

## Résumé des caractéristiques du produit

**FLAGYL 0,5 POUR CENT**, solution injectable pour perfusion en poche

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

**FLAGYL 0,5 POUR CENT**, solution injectable pour perfusion en poche

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

Métronidazole..... 0,50 g  
Pour 100 ml.

Excipient à effet notoire : chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable pour perfusion en poche.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Elles procèdent de l'activité antiparasitaire et antibactérienne du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique,
- traitement curatif des infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles,
- prophylaxie des infections post-opératoires à germes anaérobies sensibles lors d'intervention chirurgicale digestive ou proctologique, en association à un antibiotique actif sur les germes aérobies.

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

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

##### **Posologie**

- Amibiase

- Adultes

1,50 g par jour (500 mg trois fois par jour en perfusion intraveineuse).

- Enfants

30 à 40 mg/kg/jour en perfusions intraveineuses.

Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédaire, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par le métronidazole.

- Traitement des infections à germes anaérobies

- Adultes

1 à 1,5 g par jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.

○ Enfants

20 à 30 mg/kg/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.

Le relais peut être pris par voie orale, à la même posologie, lorsque l'état du malade le permet.

• Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie

L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

○ Adultes

30 minutes avant le début de l'intervention, injection intra-veineuse d'une dose unique de 1 g.

○ Enfants

30 minutes avant le début de l'intervention, injection intra-veineuse d'une dose unique de 20 à 40 mg/kg.

### **Mode d'administration**

Administration en perfusion veineuse lente, à raison d'une poche de 100 ml (500 mg) passée en 30 à 60 minutes.

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

Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

#### **Hypersensibilité / peau et annexes**

Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.

Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.

La survenue de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (voir rubrique 4.8) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associée.

#### **Système nerveux central**

Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté.

Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés lors de la surveillance de ce médicament post-commercialisation.

Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (voir rubrique 4.8). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splenium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez des malades atteints d'affection neurologique centrale.

En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave.

### **Système nerveux périphérique**

Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

### **Troubles psychiatriques**

Des réactions psychotiques avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (voir rubrique 4.8). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

### **Lignée sanguine**

En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.

En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.

### **Excipient à effet notoire**

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0.340 g de sodium par 100 ml de solution. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

### **Interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (voir rubrique 4.5).

### **Interactions avec les examens paracliniques**

Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.

Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

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

### **Réaction antabuse**

Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.

### **Associations déconseillées**

#### **Alcool (boisson ou excipient)**

Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool

#### **Busulfan**

Avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.

#### **Disulfirame**

Risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques**

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

#### **Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

#### **Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium.

Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

### **Associations à prendre en compte**

#### **Fluoro-uracile (et par extrapolation, tegafur et capécitabine)**

Augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

### **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**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

### **Allaitement**

Le métronidazole passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

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

Bien que les conditions d'administration soient peu compatibles avec la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de

convulsions ou de troubles visuels et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

#### **4.8. Effets indésirables**

Affections hématologiques et du système lymphatique

- neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Affections psychiatriques

- hallucinations,
- réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (voir rubrique 4.4),
- humeur dépressive.

Affections du système nerveux

- neuropathies sensitives périphériques,
- céphalées,
- vertiges,
- confusion,
- convulsions,
- encéphalopathie pouvant être associés à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.4),
- syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) (voir rubrique 4.4),
- méningite aseptique (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

- troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs,
- neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales

- troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée),
- glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie,
- pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.
- décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose).

Affections hépatobiliaires

• élévations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolitique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile,
- urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (voir rubrique 4.4),
- très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4),
- Syndrome de Lyell
- Syndrome de Stevens Johnson
- Erythème pigmenté fixe

### **Divers**

• apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

### **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 : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **4.9. Surdosage**

Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel.

Les symptômes se sont limités à des vomissements, ataxie et légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour les surdosages de métronidazole. En cas de surdosage massif, le traitement est symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques antibactériens anti-parasitaires de la famille des nitro-5-imidazolés, code ATC : J01XD01 – P01AB01 (J : anti-infectieux).**

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ≤ 4 mg/l et R > 4 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 France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

<b>Catégories</b>	<b>Fréquence de résistance acquise en France (&gt; 10%) (valeurs extrêmes)</b>
<b>Espèces sensibles</b>	
<b>Aérobies à Gram négatif</b>	
Helicobacter pylori	30%
<b>Anaérobies</b>	

Bacteroides fragilis	
Bifidobacterium	60 – 70%
Bilophila	
Clostridium	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Eubacterium	20 – 30%
Fusobacterium	
Peptostreptococcus	
Porphyromonas	
Prevotella	
Veillonella	
<b>Espèces résistantes</b>	
<b>Aérobies à Gram positif</b>	
Actinomyces	
<b>Anaérobies</b>	
Mobiluncus	
Propionibacterium acnes	
<b>Activité antiparasitaire</b>	
Entamoeba histolytica	
Giardia intestinalis	
Trichomonas vaginalis	

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Distribution**

- L'injection de 500 mg de métronidazole par voie veineuse donne lieu après perfusion unique à un pic moyen de 18 mcg par ml à la fin de la perfusion de 20 minutes.
- L'apport répété toutes les 8 heures donne lieu à un pic moyen identique.
- L'apport toutes les 12 heures donne lieu à un pic moyen de 13 mcg par ml.
- La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
- La liaison aux protéines sanguines est faible: inférieure à 10 pour cent.
- La diffusion est rapide et importante dans: les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.

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

### **Biotransformation**

- Il donne deux métabolites non conjugués ayant une activité antibactérienne (10 à 30 pour cent).

### **Élimination**

- Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale.

Excrétion surtout urinaire (40 à 70 % dont 20 % environ sous forme inchangée), entraînant une coloration des urines en brun ou rougeâtre.

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

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Phosphate disodique, acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

Après ouverture: le produit doit être utilisé immédiatement.

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

Pas de précaution particulière de conservation.

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

100 ml en poche (P.V.C. - PL 146-3 Viaflex); boîte de 1 ou 40.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

A conserver à l'abri de la lumière.

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

### **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

82 AVENUE RASPAIL  
94250 GENTILLY

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 555 171 0 8: 100 ml en poche (P.V.C. - PL 146-3 Viaflex), boîte de 1.
- 34009 550 472 6 1: 100 ml en poche (P.V.C. - PL 146-3 Viaflex), Boîte de 40.

## **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.