ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METRONIDAZOLE B BRAUN 0,5%, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métronidazole ..... 0,50 g

Pour 100 ml de solution pour perfusion

1 ml de solution contient 5 mg de métronidazole.

Excipients à effet notoire : 1 ml de solution contient 0,14 mmol (soit 3,22 mg) de sodium.

Teneur en électrolytes (pour 100 ml) :

Sodium.....14 mmol

Chlorure .....13 mmol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des infections provoquées par des micro-organismes sensibles au métronidazole (principalement les bactéries anaérobies).

Le métronidazole est indiqué chez les adultes et les enfants pour les indications suivantes :

- infections du système nerveux central (par ex. abcès cérébral, méningite) ;
- infections pulmonaires et pleurales (par ex. pneumonie nécrosante, pneumonie de déglutition, abcès pulmonaire) ;
- endocardite ;
- infections des voies gastro-intestinales et de la région abdominale (par ex. péritonite, abcès hépatique, infections post-opératoires suite à une chirurgie colique ou rectale, maladies purulentes dans les cavités abdominales et pelviennes) ;
- infections gynécologiques (par ex. endométrite, suite à une hystérectomie ou à une césarienne, fièvre puerpérale, avortement septique) ;
- infections des régions oreilles-nez-gorge et dents-bouche-mâchoire (par ex. angine de Plaut-Vincent) ;
- infections osseuses et articulaires (par ex. ostéomyélite) ;
- gangrène gazeuse ;
- septicémie avec thrombophlébite.

Dans une infection mixte aérobie et anaérobie, des antibiotiques appropriés au traitement de l'infection aérobie doivent être utilisés en plus de Metronidazole B Braun 0,5%.

Une utilisation prophylactique est toujours indiquée préalablement aux interventions présentant un risque élevé d'infections anaérobies (interventions gynécologiques et intra-abdominales).

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est ajustée en fonction de la réponse individuelle du patient au traitement, de son âge et de son poids corporel, et selon la nature et la gravité de la maladie.

Les recommandations posologiques suivantes doivent être respectées :

Adultes et adolescents

Traitement des infections anaérobies

Généralement, une dose unique de 1 500 mg (300 ml) est administrée le premier jour du traitement suivie de 1 000 mg (200 ml) administrés sous forme de doses uniques les jours suivants.

Autrement, 500 mg (100 ml) peuvent être administrés toutes les 8 heures. Sur indication médicale, une dose de charge de 15 mg/kg de poids corporel (PC) peut être administrée au début du traitement.

La durée du traitement dépend de son effet. Dans la plupart des cas, un traitement de 7 jours sera suffisant. Sur indication clinique, le traitement peut être poursuivi au-delà de cette période. (Voir également rubrique 4.4.)

Prophylaxie contre les infections post-opératoires provoquées par des bactéries anaérobies

500 mg, avec l'administration terminée environ une heure avant la chirurgie. La dose est répétée 8 et 16 heures après.

Population pédiatrique

Traitement des infections anaérobies

- Enfants de plus de 8 semaines et jusqu'à 12 ans :
  La dose habituelle est de 20 – 30 mg par kg de PC par jour sous forme de dose unique ou fractionnée en doses de 7,5 mg par kg de PC toutes les 8 heures. La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 40 mg par kg de PC, en fonction de la gravité de l'infection.
- Enfants de moins de 8 semaines :
  15 mg par kg de PC sous forme de dose unique quotidienne ou fractionnée en doses de 7,5 mg par kg de PC toutes les 12 heures.
- Chez les nouveau-nés présentant un âge gestationnel inférieur à 40 semaines :
  Une accumulation de métronidazole peut survenir au cours de la première semaine suivant leur naissance. Par conséquent, les concentrations sériques de métronidazole doivent être surveillées de préférence après quelques jours de traitement.

Le traitement dure généralement 7 jours.

Prophylaxie contre les infections post-opératoires provoquées par des bactéries anaérobies

- Enfants de moins de 12 ans :
  20 – 30 mg/kg de PC sous forme de dose unique administrés 1 – 2 heures avant la chirurgie.
- Nouveau-nés présentant un âge gestationnel inférieur à 40 semaines :
  10 mg/kg de PC sous forme de dose unique administrés avant la chirurgie.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune réduction de dose n'est nécessaire, voir rubrique 5.2.

Chez les patients hémodialysés, la dose habituelle de métronidazole doit être programmée après l'hémodialyse les jours de dialyse afin de compenser la perte de métronidazole au cours de la procédure.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le contenu d'un flacon ou d'une poche doit être perfusé lentement par voie intraveineuse, c.-à-d. 100 ml au maximum sur 20 minutes au minimum, mais sur une heure en temps normal.

Métronidazole B Braun 0,5% peut également être dilué avant administration, en ajoutant le médicament à une solution véhicule intraveineuse telle qu'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9

% ou de glucose à 5 %.

Des antibiotiques prescrits simultanément doivent être administrés séparément.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés nitroimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints de lésions hépatiques graves ou présentant une altération de l'hématopoïèse (par ex. granulocytopénie), le métronidazole doit être uniquement utilisé si ses bénéfices escomptés sont manifestement plus importants que les risques potentiels.

En raison du risque d'aggravation, le métronidazole doit également être utilisé chez les patients atteints de maladies graves, actives ou chroniques, du système nerveux périphérique et central, uniquement si ses bénéfices escomptés sont manifestement plus importants que les risques potentiels.

Des cas de crise convulsive, de myoclonie et de neuropathie périphérique, cette dernière étant principalement caractérisée par l'engourdissement ou la paresthésie d'une extrémité, ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole. L'apparition de signes neurologiques anormaux exige une évaluation rapide du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement.

En cas de réactions d'hypersensibilité sévères (par ex. choc anaphylactique), le traitement par Métronidazole B Braun 0,5% doit être arrêté immédiatement et un traitement d'urgence établi doit être initié par des professionnels de santé qualifiés.

Une diarrhée persistante sévère survenant au cours du 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 maladie intestinale, précipitée par le traitement antibiotique, peut menacer le pronostic vital et requiert un traitement approprié immédiat. Aucun médicament antipéristaltique ne doit être administré.

La durée du traitement par métronidazole ou par des médicaments contenant d'autres nitroimidazoles ne doit pas dépasser 10 jours. La durée du traitement peut être prolongée uniquement pour des cas spécifiques bien définis et si absolument nécessaire ; cette période doit être accompagnée d'une surveillance clinique et biologique appropriée. Le renouvellement du traitement doit être restreint au maximum et appliqué à des cas spécifiques bien définis uniquement. Ces restrictions doivent être strictement respectées car la possibilité que le métronidazole développe une activité mutagène ne peut être exclue avec certitude et car une augmentation de la fréquence de certaines tumeurs a été constatée lors d'études effectuées chez l'animal.

Micro-organismes non sensibles

Un traitement par métronidazole peut induire la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfections, des mesures appropriées doivent être prises.

Hépatotoxicité chez les patients atteints du syndrome de Cockayne

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 ne doit pas être utilisé, sauf s'il est estimé que le bénéfice l'emporte sur le risque et 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 (voir rubrique 4.8).

Un traitement prolongé par métronidazole peut être associé à une dépression de la moelle osseuse, menant à une altération de l'hématopoïèse. Manifestations, voir rubrique 4.8. La numération globulaire

doit être surveillée attentivement au cours de la prolongation du traitement.

Mises en garde/précautions particulières relatives aux excipients

Ce médicament contient 966 mg (42 mmol) de sodium pour une dose de 300 mL, ce qui équivaut à 49% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Interférence avec les tests de laboratoire

Le métronidazole interfère avec le dosage spectrophotométrique de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT), de la lactate déshydrogénase (LDH), des triglycérides et de la glucose hexokinase résultant en des valeurs réduites (éventuellement proches de zéro).

Le métronidazole possède une absorbance élevée à la longueur d'onde à laquelle le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) est mesuré. Par conséquent, des concentrations élevées en enzymes hépatiques peuvent être cachées par le métronidazole lorsqu'elles sont mesurées par des méthodes de flux continu basées sur une diminution du point final de NADH réduit. Des concentrations anormalement faibles d'enzymes hépatiques, y compris des valeurs nulles, ont été rapportées.

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

Interactions avec d'autres médicaments

- Amiodarone

Une prolongation de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportées avec la co-administration de métronidazole et d'amiodarone. Il convient de surveiller l'intervalle QT sur l'ECG si l'amiodarone est utilisé en association avec le métronidazole. Il doit être conseillé aux patients traités en ambulatoire de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être évocateurs de torsades de pointes tels que des étourdissements, des palpitations ou une syncope.

- Barbituriques

Le phénobarbital peut augmenter le métabolisme hépatique du métronidazole, réduisant sa demi-vie plasmatique à 3 heures.

- Busulfan

Sa co-administration avec le métronidazole peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques du busulfan. Le mécanisme d'interaction n'a pas été décrit. En raison du risque de toxicité et de mortalité importantes associés à des taux plasmatiques élevés de busulfan, son utilisation concomitante avec le métronidazole doit être évitée.

- Carbamazépine

Le métronidazole peut inhiber le métabolisme de la carbamazépine et, en conséquence, en accroître les concentrations plasmatiques.

- Cimétidine

La cimétidine administrée simultanément peut réduire l'élimination du métronidazole dans des cas isolés et, par la suite, mener à des concentrations sériques accrues de métronidazole.

- Contraceptifs

Certains antibiotiques peuvent, dans quelques cas exceptionnels, diminuer l'effet des pilules contraceptives en interférant avec l'hydrolyse bactérienne des conjugués stéroïdiens dans l'intestin et ainsi réduire la réabsorption de stéroïdes non conjugués. Par conséquent, les taux plasmatiques du stéroïde actif diminuent. Cette interaction inhabituelle peut survenir chez les femmes présentant une excrétion élevée de conjugués stéroïdiens par la bile. Des cas cliniques d'échec de contraceptifs oraux en association avec différents antibiotiques, par ex. l'ampicilline, l'amoxicilline, les tétracyclines et également le métronidazole, ont été décrits.

- Dérivés de la coumarine

Un traitement concomitant avec le métronidazole peut potentialiser l'effet anticoagulant de ces dérivés et augmenter le risque de saignement en raison de la réduction de leur dégradation hépatique. Un ajustement de la dose de l'anticoagulant peut s'avérer nécessaire.

- Ciclosporine

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

- Disulfirame

Une administration simultanée de disulfirame peut provoquer des états de confusion voire des réactions

psychotiques. L'association de ces deux agents doit être évitée.

- Fluorouracile

Le métronidazole inhibe le métabolisme du fluorouracile administré simultanément. La concentration plasmatique du fluorouracile est donc accrue.

- Lithium

Des précautions doivent être prises lorsque le métronidazole est administré simultanément aux sels de lithium, car une augmentation des concentrations sériques de lithium a été observée lors du traitement par métronidazole.

- Mycophénolate mofétil

Les substances modifiant la flore gastro-intestinale (par ex. les antibiotiques) peuvent réduire la biodisponibilité orale des acides mycophénoliques. Une surveillance clinique et biologique étroite est recommandée afin d'observer toute diminution de l'effet immunosuppresseur de l'acide mycophénolique au cours d'un traitement concomitant avec des agents anti-infectieux.

- Phénytoïne

Le métronidazole inhibe le métabolisme de la phénytoïne, administrée simultanément. La concentration plasmatique de la phénytoïne est donc accrue. De plus, l'efficacité du métronidazole est réduite lorsque la phénytoïne est administrée simultanément.

- Tacrolimus

Sa co-administration avec le métronidazole peut augmenter les concentrations sériques du tacrolimus. Le mécanisme proposé est basé sur 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 ajustée en conséquence, en particulier, à la suite de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par métronidazole chez les patients stabilisés sous tacrolimus.

Autres formes d'interaction

- Alcool

La consommation de boissons alcoolisées doit être évitée au cours du traitement par métronidazole étant donné que des réactions indésirables telles que des étourdissements et des vomissements peuvent survenir (effet semblable au disulfirame).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'utilisation du métronidazole au cours de la grossesse n'a pas été suffisamment démontrée. En particulier, les rapports sur l'utilisation en début de grossesse sont contradictoires. Quelques études ont indiqué un taux accru de malformations. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes du métronidazole (voir rubrique 5.3).

Au cours du premier trimestre, Métronidazole B Braun 0,5% doit être uniquement utilisé pour traiter des infections graves menaçant le pronostic vital, si aucune autre alternative plus sûre n'est possible. Au cours des deuxième et troisième trimestres, Métronidazole B Braun 0,5% peut également être utilisé pour traiter d'autres infections si ses bénéfices escomptés sont manifestement plus importants que tout risque potentiel.

Allaitement

Étant donné que le métronidazole est sécrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement. De même, après la fin du traitement par métronidazole, il convient d'attendre 2 à 3 jours supplémentaires avant de reprendre l'allaitement en raison de la demi-vie prolongée du métronidazole.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal indiquent uniquement une possible influence négative du métronidazole sur le système reproducteur de l'homme si des doses élevées nettement supérieures à la dose maximale recommandée pour les humains sont administrées.

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

Même si le métronidazole est utilisé suivant les instructions, il peut modifier la réactivité à tel point que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est altérée. Cela est valable à un degré encore plus élevé au début du traitement ou en association avec la consommation d'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont principalement associés à une utilisation prolongée ou à des doses élevées. Les effets les plus fréquemment rencontrés incluent des nausées, des sensations gustatives anormales et un risque de neuropathie en cas de traitement à long terme.

Dans la liste ci-dessous, les termes suivants sont utilisés pour décrire les fréquences des effets indésirables :

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)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- **Infections et infestations**
  - Fréquents : Surinfections fongiques.
  - Rares : Colite pseudomembraneuse, qui peut se produire au cours de ou après le traitement, se manifestant sous la forme d'une diarrhée persistante sévère. Pour des renseignements concernant le traitement d'urgence, voir rubrique 4.4.
  - Fréquence indéterminée : Surinfections bactériennes.
- **Affections hématologiques et du système lymphatique**
  - Très rares : Au cours du traitement par métronidazole, diminution des numérations des leucocytes et des plaquettes (granulocytopénie, agranulocytose, pancytopénie et thrombocytopénie).
  - Fréquence indéterminée : Leucopénie, anémie aplasique.

    Au cours d'une administration prolongée, une surveillance régulière de la numération globulaire est obligatoire.
- **Affections du système immunitaire**
  - Rares :
    - Réactions sévères d'hypersensibilité systémique aiguë : anaphylaxie, jusqu'au choc anaphylactique.
    - Réactions cutanées sévères, voir « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » ci-dessous.

    Ces réactions sévères requièrent une intervention thérapeutique immédiate.
  - Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité légères à modérées, par ex. réactions cutanées (voir « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » ci-dessous), œdème de Quincke.
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition**
  - Fréquence indéterminée : Anorexie.
- **Affections psychiatriques**
  - Très rares : Troubles psychotiques, comprenant des états de confusion, hallucination.
  - Fréquence indéterminée : Dépression.
- **Affections du système nerveux**
  - Très rares : Encéphalopathie, céphalées, fièvre, somnolence, étourdissements, troubles de la vue et du mouvement, vertiges, ataxie, dysarthrie, convulsions.
  - Fréquence indéterminée :
    - Somnolence ou insomnie, myoclonie, crises d'épilepsie, neuropathie périphérique se manifestant sous la forme de paresthésie, douleurs, sensation de poils et picotements dans les extrémités.

- Méningite aseptique.

Si des crises d'épilepsie ou des signes de neuropathie périphérique ou d'encéphalopathie apparaissent, le médecin traitant doit en être informé immédiatement.

- **Affections oculaires**
  - Très rares : Troubles de la vision, par ex. diplopie, myopie.
  - Fréquence indéterminée : Crise oculogyre, neuropathie/névrite optique (cas isolés).
- **Affections cardiaques**
  - Rares : Modifications de l'ECG telles qu'un aplatissement de l'onde T.
- **Affections gastro-intestinales**
  - Fréquence indéterminée :
    - Vomissements, nausée, diarrhée, glossite et stomatite, éructation avec goût amer, pression épigastrique, goût métallique, langue chargée.
    - Dysphagie (provoquée par les effets du métronidazole au niveau du système nerveux central),
- **Affections hépatobiliaires**
  - Très rares :
    - Valeurs anormales des enzymes hépatiques et de la bilirubine.
    - Hépatite, ictère, pancréatite.
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**
  - Très rares :
    - Réactions cutanées allergiques, par ex. prurit, urticaire.
    - Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (cas isolés).

    Les deux dernières réactions requièrent une intervention thérapeutique immédiate.
  - Fréquence indéterminée : Érythème polymorphe.
- **Affections musculo-squelettiques et systémiques**
  - Très rares : Arthralgie, myalgie.
- **Affections du rein et des voies urinaires**
  - Peu fréquents : Urine de couleur foncée (due à un métabolite du métronidazole).
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**
  - Fréquence indéterminée : Irritation des veines (jusqu'à la thrombophlébite) après administration intraveineuse, états de faiblesse, fièvre.

Des cas d'hépatotoxicité irréversible sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement systémique par le métronidazole ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez l'enfant sont identiques à ceux de l'adulte.

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

- Symptômes

Les effets indésirables décrits dans la rubrique 4.8 peuvent apparaître comme signes et symptômes d'un surdosage.

- Traitement

Il n'existe aucun traitement ou antidote spécifique qui puisse être appliqué en cas de surdosage grave de métronidazole. Si nécessaire, le métronidazole peut être efficacement éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des nitro-5 imidazoles, code ATC : J01XD01.

Le métronidazole est un anti-infectieux, de la famille des nitro-5-imidazolés.

Mécanisme d'action

En lui-même, le métronidazole est inefficace. C'est un composé stable capable de pénétrer dans les 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, puis à la mort cellulaire.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité du métronidazole dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le micro-organisme concerné.

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour le métronidazole et sont énumérés ci-dessous : <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Liste des organismes sensibles et résistants

Source: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Allemagne, Avril 2022.

Espèces habituellement sensibles
Bactéries anaérobies
Bacteroides fragilis
Clostridioides difficile°
Clostridium perfringens°Δ
Fusobacterium spp. °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Porphyromonas spp. °
Prevotella spp.
Veillonella spp. °
Autres micro-organismes
Entamoeba histolytica°
Giardia lamblia°
Trichomonas vaginalis°

Espèces modérément sensibles
Bactéries aérobies à Gram négatif
Helicobacter pylori[1]

Espèces naturellement résistantes
Anaérobies
Gardnerella vaginalis°[2]
Toutes les bactéries aérobies strictes
Micro-organismes à Gram positif
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
Micro-organismes à Gram négatif
Enterobacterales
Haemophilus spp.

° Au moment de la publication de ces tableaux, aucune donnée mise à jour n'était disponible. Les livres de référence et les recommandations thérapeutiques relatent une activité du métronidazole surdes souches.

[1] Taux de résistance primaire au métronidazole rapportés entre 30 et 50% environ. Taux de résistance secondaire rapportés ≥ 50 %.

[2] La plupart des souches sont anaérobies facultatives

[Δ] 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.

Dans *H. pylori*, la résistance au métronidazole est provoquée par les mutations d'un gène qui code la NADPH nitroréductase. Ces mutations entraînent une modification d'acides aminés qui rend l'enzyme inactive. Ainsi, l'étape d'activation du métronidazole en radical nitroso actif n'a pas lieu.

Les souches de *Bacteroides* résistantes au métronidazole possèdent des gènes codant des nitroimidazoles réductases, lesquelles 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 nitroimidazoles (tinidazole, ornidazole, nimorazole).

La prévalence de la résistance acquise de chaque espèce peut varier en fonction de la région géographique et du temps. En conséquence, pour définir le traitement adéquat des infections graves en particulier, des informations locales spécifiques concernant la résistance doivent être disponibles. 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 micro-organismes et leur sensibilité au métronidazole est nécessaire, en particulier en cas d'infections graves ou d'échec du traitement.

Population pédiatrique

Voir rubrique 4.2

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Étant donné que Métronidazole B Braun 0,5% est perfusé par voie intraveineuse, la biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

Le métronidazole est largement distribué dans les tissus corporels après l'injection. Le métronidazole apparaît dans la majorité des tissus et des liquides corporels, dont la bile, les os, les abcès cérébraux, le liquide céphalorachidien, le foie, la salive, le liquide séminal et les sécrétions vaginales, et atteint des concentrations similaires à celles du plasma. Il passe également dans le placenta et est retrouvé dans le lait maternel des mères allaitantes à des concentrations équivalentes à celles du sérum. La liaison protéique est inférieure à 20 %, le volume de distribution apparent est de 36 litres.

Biotransformation

Le métronidazole est métabolisé dans le foie par oxydation de la chaîne latérale et formation de glucuronide. Ses métabolites incluent un produit d'oxydation acide, un dérivé hydroxy et du glucuronide. Le principal métabolite présent dans le sérum est le métabolite hydroxylé, le principal métabolite présent dans les urines est le métabolite acide.

Elimination

Environ 80% de la substance est excrétée dans les urines dont moins de 10% sous la forme inchangée du médicament. De faibles quantités sont excrétées par le foie. La demi-vie d'élimination est de 8 (6-10) heures.

Caractéristiques dans les groupes de patients spéciaux

Une **insuffisance rénale** retarde l'excrétion seulement à un degré insignifiant.

Un ralentissement de la clairance plasmatique et une prolongation de la demi-vie sérique (jusqu'à 30h) sont attendues en cas de **maladies hépatiques sévères**.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration unique

La dose toxique la plus faible de métronidazole administrée par voie intraveineuse qui a été publiée est de 30 mg/kg de PC.

Toxicologie en administration répétée

Chez le chien, les effets toxiques sont apparus sous la forme d'ataxie et de tremblements après une administration répétée. Dans les études effectuées chez le singe, une augmentation dose-dépendante de la dégénérescence hépatocellulaire a été démontrée à la suite d'une administration étendue sur une année.

Potentiel mutagène et tumorigène

Le métronidazole possède un effet mutagène chez les bactéries après nitroréduction. Des études méthodologiquement valides n'ont apporté aucun résultat suggérant un effet mutagène sur les cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*. Des études sur les lymphocytes de patients traités par métronidazole n'ont apporté aucun résultat significatif indiquant des effets génotoxiques.

Certains résultats suggèrent un effet tumorigène chez le rat et la souris. Il convient de noter que le taux de tumeurs pulmonaires a augmenté chez la souris à la suite d'une administration orale. Cela ne semble pourtant pas être dû à un mécanisme génotoxique, car après des doses élevées de métronidazole, aucune augmentation des taux de mutations n'a été observée dans divers organes, y compris les poumons, de souris transgéniques.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet tératogène ou ni aucun autre effet embryotoxique n'a été observé dans des études effectuées chez le rat et le lapin.

Après une administration répétée de métronidazole à des rats sur 26 à 80 semaines, une dystrophie testiculaire et prostatique a été observée à des doses élevées seulement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, 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 à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture

3 ans

Après première ouverture du flacon/poche

Le contenu non utilisé doit être éliminé et ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Après dilution selon les instructions

D'un point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement. Si la dilution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon ou la poche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 100 ml en flacon (verre) de 250 ml.
- 100 ml en flacon (verre) de 125 ml.
- 100 ml en poche Ecoflac (polyéthylène), coffret de 20.
- 200 ml en poche Ecoflac (polyéthylène), coffret de 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Autres instructions de manipulation :

À usage unique exclusivement. Le flacon ou la poche et tout contenu non utilisé doivent être éliminés après utilisation.

Le produit peut être dilué dans des solutions pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. Pour les procédures de dilution, les précautions habituelles d'asepsie doivent être respectées.

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore ou légèrement jaunâtre et si le flacon ou la poche et sa fermeture ne montrent aucun signe visible de dommage.

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

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

B. BRAUN MEDICAL
26 RUE ARMENGAUD
92210 SAINT-CLOUD

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

- 34009 554 878 3 8 : 100 ml en flacon (verre) de 250 ml.
- 34009 555 953 9 7 : 100 ml en flacon (verre) de 125 ml.
- 34009 561 249 8 5 : 200 ml en poche Ecoflac (polyéthylène), coffret de 20.
- 34009 550 827 8 1 : 100 ml en poche ECOFLAC (polyéthylène), coffret de 20.

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

Date de première autorisation : 10/08/1984
Date du dernier renouvellement : 16/08/2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24/06/2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.