

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

**FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé**

**FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé**

**Métronidazole**

### DENOMINATIONS

FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé

FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FLAGYL 250 mg : métronidazole 250 mg pour un comprimé pelliculé.

FLAGYL 500 mg : métronidazole 500 mg pour un comprimé pelliculé.

*Excipients : amidon de blé, povidone K30, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 20000.*

### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

### DONNEES CLINIQUES

#### 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 ;
- trichomonases urogénitales ;
- vaginites non spécifiques ;
- lamblases ;
- traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles ;
- relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles.

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

#### Posologie et mode d'administration :

##### **Amibiase**

- Adultes : 1,50 g par jour en trois prises.

CTJ : Flagyl 250 mg : 0,88 euros (boîte de 20) ; Flagyl 500 mg : 0,92 euros (boîte de 14) – 1,85 euros (boîte de 4).

- Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour en trois prises.

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

La durée de traitement est de sept jours consécutifs.

##### **Trichomonase**

*FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé*

- o Chez la femme (urétrites et vaginites à *Trichomonas*), de préférence, traitement mixte de dix jours

comportant :

- 0,5 g par jour, par voie orale en deux prises,
- 1 ovule par jour.

CTJ : 0,29 euros.

Que le partenaire présente ou non des signes cliniques d'infestation à *Trichomonas vaginalis*, il importe qu'il soit traité concurremment, même en l'absence d'une réponse positive du laboratoire.

o Chez l'homme (urétrites à *Trichomonas*) : 0,5 g par voie orale en deux prises pendant dix jours

CTJ : 0,29 euros.

Très exceptionnellement, il peut être nécessaire d'élever à 0,750 g ou à 1 g la dose journalière.

*FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé*

o Chez la femme (urétrites et vaginites à *Trichomonas*), traitement à dose unique de 2 g en une seule prise (4 comprimés).

CTJ : 1,23 euros (boîte de 14) – 2,46 euros (boîte de 4).

Que le partenaire présente ou non des signes cliniques d'infestation à *Trichomonas vaginalis*, il importe qu'il soit traité concurremment, même en l'absence d'une réponse positive du laboratoire.

### **Lambliaze**

*FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé ; FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé*

o Adultes : 0,750 g à 1 g par jour pendant 5 jours consécutifs.

CTJ : Flagyl 250 mg : 0,44 à 0,59 euros (boîte de 20) ; Flagyl 500 mg : 0,62 euros (boîte de 14) - 1,23 euros (boîte de 4)

*FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé*

o Enfants de :

- 6 à 10 ans : 375 mg/jour ;
- 10 à 15 ans : 500 mg/jour.

CTJ : 0,29 euros

*FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé*

o Enfants : 500 mg/jour.

CTJ : 0,62 euros (boîte de 4) ; 0,31 euros (boîte de 14).

### **Vaginites non spécifiques**

500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours.

Un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué.

CTJ : Flagyl 250 mg : 0,59 euros (boîte de 20) ; Flagyl 500 mg : 0,62 euros (boîte de 14) - 1,23 euros (boîte de 4).

### **Traitement des infections à germes anaérobies** (en première intention ou en traitement de relais)

o Adultes : 1 à 1,5 g/jour.

CTJ : Flagyl 250 mg : 0,59 à 0,88 euros (boîte de 20) ; Flagyl 500 mg : 0,62 à 0,92 euros (boîte de 14) – 1,23 à 1,85 euros (boîte de 4).

o Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour.

### **Contre-indications :**

- o Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients (cf. composition qualitative et quantitative)
- o Patient présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- o Enfant âgé de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **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 (cf. Effets indésirables). 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 (cf. Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.

## **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 (cf. Effets indésirables). 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 les 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 (cf. Effets indésirables). 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 peut être administré en cas de maladie coéliquale. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie coéliquale.

## **Population pédiatrique**

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il existe d'autres présentations à base de métronidazole adaptées au jeune enfant.

## **Interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

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

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

### **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.

- **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 des signes de surdosage en lithium.

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

#### **Association à prendre en compte :**

- **Fluorouracile** (et par extrapolation, tégaful et capécitabine)

Augmentation de la toxicité du fluorouracile 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.

### **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 foetotoxique 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.

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

### **Effets indésirables :**

#### **Système gastro-intestinal**

- 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).

#### **Peau et annexes**

- bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile,
- urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- syndrome de Lyell,
- syndrome de Stevens-Johnson.

#### **Système nerveux**

- neuropathies sensitives périphériques,
- céphalées,
- vertiges,
- confusion,
- convulsions,
- encéphalopathies pouvant être associées à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- méningites aseptique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### **Troubles psychiatriques**

- hallucinations,
- réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),

- humeur dépressive.

### Troubles visuels

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

### Lignée sanguine

- neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

### Manifestations hépatiques

- Elévation des enzymes hépatiques (ALT, AST, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatiques ou mixtes, Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

### 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 : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0800 394 000 (numéro vert Sanofi France).

### 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, une ataxie et une légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour les surdosages de métronidazole. En cas de surdosage massif, le traitement est symptomatique.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS ANTIPARASITAIRES de la famille des nitro-5-imidazolés (J : anti-infectieux, autres antibactériens dérivés imidazolés ; P : antiprotozoaires, médicaments contre l'amibiase et autres protozooses dérivés du métronidazole ; code ATC : J01XD01-P01AB01).

### Propriétés pharmacodynamiques :

#### SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

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 :

| Catégories                                                                               | Fréquence de résistance acquises en France (>10%) (valeurs extrêmes) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Espèces sensibles</b><br><b>Aérobies à Gram négatif</b><br><i>Helicobacter pylori</i> | 30 %                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Anaérobies</b><br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Bifidobacterium</i><br><i>Bilophila</i><br><i>Clostridium</i><br><i>Clostridium difficile</i><br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Eubacterium</i><br><i>Fusobacterium</i><br><i>Peptostreptococcus</i><br><i>Prevotella</i><br><i>Porphyromonas</i><br><i>Veillonella</i> | 60 - 70 %<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>20 - 30 % |
| <b>ESPECES RESISTANTES</b><br><br><b>Aérobies à Gram positif</b><br><i>Actinomyces</i><br><br><b>Anaérobies</b><br><i>Mobiluncus</i><br><i>Propionibacterium acnes</i>                                                                                                                                                               | •                                                          |
| <b>Activité antiparasitaire</b><br><i>Entamoeba histolytica</i><br><i>Giardia intestinalis</i><br><i>Trichomonas vaginalis</i>                                                                                                                                                                                                       | •                                                          |

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

#### **Absorption**

Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure.  
Les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.  
La biodisponibilité par voie orale est de 100 %. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.

#### **Distribution**

Environ 1 heure après la prise unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est, en moyenne, de 10 µg/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 µg/ml.  
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.  
La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 20 %.  
Le volume apparent de distribution est important aux environs de 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, les sécrétions vaginales.  
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

#### **Biotransformation**

Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés :  
– le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 % de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 heures ;  
– le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5 % de celle du métronidazole.

#### **Excrétion**

Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35 à 65 % de la dose administrée.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Durée de conservation :**

3 ans.

### **Précautions particulières de conservation :**

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

## **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé :

34009 304 000 0 5 : plaquette thermoformée PVC-Aluminium de 20 comprimés – 2,94 euros – Remb. Séc.  
Soc. : 65% – Collect.

FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé :

34009 331 155 1 7 : plaquette thermoformée PVC-Aluminium de 4 comprimés – 2,46 euros – Remb. Séc.  
Soc. : 65% – Collect.

34009 331 156 8 5 : plaquette thermoformée PVC-Aluminium de 14 comprimés – 4,31 euros - Remb. Séc.  
Soc. : 65% – Collect.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## **EXPLOITANT**

sanofi-aventis France

1-13, boulevard Romain Rolland

75014 PARIS

Tél : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

[www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

## **DATE DE REVISION**

Mai 2015/V1.

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)