ANSM - Mis à jour le : 25/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NORFLOXACINE EG 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Norfloxacine..... 400 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : Ce médicament contient 0,50 mg de jaune orangé S (E 110) par comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NORFLOXACINE EG 400 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la norfloxacine avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte

- cystites aiguës non compliquées. Dans les cystites aiguës non compliquées, la norfloxacine doit être utilisée uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.
- cystites aiguës compliquées.
- urétrites et cervicites gonococciques dues à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible.
- prostatites d'origine bactérienne.
- pyélonéphrites aiguës non compliquées.
- infections gastro-intestinales.

Au cours du traitement d'infections à Pseudomonas aeruginosa et à Staphylococcus aureus, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- cystites aiguës non compliquées: 800 mg par jour en deux prises pendant 3 jours ;

- autres infections urinaires, urétrites et cervicites gonococciques : 800 mg par jour; la durée du traitement sera adaptée en fonction de la pathologie.

- selon les recommandations thérapeutiques, l'utilisation de la norfloxacine au niveau de la sphère gastro-intestinale doit être uniquement réservée à la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose : 400 mg par jour en une prise. La durée de l'antibioprophylaxie sera adaptée au cas par cas.

En cas d'insuffisance rénale: la posologie préconisée peut être maintenue tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min.

Au-dessous de ce seuil, les conditions d'emploi et la posologie n'ont pas été établies.

Mode d'administration

La norfloxacine doit être prise avec un grand verre d'eau. Elle ne doit pas être prise avec du lait ou avec un produit laitier.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active, à un produit de la famille des quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;

- enfants jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent: des arthropathies, pouvant être sévères, touchant électivement les grosses articulations ont été observées avec certaines fluoroquinolones ;

- l'administration de ce médicament contre-indique l'allaitement.

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).

Photosensibilité

Eviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultra-violets pendant le traitement, en raison du risque de photosensibilisation.

Tendinite et rupture de tendon

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.

Myasthénie grave

Les quinolones peuvent aggraver les signes d'une myasthénie et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

La norfloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

Résistance

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les Pseudomonas.

De façon générale, cette fluoroquinolone présente des limites au plan pharmacocinétique et pharmacodynamique qui peuvent d'autant plus favoriser l'émergence de résistance.

Affections cardiaques

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, y compris la norfloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'augmentation de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital,
- une utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie),
- une maladie cardiaque (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui prolongent l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par des fluoroquinolones, y compris la norfloxacine, dans ces populations (voir rubriques 4.2, 4.5, 4.8 et 4.9).

Anévrisme aortique et dissection aortique, 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 de la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. 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 d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde 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 œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Patients prédisposés aux convulsions

La norfloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

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).

Carence en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase)

On a rarement rapporté des réactions hémolytiques chez des patients ayant une diminution d'activité latente ou réelle en glucose-6-phosphodéshydrogénase et traités par des antibactériens de la famille des quinolones, y compris la norfloxacine (voir rubrique 4.8).

Troubles de la vision

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.

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.

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.

Excipients

Ce médicament contient un colorant azoïque, le jaune orangé S (E 110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sels de fer (voie orale)

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre les sels de fer à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures, si possible).

Topiques gastro-intestinaux: sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium, de calcium

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre ces médicaments à distance de la norfloxacine (plus de 4 heures si possible).

Sels de zinc (voie orale, décrit pour des quantités de sels de zinc >30 mg /jour)

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre les sels de zinc à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures si possible).

Didanosine (DDI)

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé ou la poudre de DDI).

Prendre la didanosine à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures si possible).

Théophylline (base et sels) et aminophylline

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la norfloxacine et après son arrêt.

Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre le sucralfate à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

Caféine

Augmentation des concentrations de caféine dans l'organisme (diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la norfloxacine pendant la grossesse.

En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté.

Allaitement

L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire

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

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

Troubles digestifs:

Brûlures rétro-sternales, douleurs et crampes abdominales, nausées, diarrhée, anorexie, colite pseudo-membraneuse, pancréatite (rare).

Manifestations cutanées:

Rash, prurit, photosensibilisation, purpura vasculaire, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, exceptionnellement syndrome de Lyell.

Atteintes de l'appareil locomoteur:

Douleurs musculaires et/ou articulaires; rares tendinites touchant entre autres le tendon d'Achille, qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales; exceptionnellement ruptures tendineuses (voir rubriques 4.3, 4.4), élévation de la créatine phosphokinase (CPK).

Troubles neurologiques*:

Convulsions (voir rubrique 4.4), céphalées, vertiges, troubles du sommeil, acouphènes, épiphora, paresthésies, tremblements, myoclonies, polyneuropathie, aggravation de myasthénie (voir rubrique 4.4).

Troubles psychiques*:

Réactions psychotiques dont des hallucinations, troubles de l'humeur (dépression, euphorie), syndromes confusionnels, anxiété, nervosité, irritabilité.

Manifestations d'hypersensibilité:

Urticaire, dyspnée, exceptionnellement œdème de Quincke et choc de type anaphylactique.

Troubles cardiovasculaires:**

Très rarement allongement de l'intervalle QT.

Manifestations hématologiques:

Anémie hémolytique en particulier chez les patients porteurs d'une insuffisance en glucose-6-phosphodéshydrogénase, thrombopénie, rarement leucopénie, neutropénie, hyperéosinophilie.

Atteintes rénales:

Rarement élévations de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique: exceptionnellement néphropathie dont néphropathies interstitielle et glomérulaire (avec syndrome néphrotique).

Atteintes hépatiques:

Elévation des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines, hépatite avec éventuellement ictère.

Manifestations génito-urinaires:

Candidose vaginale.

* 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 névralgies, fatigue, troubles psychiatriques (incluant troubles du sommeil, anxiété, attaques de panique, dépression et idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration, 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).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, Code ATC: J01MA06.

La norfloxacine est un agent antibactérien de la famille des quinolones.

La norfloxacine inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique bactérien. Elle est bactéricide.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes.

S ? 1 mg/l et R > 2 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous:

Catégories	Fréquence de résistance acquise en Europe
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Staphylococcus méti-S	0 - 16 %
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter baumannii	50 - 88 %
Citrobacter freundii	0 - 36 %
Citrobacter koseri	0 - 12 %
Enterobacter aerogenes	0 - 65 %

Enterobacter cloacae	0 - 27 %
Escherichia coli	0 - 15 %
Klebsiella oxytoca	0 - 13 %
Klebsiella pneumoniae	0 - 15 %
Morganella morganii	0 - 15 %
Neisseria gonorrhoeae	
Proteus mirabilis	0 - 17 %
Proteus vulgaris	
Providencia rettgeri	
Providencia stuartii	0 - 71 %
Pseudomonas aeruginosa	0 - 45 %
Serratia marcescens	0 - 30 %
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Enterococcus	
Staphylococcus méti-R *	
Anaérobies	
Bactéries anaérobies à Gram positif sauf quelques souches de *Clostridium perfringens*	
Toutes les bactéries anaérobies à Gram négatif	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

La résistance à la norfloxacine due à des mutations spontanées est de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} cellules.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La norfloxacine est rapidement absorbée après administration orale. L'absorption est de 35 à 40 %.

Distribution

Le pic de concentration sérique est de 1,50 microg/ml pour une dose de 400 mg environ une heure après l'absorption orale.

Le pic sérique est légèrement plus bas quand le produit est administré au cours d'un repas.

La moyenne des demi-vies est d'environ 3 à 4 heures.

Après une administration orale, la norfloxacine est retrouvée dans:

- la zone corticale du rein ;
- la bile ;
- le liquide prostatique ;
- le sérum du cordon ombilical ;
- le liquide amniotique.

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 15 %.

Biotransformation

On a identifié 6 métabolites de la norfloxacine. Ils possèdent, à un faible degré, une activité antimicrobienne similaire à celle de la norfloxacine.

Excrétion

Urines: 35 à 40 %.

La norfloxacine est partiellement métabolisée et excrétée par voie biliaire et urinaire: 70 % sous forme libre et 30 % sous forme de métabolites. L'excrétion rénale est due à une filtration glomérulaire et à une sécrétion tubulaire, ce qui est attesté par l'importance de la clairance rénale (approximativement 275 ml/min. à 320 ml/min.). Après une prise unique de 400 mg, les concentrations urinaires atteignent une valeur moyenne de 200 microg/ml chez les volontaires sains et restent supérieures à 30 microg/ml pendant au moins 12 heures. L'activité bactéricide de la norfloxacine n'est pas affectée par le pH de l'urine.

Fèces: 60 à 65 %.

Après prise orale d'une dose unique de 400 mg de norfloxacine, une activité antibactérienne moyenne, équivalente à 278, 773 et 82 microg de norfloxacine par gramme de fèces est obtenue respectivement à la $12^{ème}$, $24^{ème}$ et $48^{ème}$ heure.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau: povidone K25, carboxyméthylamidon sodique de type A, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Pelliculage: hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), propylèneglycol (E1520), jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS
CENTRAL PARK
9-15 RUE MAURICE MALLET
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 361 254 8 3 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.