

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tiberal 500 mg comprimés pelliculés

Tiberal 1 g /6 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'ornidazole.

Comprimés pelliculés :

Ornidazole 500 mg.

Pour un comprimé de 665 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Solution à diluer pour perfusion

Ornidazole 1.0 g.

Pour une ampoule de 6mL

Excipients à effet notoire : une ampoule contient 1800 mg d'éthanol et 3,2 g de propylène glycol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Solution à diluer pour perfusion.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comprimés pelliculés :

- Trichomonase : infections du tractus urogénital par le *Trichomonas vaginalis* tant chez la femme que chez l'homme. L'administration en prise unique en fait un traitement de choix du porteur asymptomatique; le traitement du partenaire prévient les réinfections précoces, et constitue donc une condition essentielle du bon résultat de la cure.

- Amibiase - lambliaze : les infections intestinales et extra-intestinales par *Entamoeba histolytica* (amibiase) et *Giardia intestinalis* (lambliaze).

- Poursuite du traitement commencé par voie parentérale : voir ci-après.

Solution à diluer pour perfusion

La solution à diluer pour perfusion de Tiberol est réservée aux indications suivantes :

- Traitement des infections dues à des germes anaérobies : septicémie, méningite, péritonite, infection postopératoire de la plaie, septicémie puerpérale, avortement septique, endométrite. N.B. De nombreuses infections à germes anaérobies sont de type mixte, c.-à-d. qu'y participent des germes aérobies qu'il convient de traiter par un antibiotique adéquat.
- Prophylaxie des infections à germes anaérobies : lors d'interventions chirurgicales, surtout au niveau du côlon, ainsi que lors d'opérations gynécologiques, surtout par voie vaginale.
- Cas graves d'amibiase : p.ex. dysenterie amibienne suraiguë ou abcès amibien du foie.

La voie parentérale ne sera utilisée que lorsque la voie orale est interdite; elle ne convient pas pour le traitement des infections à Trichomonas.

Il convient de prendre en considération les directives nationales officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adults

Comprimés pelliculés :

- Trichomonase :

Dose unique de 3 comprimés à ingérer aussi bien par l'homme que par la femme, de préférence pendant ou à la fin d'un repas (par ex. le repas du soir).

En cas de trichomonase récidivante, la nécessité de chaque nouvelle cure avec Tiberol ou un autre nitroimidazolé sera étayée par un examen parasitologique positif.

- Amibiase - Lambliaze :

Un comprimé matin et soir pendant ou à la fin du repas durant 5 à 10 jours.

Dans des cas graves (abcès amibien du foie, colite amibienne suraiguë), il est recommandé de commencer le traitement par la solution à diluer pour perfusion de Tiberol.

Solution à diluer pour perfusion

- Traitement des infections à germes anaérobies :

1 ampoule toutes les 24 h. pendant 5 à 10 jours.

Dès que l'état du patient le permet, il est recommandé de passer de la voie parentérale à la voie orale, à raison de 1 comprimé toutes les 12 heures.

- Prophylaxie des infections à germes anaérobies :

Une perfusion intraveineuse de 1 g à l'induction anesthésique, éventuellement renouvelée 24 heures après si nécessaire.

D'une façon générale, l'antibiothérapie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période peropératoire, 24 heures parfois mais jamais plus de 48 heures.

- Abcès amibien du foie et dysenterie amibienne :

1 ampoule toutes les 24 heures pendant 3 à 6 jours en moyenne.

Populations spéciales

Population pédiatrique

Comprimés pelliculés :

- Amibiase – Lambliaose : Chez l'enfant de plus de 12 ans, un comprimé matin et soir pendant ou à la fin du repas durant 5 à 10 jours.

Solution à diluer pour perfusion :

- Abscès amibien du foie et dysenterie amibienne : La posologie pour enfants est de 20 à 30 mg par kg de poids corporel par jour, à répartir en 2 administrations.

Insuffisance hépatique grave

L'intervalle entre deux administrations sera doublé (Voir rubrique 5.2).

Hémodialyse

L'ornidazole est éliminé par l'hémodialyse. Une dose supplémentaire, soit de 500 mg d'ornidazole lorsque la dose journalière est de 2 g/jour, soit de 250 mg lorsque la dose journalière est de 1 g/jour, sera administrée avant de commencer l'hémodialyse

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ornidazole ne sont pas affectées par une insuffisance rénale. Il n'y a donc pas lieu de procéder à des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale (Voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Comprimés pelliculés : le médicament doit être pris par voie orale, avec un verre d'eau.

Solution à diluer pour perfusion : La solution contenue dans 1 ampoule DOIT TOUJOURS ETRE DILUEE avant l'administration extemporanée. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Administrer la solution diluée en perfusion i.v. brève (durée 15 à 30 minutes).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux nitroimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- En cas de traitement à forte dose et / ou de traitement prolongé (> 10 jours), des tests cliniques et de laboratoire réguliers, notamment des tests de la fonction hépatique, sont recommandés.

- En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.
- En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.
- Le traitement par l'ornidazole peut aggraver une candidose existante. Le cas échéant, prendre les mesures nécessaires
- Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges ou de confusion mentale.
- Tiberol étant éliminé de façon prépondérante par biotransformation au niveau hépatique, sa demi-vie n'est pas sensiblement différente chez l'insuffisant rénal et le sujet à fonction rénale normale. Il n'y a donc pas lieu de procéder à des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale. Néanmoins, divers effets indésirables attribués au propylène glycol (présent seulement dans la forme injectable de Tiberol) ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë) et une insuffisance rénale aiguë. Une surveillance médicale est donc requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.
- En raison de possible survenue de vertiges, d'une somnolence et d'étourdissements, il convient d'éviter la conduite et l'utilisation des machines chez les patients traités par Tiberol (Voir rubrique 4.7).
- Ce produit appartient à la famille des nitro-5-imidazoles pour lesquels des cas de potentialisation du vécuronium (curare non dépolarisant) ont été rapportés.
- Évitez la consommation d'alcool en raison du risque de réaction de type disulfirame.

Solution à diluer pour perfusion seulement :

- Ce médicament contient 1800 mg d'éthanol par ampoule. Une dose de 1g de ce médicament administré à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 25,7 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 4,3 mg/100 ml. A titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, l'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

- Ce médicament contient 3,2 g de propylène glycol par ampoule.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Si votre enfant est âgé de moins de 5 ans, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier s'il utilise d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

Populations spéciales

Population pédiatrique

- La posologie est adaptée dans la population pédiatrique (Voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique grave

- La posologie sera adaptée en cas d'insuffisance hépatique grave (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

- La proportion de Tiberal éliminée par hémodialyse est importante : il convient donc d'adapter la posologie (Voir rubriques 4.2 et 5.2). Une dose supplémentaire peut s'avérer nécessaire après la dialyse.

Hépatotoxicité chez les patients atteints du syndrome de Cockayne

- Des cas d'hépatotoxicité sévère/insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale survenant très rapidement après le début du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole à usage systémique, un autre agent nitroimidazolé structurellement apparenté à l'ornidazole. Dans cette population, l'ornidazole ne doit donc être utilisé qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque et uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, pendant toute la durée et après la fin du traitement jusqu'à normalisation de la fonction hépatique ou retour aux valeurs initiales. En cas d'élévation marquée des tests de la fonction hépatique pendant le traitement, l'administration du médicament doit être interrompue. Les patients atteints du syndrome de Cockayne doivent être informés qu'ils doivent immédiatement signaler à leur médecin tout symptôme pouvant évoquer une atteinte hépatique potentielle et arrêter la prise d'ornidazole (voir section 4.8).

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

Associations déconseillées

- avec l'alcool

Évitez de prendre des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool : Réaction de type disulfirame (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie).

Associations à prendre en compte avec :

- des anticoagulants oraux. Compte tenu de la parenté chimique de Tiberal avec le métronidazole, une surveillance accrue est recommandée en cas d'association de Tiberal avec des anticoagulants oraux: l'activité de l'anticoagulant peut être augmentée.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'activité accrue d'anticoagulants oraux (par exemple la warfarine) ont été signalés chez des patients recevant des antibiotiques, en particulier le métronidazole. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces conditions, il apparaît difficile de distinguer la pathologie infectieuse et son traitement en cas de déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont plus impliquées, notamment les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le Cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

- le 5-fluorouracil (et par extrapolation, tégafur et capécitabine): augmentation de la toxicité du fluorouracile en diminuant sa clairance
- Compte tenu de la parenté chimique de Tiberall avec le métronidazole, l'administration simultanée de phénobarbital peut augmenter la vitesse du métabolisme réduisant les concentrations sériques de l'ornidazole et donc diminuer son efficacité.
- le vécuronium : Tiberall prolonge l'effet myorelaxant du bromure de vécuronium
- le ketoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4 et modulateur de la P-gP, augmente la concentration sérique de Tiberall.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'ornidazole chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Tiberall pendant le premier trimestre de grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'ornidazole/métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Tiberall ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec l'ornidazole.

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

Tiberall a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez les patients présentant des effets indésirables de type vertiges, somnolence et des étourdissements, la conduite et l'utilisation des machines devront être évitées. Il n'existe pas de données sur la durée de ces effets indésirables (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont mentionnés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Systèmes d'organes	Rare ($\geq 1/1000$, < 1/1000)	Très rare (<1/10,000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Surinfections vaginales par <i>Candida albicans</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Altérations hématologiques transitoires (leucopénie, agranulocytose, anémie aplasique, thrombopénie),	
Affections du système immunitaire		Choc anaphylactique	
Affections psychiatriques			Troubles de l'humeur
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive ou mixte		Ataxie, sensations de vertiges, étourdissements, somnolence, céphalées, asthénie, tremblements, troubles de la coordination, syncope, convulsions, confusion, troubles du goût, altération de l'état de conscience
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales			Nausées, vomissements, douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires			Hépatite, anomalies des tests de la fonction hépatique,
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Œdème angio-neurotique	Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, urticaire), éruption fixe d'origine médicamenteuse
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgies	Raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur locale à la suite d'une perfusion IV

Description de certains effets indésirables

Syndrome de Cockayne

Des cas de toxicité hépatique sévère irréversible/insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale et d'apparition très rapide après l'initiation d'un traitement systémique par métronidazole, un autre agent nitroimidazolé structurellement apparenté à l'ornidazole, ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir section 4.4).

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 de déclaration national.

BELGIQUE

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifierunefffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

LUXEMBOURG

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Lors de surdosage, les symptômes mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » sont plus marqués.

On ne connaît pas d'antidote spécifique. Si des convulsions se manifestent, il est recommandé d'administrer du diazépam par voie parentérale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques, antibactériens, antiparasitaires de la famille des nitro-5-imidazolés, codes ATC:

Comprimés pelliculés : P01AB03 : Antiprotozoaire, Dérivé nitro-imidazolé.

Solution à diluer pour perfusion J01XD03 : Antibactérien à usage systémique, Dérivé de l'imidazole.

Tiberal possède des propriétés anti-infectieuses vis-à-vis de certaines bactéries anaérobies gram négatif telles que diverses espèces de Bactéroides (*B. fragilis*, *P. melaninogenica*, ...), de Clostridium et de Fusobactéries, ainsi que des coques anaérobies.

Tiberal est également actif contre *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*, et inactif vis-à-vis du *Candida albicans*.

Le mécanisme d'action de Tiberal est identique à celui des autres dérivés nitroimidazolés : il réside dans une toxicité sélective vis-à-vis des microorganismes anaérobies ou micro aérophiles, ainsi que des cellules hypoxiques. Le groupement nitré agit comme accepteur d'électrons, la forme réduite du médicament produisant dans des conditions de déficit en oxygène, des lésions biochimiques au niveau de la structure hélicoïdale de l'ADN conduisant à la mort de la cellule.

Au même titre que les autres nitroimidazolés, Tiberal semble agir essentiellement par destruction et non par blocage du développement des microorganismes sensibles. L'apparition de résistance ne semble pas constituer un problème important.

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaires et des souches résistantes.

Les concentrations minimales inhibitrices critiques (CMI) établies par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) sont présentées ci-dessous :

Concentrations critiques établies par EUCAST (sur la base des recommandations EUCAST pour le métronidazole - V13- Janvier 2023)		
Organismes	Sensibilité (S) (mg/l)	Résistance (R) (mg/l)
Anaérobies à Gram positif	4	4
Anaérobies à Gram négatif (<i>bactériodes fragilis</i> et autres espèces)	4	4
<u>Exceptions</u>		
<u>Fusobacterium necrophorum</u>	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>
<u>Clostridioides difficile</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<u>Helicobacter pylori</u>	<u>8</u>	<u>8</u>

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer des informations sur la prévalence de la résistance locale, notamment pour le traitement des infections sévères. Ces données ne peuvent que fournir une orientation sur les probabilités de sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'anti-infectieux

Classes
Espèces généralement sensibles
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bilophila</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i>
<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Porphyromonas</i>
<i>Prevotella</i>
<i>Veillonella</i>
Protozoaires généralement sensibles

Entamoeba histolytica

Giardia intestinalis

Trichomonas vaginalis

Espèces inconstamment sensibles

Aérobies à Gram négatif

Helicobacter pylori

Anaérobies

Bifidobacterium

Eubacterium

Bactéries naturellement résistantes

Aérobies à Gram positif

Actinomyces

Aéro-anaérobies facultatives à Gram positif

Staphylococcus

Enterococcus

Streptococcus groupes A, B, C and G

Streptococcus pneumoniae

Viridans group streptococci

Anaérobies à Gram positif

Mobiluncus

Cutibacterium acnes

Aéro-anaérobies facultatives à Gram négatif

Enterobacterales

Haemophilus influenzae

Aérobies à Gram négatif

Pseudomonas

Acinetobacter

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Il existe une résistance croisée entre l'ornidazole et d'autres 5-nitroimidazoles; la résistance croisée avec d'autres substances chimiquement non apparentées n'est pas connue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption orale de l'ornidazole est presque complète, avec une biodisponibilité supérieure à 90% et un T max compris entre 2 et 4 heures.

Après administration intraveineuse d'une dose unique de 1 gramme chez des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale, les concentrations plasmatiques maximale moyenne (C_{max}) sont les suivantes après perfusion de 30 min :

- 15 minutes : 24 µg/ml
- 24 heures : 6,3 µg/ml

L'administration orale de doses uniques de 750 mg d'ornidazole à 4 volontaires adultes a entraîné des concentrations plasmatiques maximales de 9,1 à 14,8 µg / mL (moyenne = 10,9 µg / mL).

Distribution

Les valeurs de volume de distribution (Vd) signalées varient de 0,73 à 0,90 L / kg avec des valeurs d'AUC pour des doses intraveineuses uniques de 500 mg de 185 mg / L / h et pour des doses de 1 g de 375 mg / L / h.

La liaison de TIBERAL aux protéines est inférieure à 15%. Le principe actif de TIBERAL se diffuse très bien dans le liquide céphalorachidien, les liquides organiques et les tissus.

L'ornidazole passe à travers le placenta .

Élimination

Le temps de demi-élimination est d'environ 13 heures. Après absorption d'une dose unique, 85 % de la quantité ingérée sont éliminés au cours des cinq premiers jours, principalement dans l'urine (63 %, sous forme de métabolites moins actifs) et dans les selles (22 %). Environ 4 % de la dose administrée sont éliminés par les reins sous forme inchangée. Après administration de doses répétées de 500 ou de 1000 mg toutes les douze heures à des volontaires en bonne santé, un facteur de cumulation égal à 1,5 - 2,5 a été enregistré.

Selon l'indication et le schéma posologique, les concentrations plasmatiques optimales se situent environ entre 6 et 36 µg par ml.

Propriétés pharmacocinétiques dans des populations particulières

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ornidazole en dose unique ont été évaluée chez 12 nouveau-nés/nourrisson (âgés de 1 à 42 semaines) après perfusion de 20mg/kg pendant 20 min.

Les concentrations plasmatiques mesurées 24 heures après perfusion chez les nouveau-nés et les nourrissons sont de 7,3 µg/ml.

Le volume de distribution (Vd) apparent est de 0,96L/kg. La clairance plasmatique totale varie entre 0,4 et 1,4 ml/min/kg.

Une phase de distribution courte (demi-vie de distribution de 0,31h) précède la phase d'élimination (demi-vie d'élimination de 14,67 h).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, la demi-vie d'élimination est plus longue (22 vs 14 h) et la clairance moindre (35 vs 51 ml/min) que chez les sujets sains. L'intervalle posologique entre deux administrations sera doublé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale et influence de l'hémodialyse

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ornidazole ne sont pas modifiées en cas d'insuffisance rénale. Il n'y a donc pas lieu de procéder à des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale.

L'ornidazole est éliminé par l'hémodialyse. Une dose supplémentaire, soit de 500 mg d'ornidazole lorsque la dose journalière est de 2 g/jour, soit de 250 mg lorsque la dose journalière est de 1 g/jour, sera administrée avant de commencer l'hémodialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle de pharmacologie de sécurité n'a été reportée.

L'administration orale du Tibéral lors d'études de toxicité à doses répétées a démontré une ataxie chez le chien à 100 mg/kg. Toutefois, considérant la durée d'administration relativement courte chez l'homme, ces résultats peuvent dans l'ensemble être considérés comme peu pertinents d'un point de vue clinique.

Aucune baisse de fertilité n'a été observée chez le rat à 400 mg/kg.

Comme tous les dérivés nitro-imidazolés, des études *in vitro* pour évaluer le potentiel génotoxique du Tibéral se sont révélées positives. En revanche, les tests *in vivo* chez la souris sont négatifs.

Tibéral n'est pas tératogène

Cette substance a provoqué une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques et pulmonaires chez la souris après administration à vie à de doses élevées, mais n'a montré aucun signe de cancérogénicité chez le rat après deux ans de traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés

Noyau du comprimé : amidon de maïs, cellulose microcristalline, hypromellose 60 SH, stéarate de magnésium.

Enrobage du comprimé : hypromellose 6 CP, talc, dioxyde de titane (E 171).

Solution à diluer pour perfusion

Alcool absolu, propylène glycol.

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

Comprimés pelliculés : 5 ans.

Solution à diluer pour perfusion : 5 ans.

Le produit doit être utilisé immédiatement et ne doit pas être conservé après ouverture/restitution/dilution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tiberal 500 mg comprimés pelliculés : emballages individuels de 3 et 10 comprimés et emballages cliniques de 10 comprimés U.D.

Tiberal 1 g /6 ml solution à diluer pour perfusion : emballages cliniques de 1 ampoule.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions concernant la dilution du médicament avant administration : la solution contenue dans 1 ampoule DOIT TOUJOURS ETRE DILUEE avant l'administration extemporanée dans au moins 200 ml d'un des solutés suivants :

Glucose 5%

Glucose 10 %

Levulose 5 %

Solution de Hartmann

Solution de Ringer

Chlorure de sodium 0,9 %

Chlorure de sodium 0,45 % + glucose 2,5 %

Dextran 70 6 % + glucose 5 %

Administrer la solution diluée en perfusion i.v. brève (durée 15 à 30 minutes).

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

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

Laboratoires SERB

40, Avenue George V,

75008 Paris

France

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

Tiberal 500 mg comprimés pelliculés : BE124792

Tiberal 1 g /6 ml solution à diluer pour perfusion : BE141285

Luxembourg

Tiberal 500 mg comprimés pelliculés : 2004118442

Tiberal 1 g /6 ml solution à diluer pour perfusion : 2004118443

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Tiberal 500 mg comprimés pelliculés : 09.11.83

Tiberal 1 g /6 ml solution à diluer pour perfusion : 11.04.88

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2025