



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé

B/1 flacon de 20 comprimés (CIP : 34009 304 000 0 5)

FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé

B/4 comprimés (CIP : 34009 331 155 1 7)

B/14 comprimés (CIP : 34009 331 156 8 5)

FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable

B/1 flacon de 120 ml (CIP : 34009 313 169 4 7)

FLAGYL 500 mg, ovule

B/10 ovules (CIP : 34009 304 001 7 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	métronidazole
Code ATC (2013)	J01XD01 (antibactérien à usage systémique) P01AB01 (médicaments contre l'amibiase et autres protozoaires) G01AF01 (système génito-urinaire – anti-infectieux et antiseptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable : « Elles procèdent de l'activité antiparasitaire et antibactérienne du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles: - amibiases, - trichomonases urogénitales, - vaginites non spécifiques, - lambliaoses, - traitement curatif des infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles, - relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles.

	Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » FLAGYL 500 mg, ovule : « Traitement local des vaginites à Trichomonas et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé : 19 octobre 1983 (procédure nationale), FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé : 30 septembre 1988 (procédure nationale), FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable : 10 août 1984 (procédure nationale), FLAGYL 500 mg, ovule : 15 avril 1996 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01X	Autres antibactériens
	J01XD	Dérivés imidazolés
	J01XD01	Métronidazole
	P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs
	P01	Antiprotozoaires
	P01A	Médicaments contre l'amibiase et autres protozoaires
	P01AB	Dérivés du nitroimidazole
	P01AB01	Métronidazole
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G01	Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique
	G01A	Anti-infectieux et antiseptiques, non associés aux corticoïdes
	G01AF	Dérivés de l'imidazole
	G01AF01	Métronidazole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2008 (JO du 12 mai 2009).

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 18 février 2009, la Commission a considéré que « le service médical rendu par FLAGYL 250 mg et 500 mg, comprimé pelliculé et FLAGYL 4%, suspension buvable reste important dans les indications de l'AMM » et que « le service médical rendu par FLAGYL 500 mg, ovule reste modéré dans l'indication de l'AMM. ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable :

«Elles procèdent de l'activité antiparasitaire et antibactérienne du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques

auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- amibiases,
- trichomonases urogénitales,
- vaginites non spécifiques,
- lambliaes,
- traitement curatif des infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles,
- relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles.

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

FLAGYL 500 mg, ovule :

« Traitement local des vaginites à *Trichomonas* et des vaginites non spécifiques.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}.

¹ Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2:CD006085

² Ohnishi K, Uchiyama-Nakamura F. Metronidazole treatment for acute phase amoebic liver abscess in patients co-infected with HIV. Int J STD AIDS. 2012 Aug;23(8):e1-3.

³ Schwebke JR1, Desmond RA. Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar;204(3):211.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.10.898. Epub 2010 Dec 17.

⁴ Bohbot JM, Vicaut E, Fagnen D *et al*. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. Infect Dis Obstet Gynecol. 2010.

⁵ Mitchell C, Balkus J, Agnew K, Lawler R, Hitti J. Changes in the vaginal microenvironment with metronidazole treatment for bacterial vaginosis in early pregnancy. J Womens Health (Larchmt). 2009 Nov;18(11):1817-24.

⁶ Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B *et al*. Helicobacter pylori eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. Helicobacter. 2009 Feb;14(1):29-35.

⁷ Nagy E, Urbán E, Nord CE *et al*. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe: 20 years of experience. Clin Microbiol Infect. 2011 Mar;17(3):371-9

⁸ Berrutti M, Pellicano R, Astegiano M *et al*. Helicobacter pylori eradication: metronidazole or tinidazole? Data from Turin, Italy. Minerva Gastroenterol Dietol. 2008 Dec;54(4):355-8.

⁹ Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R *et al*. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol. 2012 Jun;83(6):731-43.

¹⁰ Aimetti M, Romano F, Guzzi N *et al*. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Periodontol. 2012 Mar;39(3):284-94.

¹¹ Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4.

Une étude⁵ ayant comparé l'efficacité du métronidazole oral à celle d'un gel vaginal contenant du métronidazole non commercialisé en France et une étude in vitro⁷ n'ont pas été prises en compte.

4.1.1 Amibiases

► Une revue systématique Cochrane a évalué l'efficacité des différents traitements de l'amibiase intestinale¹. Parmi les médicaments évalués, seuls les résultats de la comparaison entre le métronidazole et le tinidazole ont été pris en compte dans la conclusion de cette revue ; le nombre d'études comparant notamment le métronidazole à l'ornidazole (seul autre traitement étudié disponible en France, aux collectivités seules) était insuffisant pour permettre de conclure.

Huit essais (477 patients) ont évalué l'efficacité thérapeutique du métronidazole versus tinidazole en termes de pourcentage d'échec clinique 15 à 60 jours après la fin du traitement (présence d'ulcérations rectales, persistance des symptômes, mais absence d'E. Histolytica dans les selles) et neuf (507 patients) ont évalué l'efficacité thérapeutique du métronidazole versus tinidazole en termes d'échec parasitologique 15 à 60 jours après la fin du traitement (présence d'ulcérations rectales, persistance des symptômes, et présence d'E. Histolytica dans les selles). Le tinidazole est apparu supérieur au métronidazole en termes de pourcentage d'échecs cliniques mais n'a pas été plus efficace en termes d'échecs parasitologiques. Ces conclusions doivent être interprétées avec prudence compte tenu des importantes insuffisances méthodologiques des études incluses.

► Une étude observationnelle² avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du métronidazole dans le traitement de l'abcès hépatique amibien à la dose de 1 500 mg/j pendant 10 jours (durée supérieure à celle de l'AMM qui est de 7 jours dans cette indication) chez 7 patients co-infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Le traitement a été jugé efficace chez l'ensemble des patients.

4.1.2 Lamblase (giardiose)

► Une revue systématique Cochrane¹² a évalué l'efficacité du métronidazole administré par voie orale pendant 5 à 10 jours versus d'autres traitements.

Dix essais ont comparé l'albendazole au métronidazole, administrés pendant 5 à 10 jours (la durée du traitement de l'AMM dans cette indication est de 5 jours). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les traitements sur le plan clinique (5 essais, 483 participants) et parasitologique (10 essais, 932 participants). Les auteurs ont signalé l'existence de biais méthodologiques dans les études incluses et l'insuffisance de la durée du suivi (2 à 3 semaines).

Trois études ont comparé le tinidazole au métronidazole. La qualité de ces études était insuffisante pour permettre de conclure.

4.1.3 Vaginite non spécifique (vaginose bactérienne)

► Une étude³ randomisée ouverte en trois groupes parallèles a comparé l'efficacité du métronidazole (500 mg 2 fois/j) à celle de deux dosages de tinidazole (500 mg 2 fois/j et 1 g 2 fois/j) administrés par voie orale. Les patientes de chacun des 3 groupes ont été traitées pendant 7 jours. Un total de 593 patientes a été inclus dans l'étude.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes pour le pourcentage de guérisons cliniques et microbiologiques.

► Une étude⁴ randomisée de non infériorité en double aveugle avec double placebo a comparé l'efficacité du secnidazole (prise unique de 2 g) à celle du métronidazole (500 mg/j pendant 7 jours). Un total de 577 patientes a été inclus. L'efficacité du secnidazole concernant la guérison clinique et biologique (critère composite) a été non inférieure à celle du métronidazole.

¹² Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD007787. DOI: 10.1002/14651858.CD007787.pub2.

4.1.4 Infections à germes anaérobies

Infection à *helicobacter pylori*

■ Une étude⁶ randomisée ouverte en six groupes parallèles a étudié l'efficacité de deux associations : pantoprazole + amoxicilline + métronidazole ou pantoprazole + amoxicilline + clarythromycine chez des patients ayant une infection gastrique à *helicobacter pylori*, chaque association étant administrée pendant 7, 10 ou 14 jours selon les groupes. Un total de 592 patients a été inclus. Le pourcentage d'éradication d'*helicobacter pylori* a pas été de différent entre les groupes traités par l'association contenant de la clarythromycine et celle contenant du métronidazole.

■ Une étude randomisée⁸ ouverte en six groupes parallèles a étudié l'efficacité de deux associations : inhibiteur de la pompe à protons + amoxicilline + métronidazole ou inhibiteur de la pompe à protons + amoxicilline + tinidazole chez des patients ayant une infection à *helicobacter pylori*, chaque association étant administrée pendant 7, 10 ou 14 jours selon les groupes. Un total de 171 patients a été inclus. Le pourcentage d'éradication d'*helicobacter pylori* a pas été de différent entre les groupes traités par l'association contenant de le tinidazole et celle contenant du métronidazole.

Parodontite

■ Une méta-analyse⁹ réalisée en 2012 a inclus 6 études contrôlées randomisées (3 en double aveugle, 2 en simple aveugle et une en ouvert) comparant le surfaçage + curetage profond avec ou sans antibiothérapie associant du métronidazole et de l'amoxicilline pour le traitement de la parodontite agressive. Au total, 183 patients ont été inclus dans ces 6 études. La durée de suivi était comprise entre 6 semaines et 6 mois selon les études. Les critères de jugements principaux étaient la variation du niveau d'attache clinique et la réduction de la profondeur du sondage.

Les résultats de la méta-analyse ont montré une différence significative en faveur de l'antibiothérapie par amoxicilline et métronidazole pour ces deux critères :

- réduction du niveau d'attache clinique : différence moyenne entre les traitements = 0,42 mm, IC95% [0,23 ; 0,61] ; $p < 0,05$;
- réduction de la profondeur du sondage : différence moyenne entre les traitements = 0,58 mm, IC95% [0,39 ; 0,77] ; $p < 0,05$.

■ Une étude randomisée contrôlée versus placebo¹⁰, publiée après la méta-analyse précédente a comparé l'efficacité d'une désinfection buccale avec ou sans antibiothérapie par métronidazole et amoxicilline chez 39 patients ayant une parodontite agressive. En raison de la multiplicité des critères de jugement et des tests statistiques, la qualité méthodologique de cette étude de permet pas de conclure.

Infection à *clostridium difficile*

Une revue systématique Cochrane¹¹ a étudié l'efficacité de 8 traitements antibiotiques dans les diarrhées associées à la présence de *clostridium difficile*. Douze études randomisées ont été incluses, au cours desquelles ces antibiotiques, dont le métronidazole, ont été comparés 2 à 2. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'efficacité entre le métronidazole et les antibiotiques qui lui ont été comparés : vancomycine, teicoplanin (seul antibiotique indiqué en France dans les infections à *clostridium difficile*), acide fusidique, nitazoxanide.

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 30 juillet 2006 au 29 juillet 2012).

■ Depuis la dernière évaluation par la Commission, le RCP de la spécialité FLAGYL ovule n'a pas été modifié. Des modifications de RCP ont été réalisées pour les spécialités FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable (cf annexe). Elles ont concerné notamment les paragraphes contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables et ont mentionné :

- la possibilité de réactions allergiques, y compris des chocs anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, de méningite aseptique, de leucopénie, de confusion, d'encéphalopathie pouvant être associée à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement (d'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés) et de syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements), de troubles psychiatriques (réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires, notamment en cas d'antécédents psychiatriques ou en cas d'association avec le disulfirame, réversible à l'arrêt de l'association), d'humeur dépressive, de troubles visuels transitoires, de neuropathie/névrite optique.
- l'existence d'interactions médicamenteuses avec le busulfan, les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, la rifampicine, le lithium.
- l'élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte.
Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel CMA automne 2014) :

- FLAGYL comprimé pelliculé 500 mg B/14 a fait l'objet de 175 599 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse (23%), diverticulose de l'intestin (15%), douleurs abdominales (10%), vaginite aiguë (7%), diverticulose du côlon (6%).
- FLAGYL comprimé pelliculé 500 mg B/4 a fait l'objet de 129 090 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse (25%) les diverticuloses de l'intestin (15%), *helicobacter pylori* (*H. pylori*) (6%), vaginites aiguës (6%).
- FLAGYL comprimé pelliculé 250 mg a fait l'objet de 108 637 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse (23%), diverticuloses de l'intestin (22%), vaginites aiguës (12%), maladies de l'intestin (6%), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (4%).
- FLAGYL suspension buvable 4% 120ml a fait l'objet de 2 894. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données
- FLAGYL ovule. 500 mg a fait l'objet de 126 408 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans les vaginites aiguës (50%), les affections du vagin (20%), examens gynécologiques (6%), trichomonases uro-génitales (3%), affections inflammatoires pelviennes de la femme (2%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement des :

- amibiases¹³,
- trichomonases urogénitales, vaginites à trichomonas^{14,15,16},
- vaginites non spécifiques (vaginose bactérienne)^{14,15},
- lamblases¹⁷,

¹³ CMIT. Amoebose. In E. PILLY : ALINEA plus Ed; 2014 : p 442 - 4

¹⁴ Sherrard J. Donders G. White D. Skov Jensen J. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. International Journal of STD & AIDS 2011; 22: 421–429. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011012.

¹⁵ Centers for disease control and prevention. STDs treatment guidelines 2010. Disponible en ligne : <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/toc.htm>

¹⁶ CMIT. Trichomonose. In E. PILLY : ALINEA plus Ed; 2014 : p 445 - 3

¹⁷ CMIT. Parasitoses intestinales – protozooses - giardiose. In E. PILLY : ALINEA plus Ed; 2014 : p 457

- infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles, relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles^{15,18,19,20,21,22,23}

et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 18 février 2009, la place des spécialités FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable et FLAGYL 500 mg ovule dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 février 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable

▮ Les infections et parasitoses concernées par ces spécialités provoquent des douleurs, altèrent la qualité de vie des patients et sont à l'origine de complications.

▮ Ces spécialités sont des traitements curatifs.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important dans l'ensemble des infections et parasitoses concernées.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable reste important dans les indications de l'AMM.

¹⁸ Malfertheiner P, Megraud, O'Morain C A, Atherton J, Axon A T R, Bazzoli F, Gensini G F, Gisbert J P, Graham D Y, Rokkas T, El-Omar E M, Kuipers E J. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646e664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084 659

¹⁹ Hunt R.H. Xiao S.D. Megraud F. Leon-Barua R. Bazzoli F. van der Merwe S. Vaz Coelho L.G. Fock M. Fedail S. Cohen H, Malfertheiner P. Vakil N., Hamid S. Goh K.L. Wong B.C.Y. Krabshuis J. Le Mair A. Helicobacter Pylori in Developing Countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis.2011; 3, 299-304

²⁰ SNFGE-GEFH - Conseil-de-Pratique- Infection à Helicobacter pylori de l'adulte - mars 2012 - <http://www.snfge.org/conseils-de-pratique>.

²¹ ANSM - Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire - Recommandations (20/09/2011) - [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/(offset)/5)

²² Cohen SH1, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA).2010; 5:431-55. doi: 10.1086/651706.

²³ CMIT. Salpingites aiguës non tuberculeuses – Infections à *Clostridium difficile* - Bactériémies et suppurations à anaérobies-gangrènes gazeuses – Infections à *helicobacter pylori*. In E. PILLY : ALINEA plus Ed; 2014 : p 229-30; p 304-6 ; p 309-10, p 338-9

5.1.2 FLAGYL 500 mg ovule

- ▮ Les vaginites sont des affections fréquentes qui peuvent avoir des conséquences en termes de douleurs et d'altération de la qualité de vie⁵.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLAGYL 500 mg ovule reste modéré dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé :

FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable : **65%**
FLAGYL 500 mg ovule : **30%**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif RCP précédent/ rectificatif 27.05.2015

FLAGYL 4 pour cent, suspension buvable, FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé.

Seules les rubriques modifiées sont mentionnées

Les libellés spécifiques liés à la forme pharmaceutique (Excipients à Effet Notoire...) ne sont pas repris dans ce tableau.

RCP en vigueur en 2009 (dernier rectificatif clinique de mars 2003)	Rectificatif clinique du 28 mai 2015
4.3. Contre-indications	4.3 Contre-indications
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants : – hypersensibilité aux imidazolés, Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le disulfirame ou l'alcool (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). (...)	o Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients (cf. composition qualitative et quantitative) (...)
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Mises en garde – Éviter les boissons alcoolisées (effet antabuse) (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). – Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges, de confusion mentale. – Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, chroniques ou évolutives. Précautions d'emploi	Hypersensibilité / peau et annexes Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf. Effets indésirables). Dans ce cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place. La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. Effets indésirables); elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé. Système nerveux central Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la pris en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté. Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés lors de la surveillance de ce médicament post-commercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (cf. Effets indésirables). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splenium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie

- Aucune suspicion de cancérogénicité n'existe chez l'homme, bien que ce produit se soit révélé carcinogène chez une certaine espèce de souris, mais non chez le rat et le hamster.
- 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.

En cas de traitement prolongé, surveiller l'apparition de signes évocateurs d'effet indésirable à type de neuropathie centrale ou périphérique (paresthésies, ataxie, vertiges, crises convulsives).

et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez les malades atteints d'affection neurologique centrale.

En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave.

Système nerveux périphérique

Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

Troubles psychiatriques

Des réactions psychotiques avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf. Effets indésirables). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

Lignée sanguine

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.

Excipient à effet notoire

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie coeliaque.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

	L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) Interactions avec les examens paracliniques Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson. (...)
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :
Associations déconseillées – Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. – Disulfirame : bouffées délirantes, état confusionnel. Associations nécessitant des précautions d'emploi – Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le métronidazole et 8 jours après son arrêt.	Réaction antabuse Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée. Associations déconseillées : – Alcool (boisson ou excipient) Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. – Busulfan Avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole. – Disulfirame Risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : – Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt. – Rifampicine Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Association à prendre en compte : – Fluoro-uracile : augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance. Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR : De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines. Interactions avec les examens paracliniques : Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.	Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt. – Lithium Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec des signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium. Association à prendre en compte : – Fluorouracile (et par extrapolation, tégafer et capécitabine) Augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance. Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR : De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.
4.6 Grossesse et allaitement	4.6 Grossesse et allaitement
(...)	
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
	Système gastro-intestinal – troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée), – glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie, – pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement, – décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose). Peau et annexes – bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile,

- urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),

Système nerveux

- neuropathies sensitives périphériques,
- céphalées,
- vertiges,
- confusion,
- convulsions,
- encéphalopathies pouvant être associées à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- méningites aseptique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Troubles psychiatriques

- hallucinations,
- réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- humeur dépressive.

Troubles visuels

- troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs,
- neuropathies/névrites optiques.

Lignée sanguine

- neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Manifestations hépatiques

- Elévation des enzymes hépatiques (ALT, AST, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatiques ou mixtes, Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Divers

- apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments

	hydrosolubles provenant du métabolisme du produit. 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 : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0800 394 000 (numéro vert Sanofi France).
4.9 Surdosage	4.9. <u>Surdosage</u>
(...)	(...)