

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT :

Furoate de diloxanide/métronidazole

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés,
Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés,
Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés :
Un comprimé pelliculé contient 250 mg de furoate de diloxanide et 200 mg de métronidazole.
Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :
Un comprimé pelliculé contient 500 mg de furoate de diloxanide et 400 mg de métronidazole.
Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :
10 ml de suspension buvable contiennent :
250 mg de furoate de diloxanide et 320 mg de benzoate de métronidazole équiv. à 200 mg de métronidazole
Excipients à effet notoire :
Saccharose, sorbitol
Pour la liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés ronds, blancs, biconvexes, avec les lettres « ETZ » gravées sur un côté.
Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés blancs, de forme oblongue, avec les lettres « ETZ DS » gravées sur un côté.
Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :
Suspension de couleur rose aromatisée à la vanilline et à l'ananas et avec un goût sucré, mais avec un léger arrière-goût amer.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Dysenterie amibienne aiguë
- Amibiase intestinale chronique
- Amibiase hépatique et autres maladies systémiques dues à *E. histolytica*
- Giardiase

4.2 Posologie et mode d'administration

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés :

Adultes :

2 comprimés trois fois par jour pendant 5 jours

Population pédiatrique :

Enfants de 5 à 12 ans :

½ à 1 comprimé (en fonction de l'âge) trois fois par jour pendant 5 jours.

Le traitement peut être prolongé jusqu'à 10 jours dans les formes résistantes.

Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :

Adultes :

1 comprimé trois fois par jour pendant 5 jours.

Le traitement peut être prolongé jusqu'à 10 jours dans les formes résistantes. L'administration prolongée, par exemple en prophylaxie, n'est pas recommandée.

Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :

Adultes :

10 à 20 ml (deux à quatre cuillerées à thé) trois fois par jour pendant 5 jours.

Population pédiatrique :

Enfants de 1 à 5 ans :

5 ml (une cuillerée à thé) trois fois par jour pendant 5 jours.

Enfants de 5 à 12 ans :

5 à 10 ml (une à deux cuillerées à thé) trois fois par jour pendant 5 jours.

Enfants de plus de 12 ans :

10 à 20 ml (deux à quatre cuillerées à thé) trois fois par jour pendant 5 jours.

Le traitement peut être prolongé jusqu'à 10 jours dans les formes résistantes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- À éviter pendant la grossesse.
- **Syndrome de Cockayne**

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration prolongée, par exemple en prophylaxie, n'est pas recommandée.

Une surveillance clinique et biologique régulière (en particulier la numération des leucocytes) est recommandée si une administration pendant plus de 10 jours est considérée comme nécessaire et les patients devront être surveillés pour les réactions indésirables telles que neuropathie périphérique ou centrale (telles que paresthésie, ataxie, vertiges, crises convulsives)

Le métronidazole doit être utilisé avec précautions chez les patients atteints de maladie grave active ou chronique du système nerveux périphérique et central, en raison du risque d'aggravation neurologique.

L'effet anticoagulant de la warfarine peut être augmenté par le métronidazole (voir rubrique 4.5).

Une intolérance à l'alcool a été rapportée chez de nombreux patients prenant du métronidazole.

Les patients doivent être prévenus que le métronidazole peut rendre l'urine foncée.

Une baisse transitoire de la tension artérielle a été rapportée. Il peut donc être judicieux de diminuer la posologie de tout médicament antihypertenseur qui peut être administré simultanément aux comprimés.

Populations particulières

La demi-vie d'élimination du métronidazole reste inchangée en présence d'une insuffisance rénale. La posologie du métronidazole ne nécessite donc pas de réduction. Cependant ces patients retiennent les métabolites du métronidazole. La signification clinique en est actuellement inconnue.

Chez les patients sous hémodialyse, le métronidazole et les métabolites sont efficacement éliminés pendant une période de dialyse de huit heures. Le métronidazole doit donc être réadministré immédiatement après l'hémodialyse.

Aucun ajustement de routine dans la posologie du métronidazole ne doit être effectué chez les patients insuffisants rénaux sous dialyse péritonéale intermittente (DPI) ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Le métronidazole est principalement métabolisé par oxydation hépatique. Une diminution substantielle de la clairance du métronidazole peut survenir en présence d'une insuffisance hépatique avancée. Une accumulation significative peut survenir chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique et les concentrations plasmatiques élevées qui en résultent peuvent contribuer aux symptômes de l'encéphalopathie. Le métronidazole doit donc être administré avec précautions aux patients atteints d'encéphalopathie hépatique. La posologie quotidienne doit être réduite à un tiers et peut être administrée une fois par jour.

Entamizole 250 mg/200 mg, suspension :

Ce produit contient du saccharose et du sorbitol. Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les patients doivent être prévenus de ne pas prendre d'alcool pendant le traitement par le métronidazole et pendant au moins 48 heures après en raison de la possibilité d'une réaction de type disulfirame (effet antabuse). Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients qui utilisaient simultanément le métronidazole et le disulfirame. L'effet anticoagulant de la warfarine peut être augmenté par le métronidazole. En conséquence, une diminution de la posologie de la warfarine peut être nécessaire et les temps de prothrombine doivent être surveillés. Il n'y a pas d'interaction avec l'héparine.

Une rétention du lithium accompagnée de symptômes d'une éventuelle atteinte rénale a été rapportée chez des patients traités simultanément par le lithium et le métronidazole. Le traitement au lithium doit être diminué ou interrompu avant d'administrer le métronidazole. Les concentrations plasmatiques de lithium, de créatinine et des électrolytes doivent être surveillées chez les patients sous traitement par le lithium pendant qu'ils prennent le métronidazole.

Les patients prenant du phénobarbital ou de la phénytoïne métabolisent le métronidazole bien plus rapidement que la normale, réduisant la demi-vie jusqu'à environ 3 heures.

Le métronidazole réduit la clairance du 5-fluoro-uracile et peut donc avoir pour conséquence une toxicité accrue du 5-fluoro-uracile.

Les patients prenant de la ciclosporine ont un risque de niveaux sériques élevés de ciclosporine. La ciclosporine sérique et la créatinine sérique doivent être étroitement surveillées lorsqu'une coadministration est nécessaire.

Les niveaux plasmatiques de busulfan peuvent être augmentés par le métronidazole ce qui peut entraîner une toxicité sévère du busulfan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'Entamizole pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie et l'utilisation pendant ces périodes doit donc être évitée.

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 somnolence, de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels transitoires et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent survenir

Troubles hématologiques et du système lymphatique

- Temporaires et modérés : leucopénie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Asthénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Diminution de l'appétit

Troubles psychiatriques

- Dépression, insomnie

Troubles du système nerveux

- *Chez les patients sous traitement prolongé* : neuropathie périphérique

Investigations

- *Transitoires* : baisse de la tension artérielle

Troubles gastro-intestinaux

- Flatulences, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées

Affections cutanées et du tissu sous-cutané

- Prurit, urticaire

Troubles rénaux et urinaires

- Troubles de l'urètre, chromaturie

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés sous traitement par le métronidazole.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

- Agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopenie

Troubles du système immunitaire

- Réaction anaphylactique

Troubles psychiatriques

- Trouble psychotique, état confusionnel, hallucination

Troubles du système nerveux

- Céphalées, dysgueusie ;
- Somnolence, vertiges, convulsions, méningite aseptique, névrite optique ;
- Encéphalopathie (par exemple état confusionnel, céphalées, pyrexie, paralysie, photophobie, troubles du mouvement, troubles visuels, rigidité musculo-squelettique) ; *Subaigus, peuvent disparaître à l'arrêt du médicament* : syndrome cérébelleux (par exemple ataxie, dysarthrie, trouble de la démarche, nystagmus, tremblements) ;

Troubles généraux et problèmes au niveau du site d'administration

- Pyrexie

Troubles oculaires

- Troubles de la vision tels que diplopie et myopie, qui sont transitoires dans la plupart des cas.
- Neuropathie optique

Troubles gastro-intestinaux

Inconfort abdominal, bouche sèche, stomatite, décoloration de la langue ; *Réversible à l'arrêt du médicament* : pancréatite

Troubles hépato-biliaires

- Hépatite cholestatique, hépatite mixte, lésion hépatique, jaunisse
- Une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation de foie a été rapportée chez des patients traités par le métronidazole en association avec d'autres médicaments antibiotiques.
- Des cas d'hépatotoxicité sévère irréversible/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale avec un début très rapide après l'initiation de l'utilisation systémique du métronidazole, ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (latence entre le début du traitement et les signes d'insuffisance hépatique aussi court que 2 jours)

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané

- Angioedème, rash, érythème multiforme

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

- Myalgie, arthralgie

Troubles vasculaires

- Flush

Infections et infestations

- Éruption pustuleuse

Investigations

- Élévation des enzymes hépatiques, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la phosphatase alcaline sanguine.

4.9 Surdosage

Les symptômes connus du métronidazole étaient limités aux vomissements, à l'ataxie et à une légère désorientation. Un lavage gastrique précoce est recommandé en cas de surdosage important. Il n'existe pas d'antidote spécifique. En cas de suspicion de surdosage important, un traitement symptomatique et d'appoint doit être envisagé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le furoate de diloxanide et le métronidazole sont tous deux des amibicides. Entamizole est une combinaison de furoate de diloxanide, un amibicide luminal ; et de métronidazole, un amibicide tissulaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

-

5.3 Données de sécurité pré-clinique

-

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés :

Amidon de maïs ; stéarate de magnésium ; hydroxypropylméthylcellulose ; opaspray blanc ; talc, eau purifiée

Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :

Amidon de maïs ; stéarate de magnésium ; hydroxypropylméthylcellulose ; opaspray blanc ; talc, eau purifiée

Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :

Saccharose, solution de sorbitol à 70 % ; acide citrique monohydraté ; citrate de sodium dihydraté ; saccharine sodique ; cristaux de vanilline ; agar ; méthylparaben ; propylparaben ; colorant rouge (Érythrocin) ; Povidone (plage de valeurs de la constante K 29 à 32) ; Polysorbate 20 ; essence d'ananas ; eau purifiée

6.2 Incompatibilités

-

6.3 Stabilité

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés :

3 ans

Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :

3 ans

Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés et Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :

Conserver à température ambiante (20 à 35 °C) dans un endroit sec.

Protéger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :
Conserver à température ambiante (20 à 35 °C) dans un endroit sec.
Protéger de la chaleur et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Entamizole 250 mg/200 mg, comprimés pelliculés :
Plaquettes thermoformées de 30 comprimés.
Entamizole DS 500 mg/400 mg, comprimés pelliculés :
Plaquettes thermoformées de 15 comprimés.
Entamizole 250 mg/320 mg, suspension buvable :
Flacon en verre de 100 ml avec gobelet doseur

6.6 Précautions particulières d'élimination <et autres manipulations>

<Conformément au dossier local d'enregistrement>

7. Titulaire d'AMM

Abbott Laboratories (Pakistan) Ltd.
Opposite Radio Pakistan Transmission center,
Hyderabad road, Landhi Karachi Pakistan

Dernière mise à jour : 24 April 2023.