

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 5 mg de métronidazole

100 ml de solution contiennent 500 mg de métronidazole

Excipients à effet notoire :

1 ml de solution contient 0,14 mmol (soit 3,22 mg) de sodium.

Contenu 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 transparente, incolore ou légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Le métronidazole est indiqué chez les adultes et les enfants dans les cas suivants :

- infections du système nerveux central (par exemple, abcès du cerveau, méningite)
- infections pulmonaires et pleurales (par exemple, pneumonie nécrosante, pneumonie de déglutition, abcès du poumon)
- endocardite
- infections des voies gastro-intestinales et de la zone abdominale (par exemple, péritonite, abcès du foie, infections post-opératoires après chirurgie du colon et du rectum, maladies purulentes dans les cavités abdominales et pelviennes)
- infections gynécologiques (par exemple, endométrite, les infections consécutives à une hystérectomie ou à une opération par césarienne, fièvre puerpérale, avortement septique)
- infections des régions oreilles-nez-gorge et dents-bouche-mâchoires (par exemple, angine de Plaut-Vincent)
- infections des os et des articulations (par exemple, l'ostéomyélite)
- gangrène gazeuse
- septicémie avec thrombophlébite.

En cas d'infection mixte aérobie/anaérobie, il est recommandé d'utiliser des antibiotiques appropriés pour traiter l'infection aérobie en plus de Metronidazole B. Braun 5 mg/ml.

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

Il est conseillé de suivre les directives officielles en matière d'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le dosage est ajusté en fonction de la réaction de chaque patient à la thérapie, de son âge et de son poids et en fonction de la nature et de la gravité de la maladie.

Il est conseillé de suivre les instructions de dosage suivantes :

Adultes et adolescents

Traitement des infections anaérobies

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

Il est également possible d'administrer 500 mg (100 ml) toutes les 8 heures. Sur indication médicale, la dose initiale de 15 mg/kg de poids corporel (PC) peut être administrée au début du traitement.

La durée de la thérapie dépend de l'effet du traitement. Dans la majorité des cas, un traitement de 7 jours suffira. Si cliniquement indiqué, le traitement peut être poursuivi au-delà de cette durée. (Voir également la rubrique 4.4).

Prophylaxie des infections postopératoires provoquées par des bactéries anaérobies :

500 mg, l'administration devant être terminée environ une heure avant l'intervention chirurgicale. La dose est répétée après des périodes de temps de 8 et 16 heures.

Population pédiatrique

Traitement des infections anaérobies

- Enfants âgés de plus de 8 semaines à 12 ans :
La dose quotidienne habituelle est de 20 à 30 mg par kg de PC par jour sous forme de dose unique ou divisée 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 âgés de moins de 8 semaines :
15 mg par kg de PC sous forme de dose unique ou divisés en doses de 7,5 mg par kg de PC toutes les 12 heures.
- Chez les nouveau-nés présentant un âge gestationnel de moins de 40 semaines, une accumulation de métronidazole peut survenir au cours de la première semaine de vie ; les concentrations sériques de métronidazole doivent par conséquent être surveillées de préférence après quelques jours de traitement.

La durée de la thérapie est en général de 7 jours.

Prophylaxie des infections postopératoires provoquées par des bactéries anaérobies :

- Enfants âgés de moins de 12 ans :
20 à 30 mg/kg de PC sous forme de dose unique administrée 1 à 2 heures avant l'intervention chirurgicale.
- Nouveau-nés présentant un âge gestationnel de moins de 40 semaines :
10 mg/kg de PC sous forme de dose unique avant l'intervention chirurgicale.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose ; voir à la rubrique 5.2.

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La demi-vie dans le sérum étant prolongée et la clairance plasmatique retardée dans les cas d'insuffisance hépatique grave, les patients souffrant d'une maladie hépatique grave devront recevoir des doses moins importantes (voir rubrique 5.2)

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le contenu du flacon sera administré par perfusion lente par voie intraveineuse, c'est-à-dire selon un volume maximal de 100 ml sur une période non inférieure à 20 minutes, mais normalement en l'espace d'une heure. Metronidazole B. Braun 5 mg/ml peut également être dilué avant administration en ajoutant le médicament à une solution véhicule par voie intraveineuse, par exemple, sous la forme d'une solution pour perfusion de 0,9 % de chlorure de sodium ou de 5 % de glucose.

Des antibiotiques prescrits simultanément doivent être administrés séparément.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés de nitroimidazole 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 présentant une atteinte hépatique grave ou une hématopoïèse altérée (par exemple, granulocytopénie), le métronidazole ne sera utilisé que si les bénéfices attendus sont largement supérieurs aux risques éventuels.

De même, en raison du risque d'aggravation, le métronidazole ne sera utilisé chez des patients souffrant de maladies graves actives ou chroniques du système nerveux périphérique et central que si ses bénéfices attendus sont largement supérieurs aux risques éventuels.

Des crises de convulsion, une myoclonie et une neuropathie périphérique, cette dernière étant principalement caractérisée par l'engourdissement ou la paresthésie d'une extrémité, ont été décrites chez des patients traités au métronidazole. L'apparition de signes neurologiques anormaux requiert une évaluation rapide du rapport bénéfice/risque quant à la poursuite de la thérapie.

En cas de réactions d'hypersensibilité grave (par exemple, un choc anaphylactique), le traitement avec Metronidazole B. Braun 5 mg/ml doit être immédiatement interrompu, et un traitement d'urgence établi doit être initié par des professionnels de la santé qualifiés.

Une diarrhée persistante grave se produisant au cours du traitement ou pendant les semaines suivantes peut être due à une colite pseudo-membraneuse (provoquée dans la majorité des cas par l'espèce *Clostridioides difficile*), voir la rubrique 4.8. Cette maladie intestinale, déclenchée précocement par le traitement antibiotique, peut s'avérer mortelle et nécessite un traitement approprié immédiat. Il ne faut pas administrer de médicament antipéristaltique.

La durée de la thérapie au métronidazole ou avec des médicaments contenant d'autres nitroimidazoles ne devrait pas dépasser 10 jours. Ce n'est que dans des cas spécifiques électifs et de nécessité avérée, que la période de traitement pourra être prolongée, sous une surveillance appropriée en clinique et en laboratoire. Une thérapie répétée devrait être limitée autant que possible et ne concerner que des cas électifs spécifiques. Ces restrictions doivent être rigoureusement observées, car la possibilité que le métronidazole exerce une activité mutagène ne peut être exclue sans risque, et parce que les expériences faites sur les animaux ont révélé une augmentation de l'incidence de certaines tumeurs.

Des déséquilibres de la flore (prolifération fongique/bactérienne) et de possibles surinfections peuvent survenir, en particulier lors d'un traitement prolongé par le métronidazole ou chez les patients immunodéprimés.

Des réactions indésirables cutanées sévères, notamment des cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées lors de l'utilisation du métronidazole. Les symptômes peuvent être graves et sont susceptibles d'engager le pronostic vital. Si des signes ou symptômes de réactions indésirables cutanées sévères apparaissent, l'injection de métronidazole doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Traitement prolongé par le métronidazole peut être associé à une dépression médullaire, pouvant entraîner une hématopoïèse réduite. Voir rubrique 4.8 pour les manifestations cliniques.

Le nombre de cellules sanguines doit être soigneusement surveillé pendant le traitement prolongé.

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 les bénéfices l'emportent sur les risques 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).

Mises en garde spéciales / précautions relatives aux excipients

Ce médicament contient 322 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à 16 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Interférence avec les essais en laboratoire

Le métronidazole interfère avec la détermination enzymatique-spectrophotométrique de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT), de la lactate déshydrogénase (LDH), des triglycérides et de la glucose hexokinase, ce qui se traduit par une diminution des valeurs (éventuellement jusqu'à zéro).

Le métronidazole présente une absorbance élevée à la longueur d'onde à laquelle le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) est déterminé. Des concentrations élevées d'enzymes hépatiques peuvent donc être masquées par le métronidazole, dans le cas de mesures effectuées selon des procédés en flux continu qui se basent sur une diminution du point final de NADH réduit. Des concentrations enzymatiques hépatiques inhabituellement faibles, 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

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés, en particulier lorsque le métronidazole était administré en concomitance avec des médicaments eux-mêmes susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors de l'administration concomitante de métronidazole avec respectivement l'amiodarone ou la ciprofloxacine. Il peut être approprié de surveiller l'intervalle QT à l'ECG si l'amiodarone ou la ciprofloxacine est utilisée en association avec le métronidazole. Les patients traités en ambulatoire doivent être informés de consulter un médecin en cas de symptômes pouvant indiquer la survenue de torsades de pointes, tels que des étourdissements, des palpitations ou une syncope.

Barbituriques

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

Busulfan

La co-administration avec le métronidazole peut sensiblement accroître les concentrations plasmatiques du busulfan. Le mécanisme d'interaction n'a pas été décrit. En raison de la possibilité d'une toxicité grave et de mortalité liées à des taux élevés de busulfan dans le plasma, il est conseillé d'éviter de l'utiliser de manière concomitante avec le métronidazole.

Carbamazépine

Le métronidazole peut inhiber le métabolisme de la carbamazépine et, en conséquence, en augmenter les concentrations dans le plasma.

Cimétidine

L'administration concomitante de cimétidine peut diminuer l'élimination du métronidazole dans des cas isolés, ce qui se traduit par des concentrations accrues de métronidazole dans le sérum.

Dérivés de la coumarine

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

Cyclosporine

Lors d'une thérapie simultanée à base de cyclosporine et de métronidazole, il existe un risque que les concentrations sériques de cyclosporine augmentent. Une surveillance fréquente de la cyclosporine et de la créatinine s'avère nécessaire.

Disulfiram

L'administration concomitante de disulfiram peut engendrer des états de confusion, voire même des réactions psychotiques. L'association de ces deux agents doit être évitée.

Fluorouracile

Le métronidazole inhibe le métabolisme du fluorouracile administré de manière concomitante, de sorte que la concentration du fluorouracile s'accroît dans le plasma.

Lithium

Des précautions doivent être prises lorsque le métronidazole est administré simultanément avec des sels de lithium, dans la mesure où des concentrations élevées de lithium ont été observées sous thérapie au métronidazole.

Mycophénolate mofétil

Les substances qui altèrent la flore gastro-intestinale (par exemple, les antibiotiques) peuvent réduire la biodisponibilité orale des produits d'acide mycophénolique. Il est recommandé d'effectuer une étroite surveillance en clinique et en laboratoire pour prouver l'effet immunosuppresseur diminué de l'acide mycophénolique pendant une thérapie concomitante à base d'agents anti-infectieux.

Phénytoïne

Le métronidazole inhibe le métabolisme de la phénytoïne administrée de manière concomitante, ce qui signifie que la concentration de phénytoïne s'accroît dans le plasma. D'autre part, l'efficacité du métronidazole est moindre lorsque la phénytoïne est administrée conjointement.

Tacrolimus

La co-administration avec le métronidazole peut accroître les concentrations sanguines du tacrolimus. Le mécanisme proposé est l'inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus via CYP 3A4. Il est conseillé de vérifier souvent les taux de tacrolimus dans le sang, ainsi que la fonction rénale, et d'ajuster le dosage en

conséquence, en particulier, après initiation ou interruption d'une thérapie par métronidazole chez des patients pour lesquels le schéma posologique du tacrolimus est stabilisé.

Autres formes d'interactions

Alcool

La consommation de boissons alcoolisées doit être évitée pendant la thérapie au métronidazole, car des réactions indésirables, telles que des vertiges et des vomissements, peuvent se produire (effets analogues à ceux produits par le disulfiram).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'utilisation du métronidazole pendant la grossesse n'a pas été suffisamment démontrée. En particulier, les rapports sur l'utilisation au début de la grossesse sont contradictoires. Certaines études ont indiqué un taux de malformations accru. Dans les expériences sur les animaux, le métronidazole n'a présenté aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3).

Au cours du premier trimestre, il est conseillé de n'utiliser Metronidazole B. Braun 5 mg/ml que pour traiter des infections graves présentant un risque mortel et en l'absence d'alternative plus sûre. Au cours des deuxième et troisième trimestres, Metronidazole B. Braun 5 mg/ml peut également être utilisé pour traiter d'autres infections, à conditions que ses bénéfices attendus soient clairement supérieurs aux risques éventuels.

Allaitement

Le métronidazole étant sécrété dans le lait maternel, l'allaitement devra être interrompu pendant la thérapie. Même une fois la thérapie par métronidazole terminée, il est encore conseillé de ne pas entreprendre l'allaitement avant 2 à 3 jours supplémentaires, en raison de la demi-vie prolongée du métronidazole.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont indiqué un effet potentiellement négatif du métronidazole sur le système de reproduction de l'homme que lorsque des doses élevées largement supérieures à la dose maximale recommandée chez les hommes avaient été administrées.

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

Même lorsqu'il est utilisé selon les indications, le métronidazole peut altérer la réactivité à un niveau tel que la capacité de conduire ou d'utiliser des machines en soit altérée. Cela se vérifie d'autant plus en début de traitement ou en cas de consommation concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont principalement associés à une utilisation prolongée ou à des doses élevées. Les effets observés le plus fréquemment comprennent la nausée, des sensations de goûts anormaux et le risque de neuropathie en cas de traitement de longue durée.

La liste suivante indique les expressions utilisées pour décrire les fréquences des effets indésirables :

Très fréquent	: $\geq 1/10$
Fréquent	: $\geq 1/100$, $< 1/10$
Peu fréquent	: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Rare	: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Très rare	: $< 1/10\ 000$ y compris les cas isolés
Fréquence indéterminée	: (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Fréquent :

Surinfections fongiques et bactériennes.

Rare :

Colite pseudo-membraneuse, qui peut survenir pendant ou après la thérapie, se manifestant sous forme de diarrhée grave persistante. Pour les détails concernant le traitement d'urgence, voir rubrique 4.4.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare :

Au cours de la thérapie par métronidazole, baisses de la numération leucocytaire et plaquettaire (granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie et thrombocytopenie).

Fréquence indéterminée :

Leucopénie, anémie aplasique.

Il est indispensable de surveiller étroitement la numération globulaire au cours d'une thérapie prolongée.

Affections du système immunitaire

Rare :

Réactions d'hypersensibilité systémique aiguë graves: anaphylaxie, jusqu'à l'état de choc anaphylactique.

Fréquence indéterminée :

Réactions d'hypersensibilité légères à modérées, par exemple, réactions cutanées (voir « *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* » ci-dessous), angioedème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée :

Anorexie.

Affections psychiatriques

Très rare :

Troubles psychotiques, incluant états de confusion, hallucinations.

Fréquence indéterminée :

Dépression.

Affections du système nerveux

Très rare :

Encéphalopathie, céphalée, fièvre, engourdissement, étourdissement, troubles de la vue et du mouvement, vertige, ataxie, dysarthrie, convulsions.

Fréquence indéterminée :

Somnolence ou insomnie, myoclonie, crises épileptiques, neuropathie périphérique se manifestant sous la forme d'une paresthésie, acouphènes, troubles de l'audition, perte d'audition (inclusive une perte auditive neurosensorielle), douleur, sensation de poils et picotement dans les extrémités; Méningite aseptique.

En cas de survenue de crises épileptiques, ou d'apparition de signes de neuropathie périphérique ou d'encéphalopathie, il est conseillé d'en informer immédiatement le médecin traitant.

Affections oculaires

Très rare :

Trouble de la vision, par exemple diplopie, myopie.

Fréquence indéterminée :

Crise oculogyre, neuropathie/névrite optique (cas isolés).

Affections cardiaques

Rare :

Variations de l'ECG telles qu'un aplatissement de l'onde T.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée :

Vomissement, nausée, diarrhée, glossite et stomatite, éructation avec goût amer, pression épigastrique, goût métallique, langue poilue. dysphagie (provoquée par les effets du métronidazole sur le système nerveux central).

Très rare :

Pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Très rare :

Valeurs anormales des enzymes hépatiques et de la bilirubine; Hépatite, ictère.

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).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : Réactions cutanées allergiques, par exemple, prurit, urticaire.

Fréquence indéterminée : Erythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare : Arthralgie, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Urines foncées (en raison d'un métabolite de métronidazole).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : Irritations veineuses (jusqu'au stade de la thrombophlébite) après administration par voie intraveineuse, états de faiblesse, fièvre.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes.

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:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Peuvent apparaître comme signes et symptômes de surdosage, les effets indésirables décrits dans la rubrique 4.8.

Traitement

Il n'existe pas de traitement ou d'antidote spécifique applicable en cas de surdosage massif de métronidazole. Si nécessaire, le métronidazole peut être éliminé efficacement par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique – dérivés imidazolés

Code ATC : J01X D01.

Mécanisme d'action

Le métronidazole en lui-même est inefficace. Il s'agit d'un composé stable capable de pénétrer dans les micro-organismes. Dans des conditions anaérobies, la pyruvate-ferrédoxine-oxydoréductase microbienne forme des radicaux nitroso qui agissent sur l'ADN à partir du métronidazole, avec oxydation de la

ferrédoxine et de la flavodoxine. Les radicaux nitroso forment des adduits avec les paires de base de l'ADN, engendrant ainsi la cassure de la chaîne ADN puis la mort cellulaire.

Relation PK/PD

L'efficacité du métronidazole dépend principalement du quotient de la concentration sérique maximale ($C_{\max}$) par la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le micro-organisme concerné.

Mécanismes de résistance au métronidazole

Les mécanismes de résistance au métronidazole ne sont encore que partiellement connus.

Chez *H. pylori*, la résistance au métronidazole est causée par des mutations dans un gène codant pour la NADPH-nitroréductase. Ces mutations entraînent un changement d'acide aminé, ce qui rend l'enzyme inactive. Ainsi, l'étape d'activation du métronidazole en radical nitroso actif ne se produit pas.

Les souches de *Bacteroides* résistantes au métronidazole possèdent des gènes codant pour des nitroimidazole réductases, qui transforment les nitroimidazoles en aminoimidazoles. Cela inhibe la formation de radicaux nitroso ayant une activité antibactérienne.

Il existe une résistance croisée complète entre le métronidazole et les autres dérivés du nitroimidazole (tinidazole, ornidazole, nimorazole).

La prévalence de la résistance acquise chez certaines espèces peut varier selon la région et la période. C'est pourquoi, pour un traitement adéquat des infections graves en particulier, des informations locales spécifiques sur la résistance doivent être disponibles.

En cas de doute quant à l'efficacité du métronidazole en raison de la situation locale de résistance, il convient de demander un avis spécialisé. Surtout en cas d'infections graves ou d'échec thérapeutique, un diagnostic microbiologique est nécessaire, incluant l'identification de l'espèce du micro-organisme et sa sensibilité au métronidazole.

Seuils des tests de sensibilité

Le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) a établi des critères d'interprétation pour les tests de sensibilité au métronidazole en ce qui concerne la CMI (concentration minimale inhibitrice). Vous pouvez consulter ces critères via le lien suivant :

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, mai 2042

Espèces fréquemment sensibles
<i>Anaérobies</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Pheptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. [°]
<i>Autres micro-organismes</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
<i>Aérobies à Gram négatif</i>
<i>Helicobacter pylori</i> [!]

Organismes résistant de manière inhérente
<i>Tous les aérobies stricts</i>
Micro-organismes à Gram positif
<i>Enterococcus</i> spp
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Micro-organismes à Gram négatif
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

° Au moment de la publication de ces tableaux, aucune donnée mise à jour n'était disponible. Dans la littérature initiale, les livres de référence standard et les recommandations de thérapie la sensibilité des souches respectives est admise.

¹ La résistance chez les patients ayant été traités une seule fois auparavant est $\geq 50\%$.

^Δ A n'utiliser que chez les patients souffrant d'allergie à la pénicilline.

Mécanismes de résistance au métronidazole

Les mécanismes de résistance au métronidazole ne sont encore que partiellement compris.

Dans l'espèce *H. pylori*, la résistance au métronidazole est due à des mutations dans un gène codant la nitroréductase NADPH. Ces mutations entraînent un changement d'acides aminés, rendant 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 nitroimidazole réductases qui convertissent les nitroimidazoles en aminoimidazoles. Par conséquent, la formation des radicaux nitroso à activité antibactérienne est inhibée.

Il existe une résistance croisée complète entre le métronidazole et d'autres dérivés nitroimidazolés (tinidazole, ornidazole, nimorazole).

La prévalence de la résistance acquise des espèces individuelles peut varier en fonction de la région et du moment. Par conséquent, pour 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 situation de résistance locale, il convient de demander conseil à des spécialistes. En cas d'infections graves ou d'échec du traitement en particulier, un diagnostic microbiologique comprenant la détermination des espèces de micro-organisme et leur sensibilité au métronidazole est requis.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Etant donné que Metronidazole B. Braun 5 mg/ml est perfusé par voie intraveineuse, la biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

Le métronidazole est largement distribué dans les tissus corporels après injection. Le métronidazole apparaît dans la plupart des tissus et des fluides corporels, notamment, la bile, les os, l'abcès cérébral, le liquide céphalorachidien, le foie, la salive, le sperme et les sécrétions vaginales, et présente des concentrations similaires à celles du plasma. Il traverse également le placenta par diffusion et est retrouvé dans le lait de mères qui allaitent en concentrations équivalentes à celles du sérum. La liaison aux protéines 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 comprennent un produit d'oxydation acide, un dérivé hydroxylé et un glucuronide. Le métabolite majeur dans le sérum est le métabolite hydroxylé, le métabolite majeur dans l'urine est le métabolite acide.

Elimination

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

Population pédiatrique

Voir rubrique 4.2.

Caractéristiques de groupes de patients spéciaux

Une insuffisance rénale ne retarde l'excrétion qu'à un degré négligeable.

Une clairance plasmatique retardée et une demi-vie accrue dans le sérum (jusqu'à 30 h) sont à prévoir dans les maladies hépatiques graves.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en dose unique

La dose toxique la plus faible pour l'administration intraveineuse de métronidazole qui a été publiée est 30 mg/kg PC.

Toxicologie en administration répétée

Chez les chiens, les effets toxiques résultant d'une administration répétée apparaissent sous la forme d'une ataxie et de tremblements. Dans le cadre de recherches sur des singes, une augmentation de la dégénérescence hépatocellulaire dépendante de la dose a été démontrée après une administration sur une année.

Potentiel mutagène et tumorigène

Le métronidazole exerce un effet mutagène dans les bactéries après nitroréduction. Des recherches valides au plan méthodologique n'ont apportées aucune découverte suggérant un effet mutagène sur les cellules mammifères *in vitro* et *in vivo*. Les recherches sur les lymphocytes de patients traités au métronidazole n'ont rien révélé de concret en matière d'effets d'altération de l'ADN.

Certaines découvertes suggèrent un effet tumorigène chez les rats et les souris. Il est à noter qu'un taux accru de tumeurs des poumons a été observé chez des souris après administration orale. Mais cela ne semble résulter d'un mécanisme génotoxique, car aucun taux de mutation accru n'a été observé sur divers organes, notamment les poumons, sur des souris transgéniques après administration de doses élevées de métronidazole.

Toxicité pour la reproduction

Aucun effet tératogène ou autre effet embryotoxique n'a été relevé dans le cadre de recherches sur les rats et les lapins.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Phosphate disodique dodécahydraté,
Acide citrique monohydraté,
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

Non ouvert

3 ans.

Après première ouverture de l'emballage

Le contenu non utilisé doit être jeté et non conservé pour une prochaine utilisation.

Après dilution selon les instructions

D'un point de vue microbiologique, il est conseillé d'utiliser les dilutions immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les délais et les conditions de conservation après ouverture et avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C, excepté si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver 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

Le produit est fourni dans :

- des flacons en polyéthylène basse densité, contenu : 100 ml disponibles en conditionnements de 10 × 100 ml, 20 × 100 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Autres instructions de manipulation :

Exclusivement à usage unique. Jeter le récipient et tout contenu inutilisé après utilisation.

Le produit peut être dilué dans des solutions pour perfusion à base de chlorure de sodium à 0,9 % poids/volume ou de glucose à 5 % poids/volume. Pour les procédures de dilution, il est nécessaire de respecter les précautions habituelles d'asepsie.

A n'utiliser que si la solution est transparente et incolore ou légèrement jaunâtre, et si l'emballage et sa fermeture ne présentent pas de signes visibles d'endommagement.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Allemagne

Postal address:
34209 Melsungen, Germany

Phone: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

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

BE325963

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

Date de première autorisation : 20 octobre 2008
Date de dernier renouvellement : 14 février 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2025