

## Composition

1 comprimé enrobé contient: Norfloxacine 400 mg

## Propriétés

La norfloxacine est un dérivé de l'acide fluoroquinolone carboxylique et appartient donc au groupe des nouveaux antibiotiques de la gyrase double d'un large spectre d'action antibactérien. Le mode d'action de la substance repose sur l'inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne, enzyme indispensable à la transcription et à la réplication de l'ADN bactérien. Par ce mécanisme, la norfloxacine exerce une action bactéricide sur un grand nombre de germes aérobie à Gram positif et à Gram négatif.

### La norfloxacine est active in vitro sur les germes suivants:

**Enterobacteriaceae:** Citrobacter spp., Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Edwardsiella tarda, Enterobacter spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Hafnia spp., Klebsiella spp., Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus spp. (indole positif), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Serratia spp., Serratia marcescens.

### Pseudomonaceae:

Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas fluorescens.

### Autres:

Alcaligenes spp., Flavobacterium spp.

### Couques à Gram positif:

Enterococcus, Staphylococcus spp., Staphylococcus (coagulase-négative), Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, streptococcus des groupes B, D et G, Streptococcus viridans.

Les bactéries suivantes, rencontrées dans les gastro-entérites aiguës, sont également très sensibles à la norfloxacine: Aeromonas hydrophila, Campylobacter fetus subsp. jejuni, E. coli producteurs d'entérotoxine, Plesiomonas shigelloides, Salmonella spp., Salmonella typhi, Shigella spp., Vibrio parahaemolyticus, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica.

La norfloxacine exerce également une bonne activité sur Bacillus cereus, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum et Haemophilus influenzae.

Espèces résistantes à la norfloxacine: la majorité des germes anaérobies tels que Actinomyces spp., Fusobacterium spp., Bacteroides spp. et Clostridium spp., hormis Clostridium perfringens.

En général, il existe une résistance croisée entre la norfloxacine et d'autres inhibiteurs plus récents de la gyrase (péfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, énoxacin). Les germes résistants aux inhibiteurs de la gyrase de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique et cinoxacin) sont en général sensibles à la norfloxacine. Les germes résistants à la norfloxacine échappent par contre aussi aux inhibiteurs de la gyrase de première génération. Il n'y a pas de résistance croisée, en général, entre la norfloxacine et les substances antimicrobiennes possédant une autre structure chimique.

## Sort du médicament

La norfloxacine est rapidement absorbée après administration orale. Le pic de concentration sérique est de 1,5 mg/l pour une dose de 400 mg environ une heure après l'absorption orale. La demi-vie sérique (d'élimination est de l'ordre de 3 à 4 heures. La diffusion tissulaire est bonne. Les concentrations de norfloxacine retrouvées dans les amygdales, le tissu vaginal, le col utérin, la trompe, les ovaires, la zone corticale du rein et dans la paroi de la vésicule biliaire sont seulement peu inférieures à celles du sérum. Les taux mesurés dans le bile, dans le tissu hépatique et dans la zone médullaire du rein sont supérieurs à ceux du sérum. Les concentrations de norfloxacine sont particulièrement élevées dans les urines. Les concentrations urinaires obtenues chez le sujet sain après une dose unique de 400 mg atteignent 200 mg/l et plus et restent supérieures à 30 mg/l pendant au moins 12 heures.

Une faible partie de la norfloxacine (10% environ) est métabolisée dans le foie et excrétée par voie biliaire. La voie d'élimination essentielle de la substance est rénale.

Dans le cas d'une clairance de créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> l'élimination de la norfloxacine est semblable à celle de sujets à reins intacts. Pour des clairances inférieures à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle, la capacité d'élimination rénale est nettement réduite et la demi-vie égale à 8 heures environ. Chez des sujets volontaires âgés de 65 à 75 ans à fonction rénale normale, correspondant à leur âge, la norfloxacine est éliminée un peu plus lentement en raison de la fonction rénale légèrement réduite à cet âge. Mais la résorption de la norfloxacine ne semble pas influencée. La demi-vie d'élimination sérique effective de la norfloxacine est de 4 heures chez ces sujets âgés.

## Indications

En raison de sa puissante activité et de son large spectre d'action, Urobacid doit être réservé à des indications précises et ne doit pas s'employer dans le traitement d'infections banales. La préparation est indiquée dans les infections bactériennes suivantes, à condition que celles-ci soient provoquées par des germes sensibles à la norfloxacine:

- Infections aiguës ou chroniques, simples et compliquées, des voies urinaires, y compris cystite, pyélite, pyéloécystite, pyélonéphrite, prostatite chronique, épithéliumite et infections des voies urinaires liées à des interventions urologiques, vessie neurogène ou néphrolithose.
- Gastro-entérite aiguë bactérienne (par ex. diarrhée du voyageur).
- Infections gonococciques dues à des souches de Neisseria gonorrhoeae productrices et non productrices de pénicilline.
- Fièvre typhoïde

Des études ont montré que l'emploi de la norfloxacine est aussi justifié dans le traitement préventif de certaines infections:

- Prévention d'une septicémie chez les malades à neutropénie prononcée (par ex. malades leucémiques après greffe médullaire, sous chimiothérapie). La norfloxacine inhibe la flore intestinale endogène qui peut souvent être à l'origine d'une septicémie chez ces malades.
- Prévention d'une gastro-entérite bactérienne (par ex. diarrhée du voyageur).

## Mode d'emploi

Prendre les comprimés avec une quantité suffisante de liquide. Ils doivent être ingérés 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

## Posologie

La posologie est fonction de la sévérité de l'infection et de la sensibilité du germe, de l'âge, du poids corporel et de l'état du malade. Sous prescription contraire, la posologie suivante est préconisée:

Dans les infections des voies urinaires et les gastro-entérites bactériennes aiguës administrer 400 mg 2 fois par jour. La durée du traitement est de 3 à 10 jours, en fonction de l'évolution clinique, mais peut atteindre, selon les résultats de l'analyse bactériologique, jusqu'à 12 semaines dans les infections chroniques récurrentes des voies urinaires.

Une dose unique de 800 mg est recommandée dans les infections aiguës à gonococcus.

La posologie préconisée dans le traitement des infections à Salmonella typhi est de 400 mg 3 fois par jour pendant 14 jours.

La posologie usuelle des gastro-entérites bactériennes aiguës est de 400 mg d'Urobacid 2 fois par jour pendant 5 jours.

Dans le traitement préventif de la gastro-entérite bactérienne (diarrhée du voyageur) administrer 400 mg une fois par jour, le traitement devant commencer un jour avant l'arrivée dans une région endémique et être poursuivi pendant 2 jours après le départ de cette région.

La posologie préconisée dans le traitement préventif de la septicémie est de 400 mg 3 fois par jour jusqu'à la disposition de la neutropénie.

## **Posologies spéciales**

### **Posologie devant une insuffisance rénale**

Les études englobent des malades à clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ne nécessitant pas de traitement par hémodialyse, ont montré une demi-vie plasmatique de 8 heures environ. Les études cliniques n'ont pas révélé de différence entre la demi-vie de l'Urobad chez des malades à clairance de créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et la demi-vie de malades à clairance de créatinine de 10 à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

On recommande donc pour ces malades un comprimé enrobé à 400 mg par jour. A cette posologie, la concentration de norfloxacine dans les tissus ou les liquides organiques importants dépasse la C.M.I. de la majorité des agents pathogènes sensibles au principe actif.

Nous ne disposons pas de données suffisantes concernant le traitement des malades dont la clairance de créatinine est inférieure à 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'expérience acquise dans le traitement de la gonorrhée est insuffisante pour recommander une posologie chez des malades dont la clairance de créatinine est inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nous ne disposons pas de données concernant des malades présentant une faiblesse hyponatré et une clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Posologie pédonale chez des malades âgés**

Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire chez les malades âgés à fonction rénale normale.

## **Contre-indications**

Ne pas employer la préparation

- devant une hypersensibilité à la norfloxacine ou à d'autres quinolones
- au cours de la grossesse et de la période d'allaitement
- chez les enfants et les adolescents en phase de croissance.

Les quinolones peuvent provoquer une stimulation du S.N.C. se traduisant par un tremor, des agitations, une confusion et des convulsions. L'effet de l'Urobad sur les fonctions cérébrales ou sur l'activité électrique des fonctions cérébrales n'a pas encore été établi. Donc, la prescription de norfloxacine à des malades atteints de lésions connues ou présumées du S.N.C. (par ex. épilepsie ou autres maladies prédisposant à des crises convulsives) ne doit se faire qu'après avoir évalué soigneusement le rapport bénéfice / risques.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés dans les études cliniques sont de nature gastro-intestinale, suivis de manifestations neuropsychiatriques et cutanées.

### **Appareil digestif**

Nausées, brûlures rétro-stomacales, douleurs et crampes abdominales, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche, constipation, goût amer, flatulences, douleurs hypogastriques, dyspepsie et diarrhées.

L'apparition de diarrhées graves et persistantes pendant et après le traitement doit faire évoquer une colite pseudomembraneuse.

### **Manifestations neuropsychiatriques**

Céphalées, vertiges, troubles du sommeil, dépression, anxiété, nervosité, irritabilité, euphorie, désorientation, hallucinations, acouphènes et épilepsie.

## **Manifestations cutanées**

Exanthèmes, photosensibilisation, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, érythème polymorphe et prurit.

## **Réactions d'hypersensibilité**

Réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, urticaire, arthrite, myalgie, arthralgie, vasculite, néphrite interstielle.

## **Foie**

Élévation de l'ALAT, ASAT, des phosphatases alcalines et des LDH.

## **Sang**

Leucopénie, éosinophilie, neutropénie, thrombocytopénie et abaissement de l'hématocrite.

## **Rein**

On ignore s'il existe un rapport causal entre l'administration de norfloxacine et l'élévation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, observées dans des cas isolés.

## **Autres effets indésirables**

On a rapporté de rares cas d'asthénie, d'arthralgie et de myalgie, de raideur articulaire, d'épiphorisme articulaire et de tendinite.

Le groupe des fluoroquinolones est mis en rapport avec l'apparition extrêmement rare de ruptures du tendon d'Achille. On ne peut donc exclure entièrement un rapport avec la norfloxacine l'apparition de tendinopathies et de ruptures tendineuses.

## **Interactions**

Comme d'autres antibiotiques à structure organique acide, la nitrofurantoina et la norfloxacine montrent in vitro un effet antagoniste. L'administration concomitante de norfloxacine augmente les taux sériques de théophylline.

Les études conduites chez le sujet sain ont montré que ce phénomène varie fortement d'un individu à l'autre. L'administration concomitante de norfloxacine et de théophylline à des malades a révélé dans des cas individuels des effets secondaires liés à la théophylline. Dans le cas d'une administration concomitante de théophylline et de norfloxacine, il y a donc lieu de surveiller les taux sériques de théophylline et d'adapter éventuellement sa posologie.

Quelques rares observations d'une augmentation des taux sériques de cidoquinone ont été signalées après une administration concomitante de norfloxacine et de fortes doses de cidoquinone. Les études conduites consécutivement n'ont pas pu confirmer ces rapports. Dans le cas d'une application concomitante de ces médicaments, il convient cependant, pour assurer la sécurité médicamenteuse, de procéder à un monitoring exact de la cidoquinone et de procéder éventuellement à une adaptation correspondante des doses.

Les quinolones, y compris Urobad, peuvent potentialiser l'effet des anticoagulants oraux du type warfarine et de ses dérivés.

Un contrôle strict du temps de prothrombine ou d'autres tests de coagulation adéquats sont donc conseillés lors de la coadministration de ces produits et d'Urobad.

Les polyvitamines, les médicaments contenant du fer ou du zinc, les entérosorbants

ou la sucralfate peuvent interférer avec l'absorption d'Urobad, ce qui peut conduire à une réduction des concentrations sériques et initiales d'Urobad. Il convient donc d'éviter l'utilisation concomitante de ces substances et d'administrer Urobad à distance, par exemple à 2 heures d'intervalle ou moins.

Une interférence avec le métabolisme de la caféine a été montrée avec certaines quinolones, dont l'Urobad. Cela peut entraîner une réduction de l'élimination de la caféine ainsi qu'une prolongation de sa demi-vie plasmatique.

## **Mise en garde et précautions d'emploi**

Exclure une grossesse avant l'administration de la préparation. En raison des éventuels effets indésirables de la norfloxacine sur le système nerveux central, la capacité de réaction peut être modifiée au point de compromettre la participation active à la circulation routière ou la conduite de machines, surtout dans le cas d'une prise simultanée d'alcool. Les malades doivent être informés que la norfloxacine peut provoquer des manifestations cutanées et qu'ils doivent éviter une exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets (solarium).

L'apparition de diarrhées graves et persistantes pendant ou après le traitement doit faire évoquer une très rare colite pseudomembraneuse. Dans le cas d'une colite, arrêter immédiatement la préparation et mettre en route un traitement adéquat (par ex. 4 fois 250 mg de vancomycine par voie orale). Comme pour tous les antibiotiques, un traitement prolongé doit faire surveiller l'apparition de germes résistants (bactéries, champignons: Candida!). Dans le cas d'un traitement ou long cours, il est conseillé de procéder aussi à un monitoring de la fonction rénale et de la formule sanguine.

## **Surdosage**

Les informations spécifiques sur un surdosage chez l'homme sont limitées. La pharmacocinétique permet de déduire que dans le cas d'un surdosage aigu, un lavage de l'estomac (vomissement provoqué ou lavage gastrique) peut réduire l'absorption de la norfloxacine. Assurer l'apport d'une quantité suffisante de liquide qui favorise aussi l'élimination rénale de la substance.

## **Stabilité**

Correctement conservés, les comprimés enrobés d'Urobad restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le conditionnement.

## **Conservation**

Audessous de 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **Présentations**

Conditionnements individuels de 10, 14 et 20 comprimés enrobés, conditionnements hôpital.

**«Ne pas laisser les médicaments à la portée des enfants»**