

Résumé des caractéristiques du produit

1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT**
Métronidazole UBIGEN 500 mg/100 ml
Solution pour perfusion Flacon 100 ml

2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Sr. No	Ingrédients	Specification	Quantité (mg/ml)	Fonction
01	Métronidazole	BP	5.000	Agent anti-infectieux
02	Chlorure de sodium (qualité injectable)	BP	7.400	Agent de tonicité
03	Phosphate d'hydrogène disodique anhydre (phosphate de sodium dibasique)	BP	1.500	Agent tampon
04	Acide citrique anhydre	BP	0.940	Agent tampon
05	Eau pour préparations injectables	BP	Q.S.P.	véhicule stérile

Excipients à effet notoire: sodium.

3. **FORME PHARMACEUTIQUE**
Solution pour perfusion.

4. **DONNEES CLINIQUES**

- 4.1 **Indications thérapeutiques**

Ce médicament est préconisé dans le traitement des amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique, des infections à germes anaérobies sensibles, des infections post-opératoires à germes anaérobies sensibles lors d'intervention chirurgicale digestive ou proctologique en association à un antibiotique actif sur les germes aérobies.

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

- 4.2 **Posologie et voie d'administration**

Posologie

Amibiase

- Adultes : 1,5 g/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses (500mg trois fois par jour en perfusion intraveineuse).
- Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.

Infections à germes anaérobies sensibles

- Adultes : 1 g à 1,5 g/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.
- Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.

Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie

L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période préopératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

- Adultes : 30 minutes avant le début de l'intervention, injection intraveineuse d'une dose unique de 1 g.
- Enfants : 30 minutes avant le début de l'intervention, injection intraveineuse d'une dose unique de 20 à 40 mg/kg.

Mode d'administration

Administration en perfusion veineuse lente, à raison d'un flacon de 100 ml (500 mg) passé en 30 à 60 minutes.

4.3 Contre-indications

Le métronidazole est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité (allergie) connue au métronidazole ou à tout autre médicament renfermant un dérivé imidazolé.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Lignée sanguine: si pour des raisons impératives, le métronidazole doit être administré pour une durée plus longue que celle recommandée, un examen hématologique régulier est conseillé, notamment la formule leucocytaire (globules blancs). Ces patients doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'apparition d'effets indésirables tels que confusion mentale, vertiges, ataxie (mauvaise coordination des mouvements volontaires) et crises convulsives.

Hypersensibilité / peau et annexes: des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital. La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aigüe généralisée qui impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole, seul ou associé. Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.

La survenue de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (voir rubrique 4.8) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associée.

Alcool : la prise de boissons alcoolisées est déconseillée durant le traitement et au moins le jour suivant l'arrêt du traitement en raison d'un possible effet antabuse (rougeur, chaleur, vomissements, accélération du rythme cardiaque).

Interactions médicamenteuses: busulfan (voir rubrique 4.5) ; disulfirame (voir rubrique 4.5).

Système nerveux: le métronidazole doit être utilisé avec précaution en cas d'affection sévère aiguë ou chronique du système nerveux, en raison du risque d'aggravation neurologique.

Le métronidazole doit être administré avec précaution aux patients qui présentent une encéphalopathie hépatique.

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 (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 des 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 (voir rubrique 4.8). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

Une coloration brune/rougeâtre de l'urine, sans aucune conséquence, peut apparaître durant le traitement.

Excipient à effet notoire: ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,740 g de sodium par 100 ml de solution. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Interactions avec les examens paracliniques: le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients

atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.

Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

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

Pour éviter toute interaction éventuelle avec d'autres médicaments, il convient d'informer le médecin ou le pharmacien de tous les autres traitements en cours.

Le métronidazole ne doit pas être utilisé en association avec le disulfirame, le busulfan, l'alcool et les médicaments contenant de l'alcool.

Le métronidazole peut aussi interagir avec les molécules suivantes : les anticoagulants oraux (surveillance du taux de prothrombine et ajustement de la posologie de l'anticoagulant en cas d'augmentation du risque hémorragique), le lithium et la ciclosporine (surveillance des taux plasmatiques qui peuvent augmenter), la phénytoïne et le phénobarbital (diminution du taux plasmatique du métronidazole), le 5-fluoro-uracile (surveillance des signes de toxicité, étant donné que la clairance peut être diminuée), les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, le Rifampicine.

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

L'utilisation du métronidazole durant la grossesse doit être bien évaluée en raison de son passage dans le placenta.

En cas d'allaitement, il est déconseillé de prendre ce médicament en raison de son passage dans le lait maternel.

4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à conduire des machines

En cas de survenue d'un état confusionnel, de vertiges, d'hallucinations, de convulsions et de troubles visuels transitoires liés à l'usage de ce médicament, il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ces

troubles.

4.8 Effets indésirables

Prévenir le médecin ou le pharmacien en cas d'effet indésirable lié à l'utilisation de ce produit.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

Troubles digestifs : crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, inflammation de la muqueuse buccale (bouche), altération du goût, perte d'appétit, des cas exceptionnels et réversibles de pancréatite (inflammation du pancréas).

Réactions allergiques : rash (éruptions), prurit (démangeaisons), bouffées de chaleur, urticaire (éruption cutanée avec des démangeaisons), fièvre, œdème de Quincke (réaction caractérisée par un gonflement du visage, de la langue, de la gorge ou du larynx), choc anaphylactique (réaction allergique sévère d'apparition soudaine), Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens Johnson, et très rarement éruptions de pustules.

Troubles du système nerveux central et périphérique : neuropathie sensorielle périphérique, maux de tête, vertiges, convulsions, ataxie (mauvaise coordination des mouvements volontaires), confusion, encéphalopathie pouvant être associés à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement, (d'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés, voir rubrique 4.4), syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) (voir rubrique 4.4), méningite aseptique (voir rubrique 4.4).

Troubles psychiatriques : désordres psychotiques avec confusion et 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 transitoires de la vue avec diplopie (perception d'une vision double), myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs, neuropathie/névrites optiques.

Trouble sanguins : très rares cas d'agranulocytose (diminution de certains globules blancs dans le sang), neutropénie (diminution du nombre de neutrophiles, type de globules blancs) et thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes).

Troubles hépatiques : très rares cas d'anomalies des tests de la fonction hépatique et d'hépatite cholestatique réversible.

Divers : une coloration brune/rougeâtre de l'urine, sans aucune conséquence, peut apparaître durant le traitement.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE: ANTI-BACTERIENS / DERIVES IMIDAZOLES (J: Anti-infectieux généraux). **CODE ATC** J01XD01.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le métronidazole interagit avec l'ADN pour provoquer la destruction de la structure et du brin

de l'ADN hélicoïdal, entraînant une inhibition de la synthèse protéique et la mort cellulaire chez les organismes sensibles. Il est efficace contre un large éventail d'organismes comprenant *E. histolytica*, *T. vaginalis*, *Giardia*, anaérobies, par ex. *Bacterioides* sp., *Fusobacterium* sp., *Clostridium* sp., *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. et modérément actif contre *Gardnerella* sp. et *Campylobacter* sp.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: Le métronidazole est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal et la biodisponibilité est de 90 à 100%. Une concentration plasmatique maximale d'environ 10 µg / ml est atteinte en moyenne 1 à 2 heures après l'administration de doses uniques de 500 mg de métronidazole.

Distribution: Le métronidazole est largement distribué. Il apparaît dans la plupart des tissus et des fluides corporels. Il traverse également le placenta et pénètre rapidement dans la circulation fœtale. Pas plus de 20% sont liés aux protéines plasmatiques.

Métabolisme et élimination: Le métronidazole est métabolisé dans le foie par l'oxydation de la chaîne latérale et la formation de glucuronide. La demi-vie d'élimination plasmatique du métronidazole est d'environ 6-9 heures; celle du métabolite hydroxy est légèrement plus longue. La majorité d'une dose de métronidazole est excrétée dans l'urine, principalement en tant que métabolites, entraînant une coloration des urines en brun/rougeâtre; une petite quantité apparaît dans les fèces.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, phosphate d'hydrogène disodique anhydre, acide citrique anhydre, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Stocker à une température inférieure à 25°C.

Protéger de la lumière et de l'humidité.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date figurant sur le conditionnement extérieur.

6.5 Nature et contenance du récipient

Une boîte en carton imprimée contient une bouteille étiquetée (verre transparent) de 100 ml de solution incolore à jaune pâle, et une notice bilingue (français/anglais).

- 7. COORDONNEES DU LABORATOIRE EXPLOITANT ET DU FABRICANT**
- 7.1 Nom et adresse du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché**
UBITHERA PHARMA PVT. LTD.
218, 2ND Floor, Vardhman Crown Mall
Plot No -2, LSC, Sector 19, Dwarka, New Delhi-110075, Inde
- 7.2 Nom et adresse du fabricant**
Lincoln Pharmaceuticals Limited
Trimul Estate, Khatraj, Tal. Kalol, Dist. Gandhinagar, Gujarat, Inde
- 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
Sans objet.
- 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
Sans objet.
- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**
Février 2021.
- 11. DOSIMETRIE**
Sans objet.
- 12. INSTRUCTION POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**
Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:

[Liste I]

Médicament réservé à l'usage hospitalier.