

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RODOGYL, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Spiramycine 0,75 MUI

Métronidazole 125 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient : sorbitol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Traitement curatif

Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes :

- Abscesses dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péri coronarites,
- Gingivites, stomatites,
- Parodontites,
- Parotidites, sous-maxillites.

Traitement préventif

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Traitement curatif

ADULTE :

- 4 à 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit : 3 à 4,5 M.U.I de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 8 comprimés par jour.

ENFANT

- De 6 à 10 ans : 2 comprimés par jour (soit 1,5 M.U.I de spiramycine et 250 mg de métronidazole).
- De 10 à 15 ans : 3 comprimés par jour (soit 2,25 M.U.I de spiramycine et 375 mg de métronidazole).

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique

ADULTE : 4 à 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas.

ENFANT

- De 6 à 10 ans : 2 comprimés par jour (soit 1,5 M.U.I de spiramycine et 250 mg de métronidazole).
- De 10 à 15 ans : 3 comprimés par jour (soit 2,25 M.U.I de spiramycine et 375 mg de métronidazole).

4.3. Contre-indications

- Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
 - o hypersensibilité aux imidazolés, à la spiramycine et/ou à l'un des excipients (cf. composition qualitative et quantitative),
 - o enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 ces 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 spiramycine ou de métronidazole seules ou associées.

Système nerveux

- Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges, de confusion mentale.
- Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales ou périphériques sévères, chroniques ou évolutives.
- En cas de traitement prolongé, surveiller l'apparition de signes évocateurs d'effet indésirable à type de neuropathies centrale ou périphérique (paresthésies, ataxie, vertiges, crises convulsives).
- En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation de la balance bénéfice/risque en cas d'infection grave.

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.

Déficit enzymatique en G6PD

- Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec la spiramycine administrée par voie orale ou injectable. Sa prescription doit donc être 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 éventuelle devra être dépistée.

Excipient à effet notoire

- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

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 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.

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

LIÉES À LA SPIRAMYCINE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Lévodopa

En cas d'association avec la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

LIÉES AU MÉTRONIDAZOLE

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 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, tégafur 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. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme.

MÉTRONIDAZOLE

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.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.

SPIRAMYCINE

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

Allaitement

Le métronidazole et la spiramycine 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

LIÉS À LA SPIRAMYCINE

Système gastro-intestinal

- Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée et très rares cas de colites pseudo-membraneuses.

Peau et annexes

- Eruptions, urticaire, prurit,
- Très rarement œdème de Quincke, chocs anaphylactiques,
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

Système nerveux central et périphérique

- Paresthésies occasionnelles et transitoires.

Manifestations hépatiques

- Très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.

Lignée sanguine

- De très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

LIÉS AU MÉTRONIDAZOLE

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,

Peau et annexes

- 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 Steven-Johnson.

Système nerveux

- Céphalées,
- Neuropathies sensitives périphériques,
- Convulsions, vertiges,
- Confusion,
- Cas d'encéphalopathie et de syndrome cérébelleux subaiguë (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- Méningite aseptique (voir rubrique 4.4)

Troubles 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.

Troubles visuels

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

Lignée sanguine

- Neutropénie, agranulocytose et thrombopénie.

Manifestations hépatiques

- élévation des enzymes hépatiques (ALT, AST et PAL), hépatites cholestatiques ou mixtes, atteinte hépatique cytolytique (parfois accompagné d'ictère).

- Des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ont été observés chez des patients traités par le métronidazole en association avec d'autres antibiotiques.

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la spiramycine ni le métronidazole.

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

TROUBLES LIÉS À LA SPIRAMYCINE

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine.

Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).

TROUBLES LIÉS AU MÉTRONIDAZOLE

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ASSOCIATIONS D'ANTIBACTÉRIENS, Code ATC: J01RA

Ce médicament est une association de spiramycine, antibiotique de la famille des macrolides, et de métronidazole, antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés, réservée à la pathologie infectieuse buccodentaire.

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE

SPIRAMYCINE

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

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

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 :

[illegible]

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

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

$S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

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 acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPÈCES SENSIBLES</u> Aérobies à Gram négatif <i>Helicobacter pylori</i> 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>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i>	 30 % 60 - 70 % 20 - 30 %
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i> Anaérobies <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	
<u>ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE</u> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	

Synergie : la moyenne des CMI des deux produits isolés et associés montre qu'il existe une synergie pour inhiber certaines souches bactériennes sensibles.

Sur *Bacteroides fragilis*, il suffit donc d'environ 16 fois moins de spiramycine et 4 fois moins de métronidazole.

CMI en µg/ml		
Souches <i>Bacteroides</i>	mélaninogénique	<i>Bacteroides fragilis</i>
Métronidazole seul	0,25	0,5
Métronidazole + spiramycine 0,125 µg/ml	0,062	0,125
Spiramycine seule	2	32
Spiramycine + métronidazole 0,125 µg/ml	0,125	2

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

SPIRAMYCINE

Absorption

L'administration de la spiramycine est rapide, mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution

Après administration *per os* de 6 M.U.I., la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/ml.

La demi-vie plasmatique est voisine de 8 heures.

La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10%).

Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons : 20-60 µg/g, amygdales : 20-80 µg/g, sinus infectés : 75-110 µg/g, os : 5-100 µg/g).

Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.

Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.

Biotransformation

La spiramycine est métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.

Excrétion

- Urine : 10% de la dose ingérée.
- Elimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques.
- La spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

MÉTRONIDAZOLE

Absorption

Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 pour cent 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 pour cent. 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 microgrammes/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 microgrammes/ml.

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

La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 20 pour cent

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 pour cent 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 pour cent 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 pour cent de la dose administrée.

DIFFUSION DANS LA SPHÈRE BUCCODENTAIRE

Les deux constituants de ce médicament se concentrent dans la salive, le tissu vaginal et l'os alvéolaire.

Les concentrations en spiramycine et métronidazole ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux 2 heures après administration de deux comprimés de RODOGYL ; les résultats obtenus, exprimés en microgrammes/ml ou microgrammes/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive	Os alvéolaire
Spiramycine	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Métronidazole	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, povidone K30, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, sorbitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 6000.

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 contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13 Boulevard Romain Rolland

75014 PARIS

www.sanofi.fr

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 307 477.2 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

1^{ère} autorisation : Janvier 1976

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2015/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.