

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

### **MÉTRONIDAZOLE ARROW 500 mg, comprimé pelliculé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métronidazole..... 500  
mg

Pour un comprimé pelliculé sécable

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé, de forme allongée, blanc à blanc cassé, gravé « M » et « 500 » sur une face et portant une barre de sécabilité sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Le métronidazole est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant :

- 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 ;
- lambliaose ;
- infections parodontales aiguës, notamment gingivite ulcéreuse aiguë ;
- 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**

Les posologies généralement recommandées figurent ci-dessous.

### **Prévention postopératoire des infections dues à des bactéries anaérobies (dans le cadre de la chirurgie gynécologique ou colorectale)**

Le métronidazole sera administré de manière préventive de 24 heures avant l'intervention chirurgicale à un minimum de 4 heures après la fermeture de la plaie, ou plus longtemps, en fonction du risque de contamination.

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 000 mg en une dose unique, puis 500 mg toutes les 8 heures pendant les 24 h avant l'intervention ; administration post-opératoire par voie intraveineuse ou rectale jusqu'à ce que le patient soit capable de prendre les comprimés.

Enfants de moins de 12 ans : 20 à 30 mg/kg en une seule dose administrée 1 à 2 heures avant l'intervention.

Nouveau-nés nés avant 40 semaines de grossesse : 10 mg/kg en une seule dose administrée avant l'intervention chirurgicale.

### **Infections dues à des bactéries anaérobies**

Le métronidazole en curatif peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents antimicrobiens. La durée moyenne du traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 500 mg trois fois par jour.

Enfants âgés de plus de 8 semaines à 12 ans : la dose quotidienne habituelle est de 20 à 30 mg/kg en une seule dose ou en plusieurs doses de 7,5 mg/kg administrées toutes les 8 heures. En fonction de la sévérité de l'infection, la dose quotidienne peut être augmentée pour passer à 40 mg/kg. La durée du traitement est habituellement de 7 jours.

Enfants de moins de 8 semaines : 15 mg/kg par jour en une seule dose ou en plusieurs doses de 7,5 mg/kg administrées toutes les 12 heures.

Chez les nourrissons nés avant 40 semaines de grossesse, une accumulation de métronidazole peut se produire au cours de la première semaine de vie. Par conséquent, il convient de surveiller les concentrations sériques du métronidazole après quelques jours de traitement.

### **Trichomonase**

Adultes et enfants de plus de 10 ans : 2 000 mg en une seule dose ou 250 mg trois fois par jour pendant 7 jours ou 500 mg deux fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Le traitement doit être réalisé de manière simultanée chez les partenaires sexuels.

Enfants de moins de 10 ans : 40 mg/kg par voie orale en une seule dose ou 15 à 30 mg/kg par jour divisés en 2 à 3 doses pendant 7 jours. Une seule dose ne doit pas dépasser 2 000 mg.

### **Vaginose bactérienne**

Adultes et enfants de plus de 10 ans : 500 mg matin et soir pendant 7 jours, ou dose unique de 2 000 mg.

### **Amibiase**

Adultes et enfants de plus de 10 ans : 500 à 750 mg trois fois par jour pendant 5 à 10 jours.

Enfants âgés de 7 à 10 ans : 200 mg à 400 mg trois fois par jour pendant 5 à 10 jours.

Enfants âgés de 3 à 7 ans : 100 mg à 200 mg quatre fois par jour pendant 5 à 10 jours.  
Enfants âgés de 1 à 3 ans : 100 mg à 200 mg trois fois par jour pendant 5 à 10 jours.  
Autre schéma posologique pour cette affection (dose en mg par kg) : Enfants âgés de 7 à 10 ans :  
: 35 à 50 mg/kg par jour divisés en 3 doses pendant 5 à 10 jours sans dépasser 2 400 mg par jour.

### **Lamblia**

Adultes et enfants de plus de 10 ans : 2 000 mg une fois par jour pendant 3 jours ou 500 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours.  
Enfants âgés de 7 à 10 ans : 1 000 mg une fois par jour pendant 3 jours.  
Enfants âgés de 3 à 7 ans : 600 mg à 800 mg une fois par jour pendant 3 jours.  
Enfants âgés de 1 à 3 ans : 500 mg une fois par jour pendant 3 jours.  
Autre schéma posologique pour cette affection (dose en mg par kg) : 15 à 40 mg/kg par jour divisés en 2 à 3 doses.

### **Éradication d'*Helicobacter pylori***

Le métronidazole est utilisé pendant au moins 7 jours en association avec d'autres médicaments recommandés dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori*.  
Adultes : 500 mg (2 comprimés de 250 mg) deux à trois fois par jour pendant 7 à 14 jours.  
Enfants et adolescents : 20 mg/kg par jour sans dépasser 500 mg deux fois par jour pendant 7 à 14 jours.  
Avant de commencer le traitement, il convient de se référer aux recommandations officielles.

### **Gingivite ulcéral aiguë**

Adultes : 250 mg trois fois par jour pendant 3 jours.  
Enfants : 35 à 50 mg/kg par jour divisés en 3 doses pendant 3 jours.

### **Infections parodontales aiguës**

Adultes et enfants de plus de 17 ans : 250 mg trois fois par jour pendant 3 à 7 jours.  
Enfants âgés de 10 à 17 ans : 200 mg à 250 mg trois fois par jour pendant 3 à 7 jours.  
Enfants âgés de 7 à 9 ans : 100 mg trois fois par jour pendant 3 à 7 jours.  
Enfants âgés de 3 à 6 ans : 100 mg deux fois par jour pendant 3 à 7 jours.  
Enfants âgés de 1 à 2 ans : 50 mg trois fois par jour pendant 3 à 7 jours.

### **Utilisation chez les insuffisants hépatiques**

Étant donné que la demi-vie dans le sérum est prolongée et la clairance plasmatique retardée en cas d'insuffisance hépatique sévère, les patients atteints d'une hépatopathie sévère nécessiteront des doses plus faibles (voir rubrique 5.2).

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, la dose totale quotidienne de métronidazole doit être réduite à un tiers, et la quantité de médicament ainsi calculée doit être administrée en une seule prise par jour (voir rubrique 4.4).

### **Utilisation chez les insuffisants rénaux**

Les données disponibles pour cette population sont limitées. Elles n'indiquent pas la nécessité d'une réduction de la dose (voir rubrique 5.2).

Chez les patients hémodialysés, la dose conventionnelle de métronidazole doit être prise après l'hémodialyse les jours de dialyse afin de compenser l'élimination du métronidazole pendant la

procédure.

Chez les patients bénéficiant d'une dialyse péritonéale intermittente ou d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

### **Utilisation chez les patients âgés**

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Pour certaines des posologies décrites ci-dessus, il existe également d'autres médicaments contenant du métronidazole à un dosage différent (comprimé pelliculé de 250 mg) ou se présentant sous une autre forme pharmaceutique (solution pour perfusion à 5 mg/mL).

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

- Hypersensibilité à la substance active (métronidazole), à d'autres nitro-5-imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Premier trimestre de la grossesse.

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

Une surveillance clinique et biologique régulière (incluant un hémogramme) est recommandée dans les cas suivants : traitement prolongé ou à fortes doses, antécédents de dyscrasie sanguine, infection sévère et insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une altération de l'hématopoïèse (par exemple granulocytopenie), le métronidazole ne doit être utilisé que si les bénéfices attendus sont clairement supérieurs aux risques potentiels.

- Le métronidazole ne dispose d'aucune activité bactéricide directe sur les bactéries aérobies et les bactéries anaérobies facultatives.
- Une infection gonococcique peut toujours persister malgré l'élimination de l'infection par *Trichomonas vaginalis*.
- Les patients doivent être informés que la prise de métronidazole peut entraîner une coloration plus foncée des urines.
- La durée du traitement par métronidazole ou par des médicaments contenant d'autres nitroimidazolés ne doit pas dépasser 10 jours. Ce n'est que dans des cas spécifiques bien définis et en cas de nécessité absolue que la durée du traitement pourra être allongée, tout en étant accompagnée d'une surveillance clinique et biologique appropriée. Le renouvellement du traitement doit être restreint au maximum et limité à des cas spécifiques bien définis. Ces restrictions doivent être strictement respectées, car la possibilité d'un développement d'une activité mutagène du métronidazole ne peut être totalement exclue. De plus, une augmentation de l'incidence de certaines tumeurs a été observée dans les études effectuées chez l'animal.

- En cas de réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple choc anaphylactique ; voir rubrique 4.8), le traitement par métronidazole doit être immédiatement arrêté et un traitement d'urgence établi doit être instauré par des professionnels de santé qualifiés.
- Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères, parfois fatales, ont été rapportés avec le métronidazole (voir rubrique 4.8). Il s'agit notamment de cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Les patients doivent être informés des symptômes et doivent surveiller attentivement les réactions cutanées. Si le patient présente des symptômes de SJS ou de NET (par exemple symptômes grippaux, éruption cutanée progressive souvent accompagnée de cloques et de modifications des muqueuses) ou de PEAG (érythème fébrile généralisé associé à des pustules), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.8).
- En raison d'un risque d'exacerbation des symptômes neurologiques, le métronidazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles actifs ou chroniques du système nerveux central ou périphérique (à l'exception des patients avec un abcès cérébral).
- Il convient de vérifier que le patient ne présente pas d'effets indésirables tels qu'une neuropathie périphérique ou généralisée (notamment paresthésies, ataxie, vertiges ou convulsions).
- Des crises convulsives, des myoclonies et des neuropathies périphériques, ces dernières se caractérisant principalement par un engourdissement ou des paresthésies touchant une extrémité, ont été signalées chez des patients traités par métronidazole. En cas d'apparition de signes neurologiques anormaux, il est nécessaire de réaliser immédiatement une évaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.8).
- Le métronidazole est principalement métabolisé par oxydation hépatique. Une altération substantielle de la clairance du métronidazole peut survenir en cas d'insuffisance hépatique avancée. Une accumulation significative peut se produire chez les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique et les concentrations plasmatiques élevées de métronidazole qui en résultent peuvent contribuer aux symptômes de l'encéphalopathie. Le métronidazole doit par conséquent être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique (voir rubrique 4.2).
- Un traitement prolongé par métronidazole peut être associé à une myélosuppression conduisant à une altération de l'hématopoïèse. Pour les manifestations, voir rubrique 4.8. Les numérations sanguines doivent être attentivement surveillées au cours d'un traitement prolongé.
- Il convient de conseiller aux patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par métronidazole et pendant au moins 48 heures après la fin du traitement, en raison d'un risque de réaction de type disulfirame (voir rubrique 4.5).
- Le métronidazole est susceptible d'interférer avec les résultats de certaines analyses biologiques (taux sériques d'aspartate-aminotransférase [ASAT], d'alanine-aminotransférase [ALAT], de lactate déshydrogénase [LDH], de triglycérides et de glucose), entraînant une diminution des valeurs (potentiellement jusqu'à zéro).

- Une diarrhée sévère persistante survenant pendant le traitement ou au cours des semaines suivantes peut être due à une colite pseudomembraneuse (dans la plupart des cas provoquée par *Clostridium difficile*) (voir rubrique 4.8). Cette affection intestinale, favorisée par le traitement antibiotique, peut menacer le pronostic vital et nécessite l'instauration immédiate d'un traitement approprié. Il convient de ne pas administrer de médicaments antipéristaltiques.

### **Hépatotoxicité chez des patients atteints du syndrome de Cockayne**

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, incluant des cas dont l'issue a été fatale avec une apparition très précoce après l'instauration du traitement, ont été signalés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne en cas d'utilisation de produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole ne doit pas être utilisé sauf si le bénéfice est considéré comme supérieur au risque et s'il n'existe aucune autre option thérapeutique. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, pendant toute la durée et après la fin de celui-ci jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites de la normale ou que les valeurs initiales soient atteintes. Si les résultats des tests de la fonction hépatique présentent une augmentation marquée au cours du traitement, la prise du médicament devra être arrêtée. Il convient de recommander aux patients atteints du syndrome de Cockayne de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme de lésion hépatique possible et, le cas échéant, d'arrêter de prendre le métronidazole (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé sécable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### **Interactions avec d'autres médicaments**

#### Amiodarone

Des allongements de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés en cas d'administration concomitante de métronidazole et d'amiodarone. Il convient de surveiller l'intervalle QT sur l'ECG en cas d'utilisation concomitante d'amiodarone et de métronidazole. Il convient également de recommander aux patients traités en ambulatoire de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient indiquer la présence de torsades de pointes, tels que des vertiges, des palpitations ou des syncopes.

#### Barbituriques

Le phénobarbital est susceptible d'augmenter le métabolisme hépatique du métronidazole, réduisant sa demi-vie plasmatique à 3 heures.

#### Busulfan

L'administration concomitante de métronidazole et de busulfan est susceptible d'entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du busulfan. Le mécanisme de cette interaction n'a pas été décrit. En raison du risque de toxicité sévère et de mortalité associé à des taux plasmatiques élevés de busulfan, l'utilisation concomitante de ce dernier et de métronidazole doit être évitée.

#### Carbamazépine

Le métronidazole est susceptible d'inhiber le métabolisme de la carbamazépine et donc d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de cette dernière.

### Cimétidine

Lorsqu'elle est administrée de manière concomitante, la cimétidine est susceptible de réduire l'élimination du métronidazole dans des cas isolés et de conduire ainsi à une augmentation des concentrations sériques du métronidazole.

### Contraceptifs

Dans des cas exceptionnels, certains antibiotiques peuvent réduire l'effet des contraceptifs oraux en interférant avec l'hydrolyse bactérienne des conjugués stéroïdiens dans l'intestin, réduisant ainsi la réabsorption des stéroïdes non conjugués. Par conséquent, les taux plasmatiques du stéroïde actif diminuent. Cette interaction inhabituelle peut survenir chez les femmes présentant une excrétion importante de conjugués stéroïdiens par la bile. Des cas d'échec de la contraception orale ont été signalés avec différents antibiotiques (p. ex. ampicilline, amoxicilline, tétracyclines et métronidazole).

### Dérivés de la coumarine

Le traitement concomitant par métronidazole peut potentialiser l'effet anticoagulant de ces dérivés et augmenter le risque de saignements en réduisant leur dégradation hépatique. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.

### Ciclosporine

Dans le cadre d'un traitement simultané par ciclosporine et métronidazole, il existe un risque d'augmentation des concentrations sériques de la ciclosporine. Une surveillance fréquente de la ciclosporine et de la créatinine est nécessaire.

### Disulfirame

L'administration simultanée de disulfirame peut entraîner des états confusionnels, voire des réactions psychotiques. L'association de ces deux agents doit donc être évitée.

### Fluoro-uracile

Le métronidazole inhibe le métabolisme du fluoro-uracile lorsque celui-ci est administré de manière concomitante, ce qui entraîne une augmentation de la concentration sérique du fluoro-uracile.

### Lithium

Il convient de faire preuve de prudence lorsque le métronidazole est administré avec des sels de lithium. En effet, des augmentations des concentrations sériques du lithium ont été observées dans le cadre du traitement par métronidazole. Le traitement par lithium doit être progressivement diminué ou suspendu avant l'administration de métronidazole. Les concentrations sériques en lithium, en créatinine et en électrolytes doivent être surveillées chez les patients traités par lithium qui prennent du métronidazole.

### Mycophénolate mofétil

Les substances à l'origine d'une altération de la flore intestinale (dont les antibiotiques) sont susceptibles de réduire la biodisponibilité orale des produits contenant de l'acide mycophénolique. Il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique et biologique étroite visant à détecter tout signe d'une diminution de l'effet immunosuppresseur de l'acide mycophénolique au cours de tout traitement concomitant par des agents anti-infectieux.

### Phénytoïne

Le métronidazole inhibe le métabolisme de la phénytoïne lorsque celle-ci est administrée de manière concomitante, ce qui entraîne une augmentation de la concentration sérique de la phénytoïne. En outre, l'efficacité du métronidazole est réduite en cas d'administration concomitante de phénytoïne.

### Tacrolimus

L'administration concomitante de métronidazole et de tacrolimus est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus. Le mécanisme suspecté est l'inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus via le CYP 3A4. Les taux sanguins de tacrolimus et la fonction rénale doivent être vérifiés fréquemment et la posologie adaptée en conséquence, en particulier après l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par métronidazole chez des patients dont le protocole de traitement par tacrolimus est stabilisé.

## **Autres formes d'interactions**

### Alcool

La consommation de boissons alcoolisées doit être évitée pendant le traitement par métronidazole en raison du risque de survenue d'effets indésirables tels que des vertiges et des nausées (effet de type disulfirame).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Contraception chez l'homme et la femme

Voir rubrique 4.5 « Contraceptifs »

### **Grossesse**

L'innocuité de l'utilisation du métronidazole pendant la grossesse n'a pas été démontrée de manière certaine. Les données concernant l'utilisation en début de grossesse en particulier sont contradictoires. Certaines études ont mis en évidence une augmentation du taux de malformations. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole (voir rubrique 5.3).

L'utilisation du métronidazole est contre-indiquée au premier trimestre de la grossesse. Aux deuxième et troisième trimestres, ce médicament ne doit être utilisé que si les bénéfices potentiels de son utilisation pour la mère sont supérieurs aux risques d'effets délétères sur le fœtus.

### **Allaitement**

Le métronidazole est excrété dans le lait maternel à des concentrations proches des concentrations plasmatiques. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Cependant, si le traitement s'avère nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

## **Fertilité**

Les études effectuées chez l'animal ne mettent en évidence qu'une influence négative potentielle du métronidazole sur le système reproducteur mâle en cas d'administration de fortes doses largement supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

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

Les patients doivent être avertis du risque d'apparition d'une somnolence, de vertiges, d'une désorientation, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels passagers. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines s'ils présentent ces symptômes.

### **4.8. Effets indésirables**

Les fréquences des effets indésirables énumérés ci-dessous sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare ( 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'incidence, le type et la sévérité des effets indésirables sont identiques chez l'enfant et l'adulte. Les effets indésirables sévères sont rares aux posologies recommandées. Il est conseillé aux médecins envisageant un traitement continu dans le but de soulager des affections chroniques, sur des périodes plus longues que celles recommandées, d'évaluer le bénéfice thérapeutique potentiel au regard du risque de neuropathie périphérique.

#### **Infections et infestations**

Fréquents : surinfections à candida (par exemple infections génitales).

Rare : colite pseudomembraneuse, susceptible de survenir pendant ou après le traitement et se manifestant sous la forme d'une diarrhée sévère persistante. Pour des informations détaillées concernant le traitement d'urgence, voir rubrique 4.4.

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Très rare : agranulocytose, neutropénie, thrombopénie, pancytopenie.

Fréquence indéterminée : leucopénie.

#### **Affections du système immunitaire**

Rare : réactions sévères d'hypersensibilité systémique aiguë : anaphylaxie, jusqu'au choc anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité légères à modérées, p. ex. réactions cutanées (voir « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » ci-dessous), angioœdème.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquence indéterminée : anorexie.

#### **Affections psychiatriques**

Très rares : troubles psychotiques, notamment confusion et hallucinations.

Fréquence indéterminée : dépression.

#### **Affections du système nerveux**

Très rare :

- encéphalopathie (p. ex. confusion, fièvre, céphalées, hallucinations, paralysie, sensibilité à la lumière, troubles de la vision et du mouvement, raideur de la nuque) et syndrome cérébelleux subaigu (p. ex. perte de la coordination, dysarthrie, troubles de la démarche,

nystagmus et tremblements) susceptibles de disparaître après l'arrêt de l'administration du médicament.

- somnolence, sensations vertigineuses, tremblements, céphalées.

Fréquence indéterminée :

- somnolence ou insomnie, myoclonies, neuropathie périphérique sensitive ou crises épileptiformes passagères ; dans la plupart des cas, la neuropathie a disparu après l'arrêt du traitement par métronidazole ou après une réduction de la dose.
- méningite aseptique.

### **Affections oculaires**

Très rare : troubles de la vision, tels que vision double et myopie, dans la plupart des cas passagers.

Fréquence indéterminée : crise oculogyre, neuropathie/névrite optique.

### **Affections des oreilles et du labyrinthe**

Fréquence indéterminée : déficience/perte auditive (y compris neurosensorielle), acouphènes.

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquence indéterminée :

- dysgueusie, glossite et stomatite, langue velue, nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux, tels que douleurs abdominales et diarrhée.
- dysphagie (due aux effets du métronidazole sur le système nerveux central).

### **Affections hépatobiliaires**

Très rare : augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline) ou hépatite cholestatique mixte, lésion hépatocellulaire, ictère et pancréatite.

Fréquence indéterminée : des cas d'hépatotoxicité sévère irréversible/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale d'apparition très rapide après le début de l'utilisation systémique du métronidazole, ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.4).

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très rare : réactions allergiques cutanées, telles que prurit, urticaire et syndrome de Stevens-Johnson.

Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, éruption médicamenteuse fixe.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Très rare : myalgie, arthralgie.

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Fréquent : brûlure/inconfort urinaire, dysurie, cystite, polyurie, incontinence.

Très rare : urines foncées (dues aux métabolites du métronidazole).

## **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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

#### **4.9. Surdosage**

La dose mortelle de métronidazole chez l'être humain n'est pas connue.

Dans de rares cas, l'utilisation de métronidazole par voie orale à une dose allant de 6 à 10,4 g un jour sur deux pendant 5 à 7 jours a été associée à des symptômes de neurotoxicité, dont des états convulsifs et des neuropathies périphériques.

Après l'utilisation d'une dose unique de 15 g de métronidazole, les patients ont présenté des nausées, des vomissements et une ataxie.

#### **Traitement du surdosage**

En cas d'intoxication, instaurer un traitement symptomatique et de soutien.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**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.

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> <sup>1</sup>	? 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> <sup>1</sup>	? 8 mg	> 8 mg/L

<sup>1</sup> 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.

<b>Espèces généralement sensibles</b>
<b>Anaérobies</b>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>°</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>°?</sup>
<i>Fusobacterium spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Peptoniphilus spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Porphyromonas spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Autres micro-organismes</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>°</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>°</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>°</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>°</sup>
<b>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut représenter un problème</b>
<b>Organismes aérobies Gram négatif</b>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Organismes fondamentalement résistants</b>
Tous les organismes aérobies stricts
<b>Micro-organismes Gram positif</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>

<b>Micro-organismes Gram négatif</b>
<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 nitroimidazoles réductases, qui convertissent les nitroimidazoles en aminoimidazoles. 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 nitroimidazole (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

### 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.

## **Elimination**

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.

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

### **Toxicité en administrations répétées**

Après des administrations répétées, une ataxie et des tremblements ont été observés chez le chien et une augmentation dose-dépendante de la dégénérescence hépatocellulaire a été observée chez le singe dans le cadre d'une étude d'une durée de 12 mois.

### **Potentiel mutagène et tumorigène**

Le métronidazole était mutagène chez les bactéries après nitroréduction. Cependant, aucun effet mutagène n'a été observé dans les cellules de mammifères in vitro et in vivo. De plus, aucune lésion de l'ADN n'a été observée dans les lymphocytes de patients traités par métronidazole.

Certains résultats semblent indiquer que le métronidazole est tumorigène chez la souris et le rat. Une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires a été observée chez la souris (après l'administration de 3,1 fois la dose maximale recommandée de métronidazole chez l'être humain qui est de 1 500 mg/j). Cependant, cela ne semble pas être dû à un mécanisme génotoxique puisqu'aucune variation des taux de mutations n'a été observée dans divers organes de souris transgéniques après l'administration de fortes doses de métronidazole.

### **Toxicité sur la reproduction**

Aucune tératogénicité ni aucune embryotoxicité n'ont été observées chez le rat ou le lapin.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (amidon de maïs), hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, glycolate d'amidon sodique, acide stéarique.

Pelliculage : hypromellose 2910 (5cps), polyéthylène glycol.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Ce médicament est disponible sous plaquettes (PVC/Aluminium) en boîte de 4, 14, 20, 28 et 40 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

### **ARROW GENERIQUES**

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

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

- 34009 301 883 6 1 : 4 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 301 883 7 8 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

## **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.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

