

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

FLAGYL 500 mg, ovule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

métronidazole 0,5 g

Pour un ovule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ovule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement local des vaginites à *Trichomonas* et des vaginites non spécifiques.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE

Vaginites à *Trichomonas* :

1 ovule par jour par voie vaginale pendant 10 jours en association avec un traitement par voie orale.

Vaginites non spécifiques :

1 ovule par jour par voie vaginale pendant 7 jours en association avec un traitement par voie orale si nécessaire.

Il est impératif de traiter simultanément le partenaire, qu'il présente ou non des signes cliniques.

Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.

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

Systeme nerveux central

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

Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés avec le métronidazole lors de la surveillance 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 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.

Systeme 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.

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)

Autres interactions

Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.

L'utilisation de cet ovule avec des préservatifs ou des diaphragmes peut augmenter le risque de rupture du latex.

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.

– **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 :

– **Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le métronidazole et 8 jours après son arrêt.

– **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénitoïne, phénobarbital, phénitoïne, primidone)**

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, tegafur et capécitacine)**

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.

Interactions avec les examens paracliniques

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

4.6 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

4.7 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.

4.8 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 Steven-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),
- syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements (voir rubrique 4.4)
- méningite 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 (ALAT, ASAT, 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.

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, 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS ANTIPARASITAIRES de la famille des nitro-5-imidazolés (G : Anti-infectieux et antiseptiques, associations aux corticoïdes exclues – dérivés imidazolés).

Code ATC : G01AF01.

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) |
|------------|--|
|------------|--|

| | |
|--|---|
| <p>ESPECES SENSIBLES</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bilophila</i> <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Veillonella</i></p> | <p>30 %</p> <p>60 - 70 %</p> <p>20 - 30 %</p> |
| <p>ESPECES RESISTANTES</p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i></p> <p>Anaérobies <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i></p> | |
| <p>ACTIVITE ANTIPARASITAIRE</p> <p><i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i></p> | |

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie vaginale, le passage systémique est faible.

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

La liaison aux protéines plasmatiques est faible, inférieure à 20 %.

La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la bile, le LCR, la peau, la salive, les sécrétions vaginales.

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

Le métabolisme est essentiellement hépatique : deux métabolites oxydés non conjugués actifs (activité de 5 à 30 %) sont formés.

L'excrétion est principalement urinaire : le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines, représentent environ 35 à 65 % de la dose absorbée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Compte tenu de résultats positifs dans des tests de mutagenèse, y compris sur cellules eucaryotes, et de résultats divergents dans des études de cancérogenèse chez le rongeur après administration orale, il convient de limiter la durée de traitement à 10 jours et de ne pas répéter le traitement plus de 2 à 3 fois par an.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérides hémi-synthétiques solides (type SUPPOCIRE A).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenance de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/Polyéthylène) de 10 ovules

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

www.sanofi.fr

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

304 001.7 : 10 ovules sous plaquette thermoformée (PVC/Polyéthylène)

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

Première autorisation : 06/07/1973

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2015/V1.

11 DOSIMETRE

Sans objet

12 INSTRUCTION POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I