

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 janvier 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 décembre 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 11 janvier 2017.*

secnidazole

SECNOL 2 g, granulés en sachet-dose

B/1 sachet (CIP : 34009 333 707 1 8)

Laboratoire IPRAD PHARMA

Code ATC	P01AB07 (médicaments contre l'amibiase et autres protozooses)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« SECNOL 2 g, granulés en sachet-dose est indiqué dans le traitement des infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urétrites et vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i>, - Vaginoses bactériennes - Amibiase intestinale, - Amibiase hépatique, - Giardiase. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p>

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte la démonstration de la non infériorité de SECNOL par rapport au métronidazole pour le pourcentage de guérison clinique et bactériologique à 28 jours, la Commission considère que SECNOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus le métronidazole dans le traitement de la vaginose bactérienne.
ISP	Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques, SECNOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la vaginose bactérienne.
Place dans la stratégie thérapeutique	SECNOL est un traitement de première intention de la vaginose bactérienne.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13 mars 1991 (procédure nationale) 07 mai 2015 pour l'extension d'indication « vaginoses bactériennes » (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2015 P Antiparasitaires, insecticides, insectifuges P01 Antiprotozoaires P01A Médicaments contre l'amibiase et autres protozooses P01AB Dérivés du nitroimidazole P01AB07 secnidazole

02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription de SECNOL et sollicite un SMR important et une ASMR V dans l'extension d'indication "vaginoses bactériennes".

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 2 octobre 2013, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR de SECNOL restait important dans les indications de l'AMM (urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*, amibiase intestinale, amibiase hépatique et giardiase).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« SECNOL 2 g, granulés en sachet-dose est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

- Urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*,
- **Vaginoses bactériennes**,
- Amibiase intestinale,
- Amibiase hépatique,
- Giardiase.

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

04 POSOLOGIE

« Urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*, vaginoses bactériennes :

- adultes: 2 g, en une prise unique ; dose à prendre un seul jour.

En cas d'urétrites et de vaginites, un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué. »

05 BESOIN MEDICAL

La vaginose bactérienne est due à un déséquilibre de la flore vaginale qui aboutit à une disparition quasi complète des lactobacilles au profit de la flore anaérobie. La prolifération de cette flore anaérobie est polymorphe même si *Gardnerella vaginalis* est très fréquemment retrouvé.¹ Elle se manifeste par des leucorrhées grisâtres malodorantes, mais peut être asymptomatique.

La vaginose bactérienne augmenterait le risque de maladie inflammatoire pelvienne, de contamination par les infections sexuellement transmissibles et de complications obstétricales (fausses-couches spontanées, accouchement prématuré, chorioamniotite)^{2,3}.

Deux autres spécialités sont indiquées dans le traitement par voie orale de la vaginose bactérienne (ou vaginite non spécifique) : Flagyl (métronidazole, traitement de 7 jours) et Fasigyne (tinidazole, dose unique). Le besoin médical est donc couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FLAGYL (metronidazole) Sanofi-Aventis France	Oui	-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.	16/09/2015	Important	---	Oui
FASIGYNE (tinidazole) Teofarma	Oui	Trichomonases urogénitales. - Vaginites non spécifiques**. - Lambliaoses. - Amibiases. - Traitement préventif des infections à germes anaérobies sensibles lors des interventions chirurgicales comportant un haut risque de sur-venue de ce type d'infection.	23/04/2014	Important	---	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : ou vaginoses bactériennes.

¹ Bohbot JM. Vaginose bactérienne – CNGOF – Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale –2007.

² Chantrel J, Brabant G, Bissinger MC *et al.* Conséquences obstétricales de la vaginose bactérienne - CNGOF - Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique - 29.11.2006.

³ Agence de la santé publique du Canada - Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement - Section 4 - Prise en charge et traitement de syndromes spécifiques - Pertes vaginales (vaginose bactérienne, candidose vulvo-vaginale, trichomonase). <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-4-8-fra.php>.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Non applicable

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Pays	AMM	
	OUI (DATE)/ NON Si non pourquoi	Indications et condition(s) particulières
Luxembourg	Oui (11/05/2006)	<ul style="list-style-type: none">• Urétrites et vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i>,• Amibiase intestinale,• Amibiase hépatique,• Giardiase. (le dépôt de l'extension d'indication concernant les vaginoses bactériennes est planifié fin 2016)

► Prise en charge à l'étranger

Non applicable

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé un rapport d'étude clinique.

08.1 Efficacité

Référence	Etude secnidazole versus métronidazole (IPR_SEC_05)
Type de l'étude	essai comparatif, randomisé, en double aveugle avec double placebo, en 2 groupes parallèles de non infériorité versus métronidazole.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 12 mars 2007 Fin du suivi : 23 juillet 2008
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du secnidazole à celles du métronidazole dans le traitement des vaginoses bactériennes symptomatiques
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Patientes âgées de 18 à 65 ans,- Vaginose symptomatique caractérisée par les 3 critères cliniques suivants : Leucorrhées homogènes « grisâtres » Odeur d'amine (« de poisson ») au test à la potasse pH \geq 5,- Test de grossesse négatif à l'inclusion pour les femmes en âge de procréer,- Réalisation d'un prélèvement vaginal. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Infection gynécologique mycosique bactérienne ou virale, traitée ou non, dans le mois précédant l'inclusion ou présente à l'inclusion,- Traitement antibiotique, antimycosique ou antiseptique local dans les 14 jours précédant l'inclusion,- Infection génitale et/ou urinaire concomitante cliniquement probable,

	<ul style="list-style-type: none"> - Menstruation ou méno/métrorragie le jour de l'examen - Grossesse ou allaitement, - Consommation probable d'alcool pendant le traitement (effet antabuse), - Patientes traitées par AVK ou disulfirame ou susceptibles de l'être pendant l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	Vingt-sept centres ont inclus au moins 1 patiente : l'Institut Alfred Fournier et 26 gynécologues en exercice privé.
Produits étudiés	Voie orale. Secnidazole : 1 sachet de 2 g en dose unique. Métronidazole : 500 mg matin et soir pendant 7 jours.
Critère de jugement principal	Pourcentage de succès thérapeutique à J 28 : <ul style="list-style-type: none"> - guérison clinique : normalisation des 3 critères d'Amsel (pH <5, disparition des leucorrhées, test à la potasse négatif) et <ul style="list-style-type: none"> - guérison bactériologique : Score de Nugent ≤ 3 (cf annexe I)
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de succès thérapeutique à J14 (mêmes critères qu'à J28), - pourcentage de patientes ayant une guérison clinique et une amélioration bactériologique (score de Nugent compris entre 4 et 6) à J 14 et J 28, - pourcentage de guérison clinique isolée, - pourcentage de guérison bactériologique isolée (score de Nugent ≤ 3), - délai moyen de disparition des symptômes (auto questionnaire quotidien) - événements indésirables
Taille de l'échantillon	En se basant sur un pourcentage de guérison de 87% avec le secnidazole et le métronidazole, une marge de non infériorité de 10%, $\alpha=5\%$, une puissance de 80% et 25% de patientes non évaluables, le nombre de patientes à inclure était de 474 en tout. Après une estimation de la puissance conditionnelle de l'étude consécutive à une analyse intermédiaire effectuée sur les données de 187 patientes, le nombre de patientes à inclure a été augmenté à 574 en tout.
Méthode d'analyse des résultats	La non infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence du taux de succès thérapeutique du groupe secnidazole –groupe métronidazole était supérieure à – 10%. Les critères secondaires d'efficacité ont été analysés de la même manière Les délais moyens de disparition des symptômes ont été comparés par test du log-rank

Résultats

Un total de 287 patientes a été inclus dans le groupe métronidazole et de 290 patientes dans le groupe secnidazole.

Douze patientes (4,2%) dans le groupe métronidazole (4 pour convenance personnelle, 3 perdues de vue, 1 événement indésirable grave, 1 retrait de consentement, 1 guérison clinique, 1 « impossibilité de poursuivre » et 1 « autre ») et 4 (1,4%) dans le groupe secnidazole (3 convenances personnelles et 1 « autre ») ont arrêté prématurément leur participation à l'étude.

Tableau 1 : caractéristiques des patientes à l'inclusion (population ITT*)

	Secnidazole (n=290)	Métronidazole (n=287)
Age moyen (ans) \pm écart-type	35,5 \pm 10,8	36,5 \pm 11,0
Au moins 1 épisode de vaginose dans les 2 ans précédents - n (%)	79 (27,2)	82 (28,6)
Antécédents d'infection gynécologique :		
- Infection à chlamydia - n (%)	2 (0,6)	4 (1,4)
- Inflammation pelvienne à mycoplasme - n (%)	3 (1,0)	4 (1,4)
- Salpingite - n (%)	6 (2,1)	5 (1,7)
- Syndrome inflammatoire pelvien à chlamydia - n (%)		
Analyse bactériologique à l'inclusion négative - n (%)	47 (16,2)	50 (17,4)
Analyse bactériologique à l'inclusion, présence de :		
- Mycose - n (%)	1 (0,3)	6 (2,1)
- Trichomonas - n (%)	0	2 (0,7)
- Chlamydia - n (%)	3 (1,0)	6 (2,1)
- Gonocoque - n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)

* : Intention de traiter - toutes les patientes randomisées ayant pris au moins 1 dose du traitement à l'étude.

Tableau 2 : taux de succès thérapeutique à J28 (critère de jugement principal)

	Secnidazole	Métronidazole	IC 95%
Population ITT	169/290=58,3%	166/287=57,8%	[-0,076; 0,085]
Population mITT*	146/243=60,1%	141/237=59,5%	[-0,082; 0,094]
Population PP**	137/216=63,4%	127/202=62,9%	[-0,087; 0,098]

* : ITT modifié - patientes de la population ITT ayant eu un examen bactériologique positif à l'inclusion ; ** : Per protocole – patientes n'ayant pas de déviation majeure au protocole pendant toute la durée de l'étude.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence « secnidazole – métronidazole » étant supérieure à – 10% dans la population per protocole, la non infériorité du secnidazole par rapport au métronidazole a été démontrée. Ce résultat a été confirmé dans la population en ITT et en mITT.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes concernant le délai moyen de disparition des symptômes de vaginose (auto questionnaire) : 7,53 ± 0,26 jours (n=254 dont 59 censurés) dans le groupe métronidazole et 6,88 ± 0,23 (n=249 dont 47 censurés) dans le groupe secnidazole.

Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence entre groupes concernant le pourcentage de patientes n'ayant pas eu de disparition des symptômes à la fin du remplissage de l'auto questionnaire : 23,2% (59/254) dans le groupe métronidazole et 18,9% (47/249) dans le groupe secnidazole.

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude secnidazole versus métronidazole (IPR_SEC_05)

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables :

	Metronidazole n=287	Secnidazole n=290
Patientes ayant eu au moins 1 événement indésirable – n patientes (%)	109 (38,0)	113 (39,0)
EI ayant entraîné un arrêt prématuré de traitement – n patientes (%)	2 (0,7)	2 (0,7)
EI grave† – n patientes (%)	2 (0,7)	1 (0,3)
EI lié au traitement* – n patientes (%)	65 (22,7)	65 (22,4)

EI : événement indésirable ; * : relation causale considérée comme possible ou probable par l'investigateur ; † : grossesses et avortements spontanés survenus en cours d'essai, aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Tableau 4 : événements indésirables les plus fréquents (fréquence ≥ 2%)

	Metronidazole n=287	Secnidazole n=290
Ecoulement génital anormal – n patientes (%)	22 (7,7)	20 (6,9)
Prurit vulvo vaginal – n patientes (%)	8 (2,8)	4 (1,4)
Vaginite bactérienne – n patientes (%)	7 (2,4)	11 (3,8)
céphalée – n patientes (%)	5 (1,7)	13 (4,5)
Douleur abdominale haute – n patientes (%)	10 (3,5)	10 (3,4)
nausées – n patientes (%)	8 (2,8)	6 (2,1)
Infection fongique - n patientes (%)	8 (2,8)	8 (2,8)
Infection mycotique vulvo-vaginale - n patientes (%)	2 (0,7)	7 (2,4)
Vaginite bactérienne - n patientes (%)	19 (6,6)	18 (6,2)

8.2.2 Données issues de pharmacovigilance

► Le laboratoire a fourni des données de tolérance : PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2010 au 18 avril 2013 et un « addendum to clinical overview » couvrant la période du 01 juillet 2010 au 31 mars 2016.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf annexe 2).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

08.3 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni un essai comparatif, randomisé, en double aveugle avec double placebo, en 2 groupes parallèles, de non infériorité comparant l'efficacité du métronidazole (500 mg matin et soir pendant 7 jours) à celle du secnidazole (2 g en dose unique) dans le traitement de la vaginose bactérienne.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de succès thérapeutique à J 28 : guérison clinique et bactériologique. Le pourcentage de succès à J 28 a été de 57,8% dans le groupe métronidazole et 58,3% dans le groupe secnidazole dans la population en ITT. La non infériorité du secnidazole par rapport au métronidazole a été démontrée dans la population per protocole et confirmée dans la population en ITT.

Les événements indésirables les plus fréquents en dehors des signes d'infection vaginale ont été des douleurs abdominale hautes (3,4% des patientes), nausées (2,1%), céphalées (4,5%). Leur fréquence a été similaire dans le groupe métronidazole.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas mentionné d'études en cours ou en projet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement d'un épisode isolé de vaginose bactérienne symptomatique repose sur le secnidazole en dose unique (2 g) ou le métronidazole (1 g/jour pendant 7 jours) par voie orale.¹ Le traitement des récurrences doit associer aux anti-infectieux classiques des traitements restaurateurs de la flore¹.

SECNOL est un traitement de première intention de la vaginose bactérienne.

Grossesse et allaitement :

D'après le RCP de SECNOL, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant le premier trimestre de la grossesse. Au-delà du premier trimestre, compte tenu du recul clinique, l'utilisation du secnidazole est envisageable. Selon le centre de référence sur les agents tératogènes, Le métronidazole, mieux évalué, est à préférer quel que soit le terme de la grossesse⁴.

D'après le RCP de SECNOL, il est préférable d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement ou de suspendre l'allaitement pendant 24 heures en cas de prise unique (RCP). Selon le CRAT, il est préférable, chez une femme qui allaite, d'utiliser le métronidazole, compatible avec l'allaitement en traitement monodose ou ne dépassant pas 7 à 10 jours.

⁴ Centre de référence sur les agents tératogènes - <http://lecrat.fr/>

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La vaginose bactérienne est responsable d'une altération de la qualité de vie. Elle augmenterait le risque de maladie inflammatoire pelvienne, de contamination par les infections sexuellement transmissibles et de complications obstétricales.
- ▶ Cette spécialité est un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ SECNOL est un traitement de 1^{ère} intention en dehors de la grossesse et de l'allaitement ; dans ces situations, il est un traitement de seconde intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique
Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques, SECNOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la vaginose bactérienne.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SECNOL est important dans l'indication « Vaginoses bactériennes ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Vaginoses bactériennes » et à la posologie de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte la démonstration de la non infériorité de SECNOL par rapport au métronidazole pour le pourcentage de guérison clinique et bactériologique à 28 jours, la Commission considère que SECNOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus le métronidazole dans le traitement de la vaginose bactérienne.

010.3 Population cible

La population cible pour cette indication est composée des femmes présentant une vaginose bactérienne symptomatique et/ou confirmée bactériologiquement.

En l'absence de données sur l'incidence de la vaginose bactérienne en France, cette population cible peut être globalement quantifiée par rapport au nombre de prescriptions dans cette indication. Il n'existe toutefois pas de code spécifique à la VB dans les données IMS. En conséquence, le code de la vaginite aiguë qui regroupe l'essentiel des prescriptions de VB a été pris en compte.

La population cible a donc été établie en prenant en compte les prescriptions relatives à la vaginite aiguë à partir des données de SECNOL® et de ses comparateurs indiqués dans le traitement de la VB:

L'ensemble de ces prescriptions (cumul mobil annuel hiver 2015/2016) représente :

- Fasigyne : 15 133 prescriptions

- Flagyl : 129 067 prescriptions
- Metronidazole DCI : 4 317 prescriptions
- Secnol : 102 697 prescriptions.

Soit un total de 237 614 prescriptions

Considérant, en raison de la fréquence des récurrences de la vaginose bactérienne¹, que les patientes sujettes à la VB présentent en moyenne 2 épisodes par an, on peut estimer la population cible annuelle à environ 120 000 patientes.

Conclusion

La population cible de SECNOL dans l'indication « vaginose bactérienne » serait donc d'environ 238 000 cas traités par an, soit environ 120 000 patientes par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE 1 : SCORE DE NUGENT

Calcul du score de NUGENT

Score	Lactobacilles	Bacilles Gram - correspondant à des anaérobies et Gardnerella	Bacilles incurvés correspondant à des Mobiluncus
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Les morphotypes (moyenne de plusieurs champs microscopiques) sont codés :

- pour *gardnerella*, anaérobies et *mobiluncus* :

- 0 = absence;
- 1+= < 1 bactérie;
- 2+= 1 à 4 bactéries
- 3+= 5 à 30 bactéries
- 4+= > 30 bactéries

- pour les lactobacilles:

- 0= > 30 bactéries
- 1+= 5 à 30 bactéries
- 2+= 1 à 4 bactéries
- 3+= < 1 bactérie;
- 4+= absence

Le score de Nugent est la somme des 3 scores correspondant aux 3 classes de bactéries

- 0 à 3 : flore normale à prédominance de lactobacilles
- 4 à 6 : flore intermédiaire
- 7 à 10 : flore évocatrice d'une vaginose bactérienne

ANNEXE 2 – RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

RUBRIQUE	ANNEXE I du 11/07/2011	ANNEXE I ACTUELLE 07/05/2015 Modifications
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE		
	Secnidazole anhydre 2,000 g Pour un sachet. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Secnidazole anhydre 2,000 g pour un sachet. Excipient à effet notoire: saccharose Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1
4. DONNEES CLINIQUES		
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Urétrites et vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i> • Amibiase intestinale • Amibiase hépatique • Giardiase. 	<ul style="list-style-type: none"> • Urétrites et vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i> • Vaginose bactérienne (voir rubrique 4.4 « Vaginoses bactériennes »), • Amibiase intestinale • Amibiase hépatique • Giardiase. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>Posologie</p> <p>Urétrites et vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i>: Adultes : 2 g en 1 prise unique au début d'un repas</p> <p>Amibiase intestinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amibiase aiguë symptomatique (forme histolytica) : <ul style="list-style-type: none"> - Adultes : 2 g en 1 prise unique au début d'un repas - Enfants : 30 mg/kg/j, en 1 prise unique, dose à prendre 1 seul jour • Amibiase asymptomatique (formes minuta et kystique) : même dose quotidienne pendant 3 jours <p>Amibiase hépatique :</p>	<p>Posologie</p> <p>Cette spécialité dosée à 2 g par sachet n'est pas adaptée à toutes les posologies recommandées. Si besoin, il conviendra d'avoir recours à d'autres présentations, notamment chez l'enfant.</p> <p>Urétrites, vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i> et vaginoses bactériennes: Adultes : 2 g en une prise unique ; au début d'un repas dose à prendre un seul jour. En cas d'urétrites et de vaginites, un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué.</p> <p>Amibiase intestinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amibiase aiguë symptomatique (forme histolytica) : Adultes : 2 g en 1 prise unique au début d'un repas dose à prendre un seul jour. Enfants : 30 mg/kg/j, en 1 prise unique, dose à prendre 1 seul jour • Amibiase asymptomatique (formes minuta et kystique) : même dose quotidienne pendant 3 jours <p>Amibiase hépatique :</p>

	<p>- Adultes : 1,5 g par jour, en une ou plusieurs prises au début des repas, pendant 5 jours - Enfants : 30 mg/kg/j, en une ou plusieurs prises au début des repas, pendant 5 jours. NB : à la phase suppurative de l'amibiase hépatique, effectuer conjointement le traitement par le secnidazole et l'évacuation du pus ou des abcès. Giardiase : Enfants : 30 mg/kg/j, en 1 prise unique, dose à prendre 1 seul jour. Cette forme fortement dosée n'est pas adaptée à l'enfant, il conviendra d'avoir recours dans ces cas à une forme moins fortement dosée. Mode d'administration Sans objet</p>	<p>- Adultes : 1,5 g par jour, en une ou plusieurs prises au début d'un repas, pendant 5 jours - Enfants : 30 mg/kg/j, en une ou plusieurs prises au début d'un repas, pendant 5 jours. NB : à la phase suppurative de l'amibiase hépatique, effectuer conjointement le traitement par le secnidazole et l'évacuation du pus ou des abcès. Giardiase : Enfants : 30 mg/kg/j, en 1 prise unique, dose à prendre 1 seul jour. Cette forme fortement dosée n'est pas adaptée à l'enfant, il conviendra d'avoir recours dans ces cas à une forme moins fortement dosée. Mode d'administration Voie orale. Ce médicament est à prendre au début du repas.</p>
4.3 Contre-indications	<p>- Hypersensibilité aux dérivés imidazolés ou à l'un des constituants du produit. - Allaitement.</p>	<p>- Hypersensibilité au secnidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Allaitement.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>Mises en garde - La consommation de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement par le secnidazole Précautions particulières d'emploi - Eviter l'administration chez les sujets présentant des antécédents de dyscrasie sanguine</p>	<p>Mises en garde - La consommation de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement par le secnidazole Précautions particulières d'emploi - Eviter l'administration chez les sujets présentant des antécédents de dyscrasie sanguine Vaginoses bactériennes Le niveau de démonstration est basé sur une seule étude comparant secnidazole en une prise unique au métronidazole administré pendant sept jours. En lien avec les paramètres pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), le schéma en dose unique de secnidazole pourrait être insuffisant chez certaines patientes avec la nécessité d'un recours éventuel au traitement vaginal local. Hypersensibilité Des réactions d'allergie peuvent survenir et être sévères (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, le secnidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place. Lignée sanguine Eviter l'administration de secnidazole chez les sujets présentant des antécédents de dyscrasie sanguine. Excipient à effet notable Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est</p>

		déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Interactions médicamenteuses L'utilisation concomitante de secnidazole et d'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<p><u>Associations déconseillées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disulfirame : bouffées délirantes, état confusionnel - Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulants oraux (décrit pour la warfarine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral, et du risque hémorragique par diminution de son catabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'I.N.R. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le secnidazole et 8 jours après son arrêt. 	<p><u>Associations déconseillées :</u></p> <p>- Disulfirame : bouffées délirantes, état confusionnel</p> <p>- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u></p> <p>- Anticoagulants oraux (décrit pour la warfarine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral, et du risque hémorragique par diminution de son catabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'I.N.R. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le secnidazole et 8 jours après son arrêt.</p> <p><u>Réaction antabuse</u> Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.</p> <p><u>Associations déconseillées</u> + Alcool (boisson ou excipient) Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.</p>

4.6 Grossesse et allaitement	<p><u>Grossesse</u> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du secnidazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p>	<p><u>Grossesse</u> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du secnidazole lorsqu'il est</p>
-------------------------------------	---	--

	<p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant la grossesse.</p> <p>Allaitement Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel avec ces médicaments. Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté avec d'autres dérivés imidazolés, et des cas de candidoses oro anales et de diarrhées ont été décrits chez des enfants allaités de mère traitée avec d'autres dérivés imidazolés. En conséquence, il convient d'exercer une surveillance clinique du nouveau né voire de suspendre l'allaitement pendant le traitement.</p>	<p>administré pendant la grossesse. Au premier trimestre de grossesse, les données cliniques sont limitées. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant la grossesse le premier trimestre de la grossesse. Au-delà du premier trimestre, compte tenu du recul clinique, l'utilisation du secnidazole est envisageable.</p> <p>Allaitement Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel avec le secnidazole. Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté avec d'autres dérivés imidazolés, et des cas de candidoses oro-anales et de diarrhées ont été décrits chez des enfants allaités de mère traitée par ces autres dérivés imidazolés. En conséquence, il convient d'exercer une surveillance clinique du nouveau né voire de suspendre l'allaitement pendant le traitement. En conséquence, il est préférable d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement ou de suspendre l'allaitement pendant 24 heures en cas de prise unique.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	<p>Rarement, des vertiges ont été signalés suite à l'administration de dérivés de l'imidazole.</p>	<p>Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>Les effets indésirables susceptibles d'être observés sont ceux des dérivés de l'imidazole :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les plus fréquents : troubles digestifs avec gastralgies, modification du goût (métallique), glossites, stomatites • leucopénie modérée, réversible à l'arrêt du traitement • rarement : vertiges, phénomènes d'incoordination et d'ataxie, paresthésies, polynévrites sensitivomotrices. <p>Avec le secnidazole, ont été constatés jusqu'à présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rares troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies) ; - rares réactions d'hypersensibilité immédiates : fièvre, érythème, urticaire et angiodème 	<p>Les effets indésirables susceptibles d'être observés sont ceux des dérivés de l'imidazole :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les plus fréquents : troubles digestifs avec gastralgies, modification du goût (métallique), glossites, stomatites • leucopénie modérée, réversible à l'arrêt du traitement • rarement : vertiges, phénomènes d'incoordination et d'ataxie, paresthésies, polynévrites sensitivomotrices. <p>Avec le secnidazole, ont été constatés jusqu'à présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rares troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies) ; - rares réactions d'hypersensibilité immédiates : fièvre, érythème, urticaire et angiodème <p>Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$),</p>

		<p>fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Affections gastro-intestinales Fréquent : nausées, vomissements, épigastralgies, dysgueusie (goût métallique), glossites, stomatites</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquence indéterminée : leucopénie (réversible à l'arrêt du traitement)</p> <p>Affections du système nerveux Rare : céphalées, vertiges, incoordination, ataxie, paresthésies, polynévrites sensitivomotrices</p> <p>Affections du système immunitaire Rare : réaction d'hypersensibilité immédiate (fièvre, érythème, urticaire, angio-œdème)</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
4.9 Surdosage	Sans objet	<p>En cas de surdosage, il faut s'attendre à un renforcement des effets indésirables liés à l'administration du secnidazole, en particulier des troubles neurologiques comme rapportés pour d'autres imidazolés.</p> <p>Le traitement est symptomatique.</p>
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		
5.1 Propriétés Pharmacodynamiques	<p>ANTIPARASITAIRE – ANTIPROTOZOAIRE AMOEBICIDE TISSULAIRE AMOEBICIDE DE CONTACT (P : Parasitologie) Dérivé synthétique de la série des nitro imidazolés. Amoebicide sur Entamoeba histolytica. Il est également actif sur Giardia lamblia, et Trichomonas vaginalis</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique: ANTIPARASITAIRE – ANTIPROTOZOAIRE – AMOEBICIDE TISSULAIRE AMOEBICIDE DE CONTACT (P : Parasitologie) DERIVES DU NITROIMIDAZOLE Code ATC : P01AB07 Dérivé synthétique de la série des nitro imidazolés. Amoebicide sur Entamoeba histolytica. Il est également actif sur Giardia lamblia, et Trichomonas vaginalis Le secnidazole est un dérivé synthétique de la famille des nitro-5-imidazolés.</p>

		<p>Mécanisme d'action Le secnidazole possède des propriétés amoebicides et anti-protozoaire. Sur le plan bactériologique, bien que les espèces habituellement incriminées dans la survenue de la vaginose soient résistantes aux nitro-5-imidazolés, dont le secnidazole, les données disponibles ont montré une activité du secnidazole dans cette affection sans que le mécanisme ne soit élucidé.</p> <p>Concentrations critiques Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des souches résistantes. Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (à partir des recommandations établies par le CA-SFM pour le métronidazole) : S ≤4 mg/l et R > 4 mg/l</p> <p>Spectre d'activité antimicrobienne 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 d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'anti-infectieux :</p>
--	--	---

		<p>Classes</p> <p><u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u></p> <p>Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Clostridium</i> spp. y compris <i>Clostridium difficile</i> et <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i></p> <p><u>ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RÉSISTANCE ACQUISE ≥ 10%)</u></p> <p>Anaérobies <i>Bifidobacterium</i> (+) <i>Eubacterium</i></p> <p><u>ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSIDANTES</u></p> <p>Aérobies <i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p>Anaérobies <i>Atopobium</i> <i>Actinomyces</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i></p> <p>(+) La prévalence de la résistance bactérienne est ≥ 50 % en France.</p> <p><u>Activité anti-parasitaire</u></p> <p><u>Espèces sensibles</u> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> »</p>
<p>5.2 Propriétés Pharmacocinétiques</p>	<p>Après administration orale d'une prise de 2 g de secnidazole sous forme de comprimés à 500 mg, le taux sérique maximal est obtenu à la 3ème heure. La demi-vie plasmatique est d'environ 25 heures. L'élimination, essentiellement urinaire, est lente (environ 50 % de la dose ingérée sont excrétés en 120 heures). Le secnidazole traverse le placenta et passe dans le lait maternel.</p>	<p>Après administration orale d'une prise de 2 g de secnidazole sous forme de comprimés à 500 mg, le taux sérique maximal est obtenu à la 3ème heure. La demi-vie plasmatique est d'environ 25 heures. L'élimination, essentiellement urinaire, est lente (environ 50 % de la dose ingérée sont excrétés en 120 heures).</p> <p>Après administration orale d'une prise unique de 2 g de secnidazole, la concentration sérique maximale est obtenue à 5,3 +/- 1,3 heures. La demi-vie plasmatique est en moyenne de 17,5 +/- 4,3 heures. L'élimination, essentiellement urinaire, est lente ; environ 15% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines collectées jusqu'à la 168ème heure après administration.</p>

		<p>Dans une étude de Phase I (étude IPR_CONCVAG_10) menée chez des femmes (n=14 évaluables) présentant une vaginose bactérienne, une variabilité importante a été constatée avec, dans certains cas, une chute importante des paramètres pharmacocinétiques entre la 48ème heure et la 72ème heure, les concentrations vaginales de secnidazole ont été de $3,6 \pm 2,8$ mg/L et $1,74 \pm 1,4$ mg/L, respectivement 48 heures et 72 heures après l'administration orale d'une prise unique de 2 g de secnidazole.</p> <p>Comme pour d'autres dérivés imidazolés, le secnidazole peut traverser le placenta et passer dans le lait maternel.</p>
5.3 Données de sécurité précliniques	Sans objet.	Les données précliniques, issues d'études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque potentiel particulier pour l'être humain.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ		
	LABORATOIRES IPRAD-VEGEBOM 174, Quai de Jemmapes 75010 PARIS	LABORATOIRES IPRAD-VEGEBOM-PHARMA 174, Quai de Jemmapes 75010 PARIS
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION		
	[à compléter par le titulaire]	13/03/1991 – 13/03/2006.
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE		
	11/07/2011	07/05/2015

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I