

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NORFLOZOLE, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un comprimé pelliculé.

Norfloxacine 400 mg
Métronidazole..... 500 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimé pelliculé, boîte de 10 comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NORFLOZOLE est indiqué dans les infections mixtes à germes aérobies et anaérobies.

Chez l'adulte

- cystites aiguës simples non compliquées de la femme, non ménopausée,
 - urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles. La norfloxacine doit être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la norfloxacine peut être exclue ;
 - après avoir évalué le rapport bénéfice-risque d'un traitement par norfloxacine et lorsqu'aucune autre fluoroquinolone ne peut être utilisée :
 - o autres infections urinaires basses, y compris dans les localisations prostatiques, dues aux bactéries sensibles,
 - o pyélonéphrites aiguës simples dues aux bactéries sensibles,
- 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.
- traitement des infections dues à des micro-organismes sensibles au métronidazole (péritonite, abcès cérébral, ostéomyélite, fièvre puerpérale, abcès pelvien, infections de plaies chirurgicales) ;
 - prévention des infections postopératoires dues à des bactéries anaérobies ;
 - trichomonase urogénitale ;
 - vaginose bactérienne ;
 - amibiase ;
 - lambliaze ;
 - infections parodontales aiguës, notamment gingivite ulcéralive aiguë ;

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

· infection à *Helicobacter pylori* associée à un ulcère gastroduodéal, en association avec d'autres médicaments recommandés.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Selon la prescription du médecin.

Population pédiatrique

NORFLOZOLE, il existe la forme suspension buvable.

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être pris avec du lait ou un produit laitier.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

· chez les enfants ou adolescents en période de croissance (en raison du risque d'arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations),

· chez les patients ayant une hypersensibilité à la norfloxacine ou le métronidazole, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament,

· chez les patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones,

· en cas d'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections urinaires

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Infections de l'appareil génital

Les urétrites et cervicites gonococciques peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

La norfloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la norfloxacine peut être exclue.

Photosensibilité

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

La norfloxaciné peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par norfloxaciné doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultra-violetés pendant le traitement par norfloxaciné.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la norfloxaciné doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculo-squelettique

Les tendinites, exceptionnellement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Ces tendinopathies, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par NORFLOZOLE, comprimé pelliculé. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou ceux exerçant une activité sportive intense.

L'apparition de signes de tendinite demande un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes, et un avis en milieu spécialisé.

Système nerveux central

La norfloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions.

Myasthénie

Les quinolones peuvent aggraver les signes d'une myasthénie et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital. La norfloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie.

Troubles cardiaques

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

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- des manifestations cardiaques (telles qu'une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde ou une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes sont plus sensibles aux médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la norfloxaciné, dans ces populations.

Infections secondaires

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de norfloxaciné, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

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*.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec la norfloxacine administrés par voie orale. Sa prescription doit donc être de principe écartée, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est fortement recommandé.

En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuellement devra être dépistée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme avec d'autres fluoroquinolones, la norfloxacine doit être utilisée avec prudence chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Fer

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine. Prendre les sels de fer à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures, si possible).

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance de la norfloxacine (plus de deux heures si possible).

+ Zinc

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine. Prendre les sels de zinc à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures si possible).

+ Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K 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 plasmatiques de caféine (par diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Mycophénolate mofétil

Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 norfloxacin 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

En raison notamment du risque de vertiges survenant lors de l'administration de norfloxacin, les patients doivent donc connaître leur réaction à cet antibiotique avant de conduire, d'utiliser une machine ou de s'engager dans des activités exigeant vigilance et coordination.

4.8. Effets indésirables

Troubles digestifs :

Brûlures rétro-sternales, douleurs et crampes abdominales, nausées, diarrhée, 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 (élévation de la créatine phosphokinase (CPK).

Troubles neurologiques :

Convulsions céphalées, vertiges, troubles du sommeil, acouphènes, épiphora, paresthésies, tremblements, myoclonies, polyneuropathie, aggravation de myasthénie.

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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Troubles cardiovasculaires :

Fréquence indéterminée : arythmie ventriculaire, torsades de pointes (événement observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé par l'ECG.

Manifestations hématologiques :

Anémie hémolytique en particulier chez les patients porteurs d'un déficit 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 :

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

Manifestations génito-urinaires :

Candidose vaginale.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Un suivi électrocardiographique (ECG) doit être effectué en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone, **Code ATC : J01MA06.**

La norfloxacin est un antibiotique de la famille des quinolones appartenant au groupe des fluoroquinolones.

Mode d'action

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

Rapport pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD)

Le critère prédictif de l'activité de la norfloxacin n'a pas été défini sur la base des données disponibles.

Résistance

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

Concentrations critiques

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour la norfloxacine (2013.02.11,v.3.1)		
Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 0.5	> 1
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0.5	> 1

* les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

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. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la norfloxacine.

Classes
<u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u>
<u>Aérobies à Gram négatif</u>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u>
(RESISTANCE ACQUISE ≥ 10 %)
<u>Aérobies à Gram positif</u>
<i>Staphylococcus méticilline - sensible</i>
<i>Staphylococcus méticilline - résistant</i> ⁽⁺⁾ ⁽¹⁾
<u>Aérobies à Gram négatif</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> ⁽⁺⁾
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter Koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i> ⁽⁺⁾
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i> ⁽⁺⁾
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^(§)
<i>Serratia marcescens</i>
<u>ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u>
<u>Aérobies à Gram positif</u>
<i>Enterococcus spp.</i>
<u>Anaérobies</u>
Bactéries anaérobies

⁽⁺⁾ Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE
^(§) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise
⁽¹⁾ La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

Classe pharmacothérapeutique : antiprotozoaires, dérivés du nitro-imidazole, code ATC : P01AB01

Le métronidazole est un dérivé du nitro-imidazole disposant d'une activité antiprotozoaire et antimicrobienne conférée par l'ajout d'un groupement nitré en position 5.

Mécanisme d'action

Le métronidazole en lui-même est inefficace. Il s'agit d'une molécule stable capable de pénétrer dans des micro-organismes.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Dans des conditions anaérobies, des radicaux nitroso agissant sur l'ADN sont formés à partir du métronidazole par la pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase microbienne, avec oxydation de la ferrédoxine et de la flavodoxine. Les radicaux nitroso forment des adduits avec les paires de base de l'ADN, menant ainsi à la cassure de la molécule d'ADN et à la mort cellulaire.

Relation PK/PD

L'action du métronidazole dépend de la concentration. L'efficacité du métronidazole dépend principalement du quotient de la concentration sérique maximale ($C_{\max}$) et de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le micro-organisme concerné.

Concentrations critiques

Pour les tests du métronidazole, les séries de dilution habituelles sont utilisées. Les concentrations minimales inhibitrices suivantes ont été établies pour distinguer les micro-organismes sensibles des micro-organismes résistants.

Les concentrations critiques de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, version 8.1, mai 2018*) séparant les organismes sensibles (S) des organismes résistants (R) sont les suivantes :

Organisme	Sensible	Résistant
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Autres organismes anaérobies Gram positif	≤ 4 mg	> 4 mg/l
Organismes anaérobies Gram négatif	≤ 4 mg	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ¹	≤ 8 mg	> 8 mg/l

¹ Les concentrations critiques sont basées sur les seuils épidémiologiques (ECOFF), qui distinguent les isolats de type sauvage des isolats à sensibilité réduite.

Liste des organismes sensibles et des organismes résistants.

Espèces généralement sensibles
Anaérobies
<i>Clostridium difficile</i> [°]
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. [°]
<i>Bacteroides fragilis</i>
Autres micro-organismes
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut représenter un problème
Organismes aérobies Gram négatif
<i>Helicobacter pylori</i>
Organismes fondamentalement résistants

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Tous les organismes aérobies stricts
Micro-organismes Gram positif
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Micro-organismes Gram négatif
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

° Au moment de la publication de ces tableaux, aucune donnée actualisée n'était disponible. Dans la littérature spécialisée, les livres de référence classiques et les recommandations thérapeutiques, la sensibilité des souches respectives est admise.

△ À utiliser uniquement chez les patients présentant une allergie à la pénicilline.

Mécanismes de résistance au métronidazole

Les mécanismes de résistance au métronidazole ne sont encore que partiellement compris. Les souches de *Bacteroides* résistantes au métronidazole possèdent des gènes codant des nitro-imidazoles réductases, qui convertissent les nitro-imidazoles en amino-imidazoles. Par conséquent, la formation des radicaux nitroso possédant un effet antibactérien efficace est inhibée.

Il existe une résistance croisée totale entre le métronidazole et les autres dérivés du nitro-imidazole (tinidazole, ornidazole, nimorazole). La prévalence de la résistance acquise de chaque espèce peut varier en fonction de la région géographique et du temps. Des informations locales spécifiques concernant la résistance doivent donc être disponibles, en particulier pour définir le traitement adéquat des infections sévères. En cas de doute sur l'efficacité du métronidazole en raison d'une résistance locale, les conseils d'un expert doivent être sollicités. Un diagnostic microbiologique comprenant la détermination des espèces de micro-organismes et leur sensibilité au métronidazole est nécessaire, en particulier en cas d'infections sévères ou d'échec du traitement.

Pour le traitement des bactéries anaérobies des genres *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* et *Eubacterium*, des cocci anaérobies, de *Gardnerella vaginalis* et des protozoaires *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* et *Balantidium*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Norfloxacine

Absorption

La norfloxacine est rapidement absorbée après administration orale. L'absorption est de 35 à 40 %. L'ingestion de produits laitiers (par ex. lait, yaourt) administrés en même temps que la norfloxacine doit être évitée car l'absorption de la norfloxacine pourrait être réduite.

Distribution

Le pic de concentration sérique est de 1,50 microgrammes/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.

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 microgrammes/ml chez les volontaires sains et restent supérieures à 30 microgrammes/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 µg de norfloxacine par gramme de fèces est obtenue respectivement à la 12^{ème}, 24^{ème} et 48^{ème} heure.

Métronidazole

Absorption

Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé (au moins 80 % en moins d'une heure). Les pics sériques obtenus après une administration orale sont similaires à ceux obtenus après une administration intraveineuse à des doses équivalentes.

La biodisponibilité orale est de 100 %. Elle n'est pas altérée de manière significative par l'ingestion simultanée d'aliments.

Distribution

- Environ 1 heure après la prise d'une dose unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est en moyenne de 10 microgrammes/ml.

- La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.

- La liaison aux protéines sanguines est faible (moins de 20 %).

- Le volume de distribution apparent est important (environ 40 l, soit 0,65 l/kg).

- La diffusion est rapide et importante, avec des concentrations proches des taux sériques dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal et les sécrétions vaginales.

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux métabolites principaux sont formés :

- le métabolite « alcool » (le principal métabolite), qui dispose d'une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies équivalant à environ 30 % de celle du métronidazole et dont la demi-vie d'élimination est de près de 11 heures ;

- le métabolite « acide », produit en faible quantité, qui dispose d'une activité bactéricide équivalant à environ 5 % de celle du métronidazole.

Élimination

Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. L'élimination est principalement urinaire puisque le métronidazole et ses métabolites oxydés éliminés dans les urines représentent environ 35 à 65 % de la dose administrée.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, amidon de maïs, polyvinylpyrrolidone, eau purifiée, dioxyde de silicium colloïdal, talc purifié, stéarate de magnésium, AF coat non aqueux extra blanc, laque jaune de quinoléine, alcool isopropylique, dichlorure de méthylène.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas plus de 30°C, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sont emballés dans un blister.
Un tel blister est emballé dans un carton imprimé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

GENERIC HEALTHCARE PVT.LTD
Shivajinagar, Pune – 411005 INDIA
Tél : +91 20 – 30281700 / 30281701
Fax : + 91 20 25533211
E-mail : arb@gwi.co.in
INDE

8. LABORATOIRE FABRICANT :

GENERIC HEALTHCARE PVT.LTD
Shivajinagar, Pune – 411005 INDIA

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

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Médicament soumis à la prescription médicale. **Liste I.**

Dernière date de révision : 01/2024