Douleurs et crampes abdominales, nausée.	Acidité gastrique et diarrhée, vomissements, anorexie, pancréatite, hépatite.	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4).		
<b><i>Affections hépatobiliaires</i></b>	Élévation des ASAT, ALAT phosphatases alcalines.	Élévation de la bilirubine sérique.		Hépatite cholestatique, nécrose hépatique.	Insuffisance hépatique incluant des cas fatals (voir rubrique 4.4).
<b><i>Affections de la peau et du</i></b>	Éruption.	Réactions cutanées			

<b><i>tissus sous-cutané</i></b>		sévères, dermatite exfoliative, syndrome de Lyell et érythème multiforme (syndrome de Stevens-Johnson), photosensibilité (voir rubrique 4.4), prurit.			
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques*</i></b>		Arthrite, myalgie, arthralgie, tendinite, tendovaginite.	Dans certains cas, une inflammation du tendon d'Achille a été observée durant le traitement par des fluoroquinolones, dont la norfloxacine. Ceci peut mener à la déchirure du talon d'Achille (voir rubrique 4.4).	Rhabdomyolyse, révélation ou aggravation d'une myasthénie grave (voir rubrique 4.4).	
<b><i>Affections du rein et des voies urinaires</i></b>		Augmentation de l'urée sérique et de la créatinine sérique.			
<b><i>Affections des organes de reproduction et du sein</i></b>					

\* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies et des névralgies, fatigue, des symptômes psychiatriques (y compris les troubles du sommeil, l'anxiété, les crises de panique, la dépression et les idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration, et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

\*\* Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et

de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

La présence du colorant jaune orangé (E110) peut provoquer des réactions allergiques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Surdosage**

Aucune expérience concernant un surdosage par la norfloxacin n'est disponible à ce jour.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré; un contrôle par ECG doit être mis en place, car il existe un risque d'allongement de l'intervalle QT.

En cas de surdosage aigu récent, il faut conseiller au patient de boire des solutions contenant du calcium afin de convertir la norfloxacin en un complexe calcique, qui est très mal absorbé à partir du canal gastro-intestinal. Le patient doit être surveillé attentivement et doit suivre un traitement à la fois symptomatique et de soutien si nécessaire. Une consommation suffisante de liquide devra être maintenue.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

#### **Classification thérapeutique**

##### Classe pharmacothérapeutique

La norfloxacin est un antibiotique bactéricide qui appartient à la classe des fluoroquinolones.

##### Code ATC

J01 MA 06

##### Mécanisme d'action

La norfloxacin inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien par inhibition du topoisomérase de type II (gyrase) et du topoisomérase de type IV bactériens.

##### Relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

L'efficacité dépend principalement du rapport entre la C<sub>max</sub> (concentration sérique maximale) et la CMI (concentration minimale inhibitrice) du germe pathogène et du rapport entre l'ASC (aire sous la courbe) et la CMI du germe pathogène, respectivement.

##### Mécanisme(s) de résistance

La résistance à la norfloxacin peut provenir des mécanismes suivants:

- Modification des structures cibles: le principal mécanisme de résistance à la norfloxacine et aux autres fluoroquinolones consiste en des modifications du topoisomérase de type II et IV suite à une mutation.
- Les autres mécanismes de résistance provoquent une baisse de la concentration des fluoroquinolones au niveau du site d'action. Une pénétration réduite dans la cellule bactérienne en raison d'une diminution de la formation de porines ou une augmentation de l'efflux depuis la cellule via les pompes d'efflux en sont responsables.
- Une résistance transférable codée par des plasmides a été démontrée avec *Escherichia coli* et *Klebsiella spp.*

Il existe une résistance croisée partielle ou complète entre la norfloxacine et les autres fluoroquinolones.

#### Points de rupture

L'analyse de la norfloxacine s'effectue en utilisant la série de dilution habituelle. Les concentrations minimales inhibitrices suivantes ont été déterminées pour les micro-organismes sensibles et résistants:

Points de rupture déterminés par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Espèce	sensible	résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Points de rupture non liés à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

\* sur la base de la pharmacocinétique sérique principalement

#### Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour certaines espèces. Il est donc souhaitable de disposer de données sur la résistance locale, surtout pour assurer un traitement adéquat des infections sévères. Si la situation de résistance locale met en doute l'efficacité de la norfloxacine, il convient de recourir à l'avis thérapeutique d'un expert. Un diagnostic microbiologique avec confirmation du micro-organisme et de sa sensibilité à la norfloxacine doit être établi, particulièrement en cas d'infection sévère ou d'échec du traitement.

Prévalence de la résistance acquise sur la base de données des 5 dernières années issues d'études et de projets nationaux sur la surveillance de la résistance (dernière révision: décembre 2007)

<b>Espèces habituellement sensibles</b>
<b>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>
<b>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</b>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Espèces pour lesquelles la résistance acquise est susceptible de poser problème</b>
<b>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>§</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)
<b>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>&amp;</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Organismes intrinsèquement résistants</b>
<b>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méticilline)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Autres micro-organismes</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>°</sup> Au moment de la publication du tableau, aucune donnée actuelle n'était disponible. La sensibilité est supposée dans la littérature primaire, les travaux standard et les recommandations thérapeutiques.

<sup>§</sup> La plupart des isolats affichent une sensibilité intermédiaire naturelle.

<sup>&</sup> Le taux de résistance est < 10 % pour les isolats de patients souffrant de cystite non compliquée, et > 10 % pour les autres.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La norfloxacin est rapidement absorbée après administration orale. Chez les volontaires sains, au moins 30 à 40 % de la dose orale des formes pharmaceutiques disponibles actuellement sont absorbés.

### Distribution

Des concentrations sériques de 0,84 - 1,64 mg/L ont été atteintes après 1 - 1,5 heure après administration orale d'une dose de 400 mg. Le délai pour arriver à la concentration maximale (T<sub>max</sub>) a varié de 0,75 à 2,0 heures. La demi-vie sérique moyenne est de trois à quatre heures chez les volontaires sains et dépend de la dose.

Le volume de distribution apparent (V<sub>dβ</sub>) est d'environ 223 ± 97 l.

### Liaison aux protéines

La norfloxacin se lie à environ 13,8 % aux protéines plasmatiques à une concentration de 2,5 mg/l dans le sérum humain.

### Élimination

La norfloxacin est éliminée par métabolisation et par excrétion biliaire et rénale après absorption à partir du canal gastro-intestinal.

L'excrétion rénale se fait à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire, comme en témoignent les valeurs élevées de clairance rénale (environ 236 ± 56 ml/min) et l'inhibition de l'excrétion du probénécide. La clairance corporelle totale est de 506 ± 211 ml/min.

Après administration d'une dose unique et de doses répétées de 400 mg PO à des adultes volontaires ayant une fonction rénale normale, environ 25 à 40 % de la dose ont été retrouvés dans les urines.

Chez les sujets âgés en bonne santé (âgés de 65 à 75 ans, avec une fonction rénale normale pour leur âge), la norfloxacine est éliminée plus lentement en raison d'une diminution physiologique de la fonction rénale dans ce groupe d'âge. L'absorption du médicament s'avère non modifiée. La demi-vie d'élimination chez les patients gériatriques était de 2,7-3,5 heures après administration d'une dose de 400 mg/jour et de 5,3-5,4 heures après une prise biquotidienne de 400 mg.

La norfloxacine se retrouve inchangée dans les urines et sous la forme de six métabolites actifs dont l'efficacité antibactérienne est inférieure à celle du composé mère. Plus de 70 % du médicament excrété se retrouvent sous forme non métabolisée.

L'activité antibactérienne de la norfloxacine n'est pas influencée par les changements du pH urinaire.

### **Pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux**

Après une dose unique de 400 mg, la disponibilité de la norfloxacine chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min x 1,73m<sup>2</sup> est semblable à celle des volontaires sains. L'élimination rénale de la norfloxacine diminue de manière significative chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>. La demi-vie d'élimination moyenne de la norfloxacine était de respectivement 4,4, 6,6 et 7,6 heures chez les adultes ayant une clairance de la créatinine de 30-80, 10-29, et inférieure à 10 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>. Les concentrations sériques maximales de norfloxacine s'avèrent non modifiées en cas d'insuffisance rénale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Comme pour d'autres quinolones, la norfloxacine a provoqué une arthropathie chez des animaux encore en croissance. La norfloxacine a provoqué des lésions et, dans certains cas, une érosion du cartilage dans les articulations porteuses. Aucune arthropathie n'a été observée chez les singes qui ont reçu de la norfloxacine à des doses inférieures à 500 mg/kg de poids corporel/jour (C<sub>max</sub> 15,6 mg/l). De même, aucune altération de ce type n'a été observée chez les animaux dont la croissance était terminée.

Une embryotoxicité a été observée chez les souris et les rats, mais chez les lapins et les singes, des doses élevées de norfloxacine ont causé une augmentation de l'embryolétalité. Les études sur la fertilité et la toxicité péri- et postnatale n'ont mis en évidence aucun effet néfaste. La norfloxacine peut être détectée dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon ombilical.

Sur la base des résultats de tests sur l'animal, des dommages au niveau du cartilage des articulations ne peuvent pas être totalement exclus chez l'organisme en phase de croissance. Les études sur l'animal n'ont pas démontré de tératogénicité.

### **Potentiel cataractogène**

Des études de toxicité en administration répétée sur des animaux pigmentés (chiens) auraient dû permettre d'estimer le potentiel cataractogène. Aucune étude expérimentale adéquate n'a été effectuée.

### **Cancérogénicité**

Les études de cancérogénicité sur les rats et les souris n'ont pas fourni de preuves suggérant une cancérogénicité due à la norfloxacine.

### **Génotoxicité et potentiel tumorigène**

La norfloxacine peut se révéler génotoxique en raison de l'inhibition des topoisomérases dans les cellules des mammifères qu'elle induit. Cet effet a une valeur limitante qui n'a pas été dépassée lors de

l'utilisation thérapeutique. Des études à long terme chez le rat et la souris n'ont révélé aucune tumorigénicité.

Aucune donnée n'est disponible concernant la photomutagénicité ou la photocarcinogénicité de la norfloxacine. Des données comparatives sur d'autres fluoroquinolones suggèrent un faible potentiel photomutagène/photocarcinogène de la norfloxacine *in vitro* et dans des études sur l'animal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### **Noyau du comprimé:**

Povidone  
Glycolate d'amidon sodique  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium  
Eau purifiée

#### **Pelliculage:**

Hypromellose  
Talc  
Propylène glycol  
Colorant jaune orangé (E110)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en aluminium PVC/PVDC  
Emballages de 6, 10, 14, 16, 20, 28, 30, 50, 56 et 100 comprimés pelliculés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Résumé des caractéristiques du produit

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE215677

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 23/06/2003  
Date de dernier renouvellement: 14/07/2011

**10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 02/2025  
Date de mise à jour du texte: 11/2024