

# METRONIDAZOLE LAVOISIER 0,5 % (500 mg/100 ml), Solution injectable pour perfusion

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

METRONIDAZOLE .....	500,00 mg
Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté .....	24,00 mg
Chlorure de sodium .....	795,00 mg
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté .....	94,00 mg
Eau pour préparations injectables .....	q.s.p. .... 100 ml

pour un flacon

pH de la solution compris entre 4,5 et 6,5

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.

- traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles,
- prophylaxie des infections post-opératoires à germes anaérobies sensibles lors d'intervention chirurgicale digestive ou proctologique, en association à un antibiotique actif sur les germes aérobies.
- amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique.

Le métronidazole injectable doit être réservé aux malades pour lesquels la voie orale est inutilisable.

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

### Posologie et mode d'administration

Administration en perfusion veineuse lente, à raison d'un flacon de 100 ml (500 mg) passé en 30 à 60 minutes.

### Traitement des infections à germes anaérobies

- adultes : 1 à 1,50 g par jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses
- enfants : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses

Le relais peut être pris par voie orale, à la même posologie, lorsque l'état du malade le permet.

### Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie

L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

- adultes : 30 mn avant le début de l'intervention, injection intraveineuse d'une dose unique de 1 g
- enfants : 30 minutes avant le début de l'intervention, injection intraveineuse d'une dose unique de 20 à 40 mg/kg

### Amibiase

- adultes : 1,50 g par jour (soit 3 perfusions intraveineuses de 500 mg par jour) ;
- enfants : 30 à 40 mg/kg/jour en perfusions intraveineuses.

Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédé, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par le métronidazole.

### Contre-indications

- Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité aux imidazolés.
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le disulfirame ou avec de l'alcool ou des médicaments contenant de l'alcool.

## Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges ou de confusion mentale.
- Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, fixées ou évolutives.
- Eviter les boissons alcoolisées (effet "antabuse").
- 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.
- Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de dyscrasie sanguine ou de traitement à forte dose et (ou) de traitement prolongé. En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.
- Tenir compte de la teneur en sels de sodium.

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

### Associations déconseillées

- . Disulfirame : bouffées délirantes ou un état confusionnel.
- . Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie).  
Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

### Associations nécessitant des précautions d'emploi

- . Anticoagulants oraux (décrit pour la warfarine) : augmentation de l'effet des anticoagulants oraux et du risque hémorragique (diminution de leur catabolisme hépatique).  
Contrôler plus fréquemment les taux de prothrombine et surveiller l'INR.  
Adapter la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement par le métronidazole et 8 jours après son arrêt.

### Association à prendre en compte

- . 5 Fluoro-uracile : augmentation de la toxicité du 5 Fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

### Examens paracliniques

Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver le test de Nelson.

### 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.

## Grossesse et Allaitement

### Grossesse

Chez l'animal, le métronidazole ne s'est pas montré tératogène ou foetotoxique.

- Les observations de plusieurs centaines de grossesses exposées au métronidazole au cours du premier trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif particulier.
- L'étude d'effectifs équivalents de patientes traitées au-delà du premier trimestre ne met pas en évidence d'effet foetotoxique.
- En conséquence, la grossesse ne représente pas une contre-indication à l'utilisation du métronidazole en cas de nécessité.

### Allaitement

Eviter l'administration du métronidazole pendant la lactation, en raison du passage dans le lait.

## Effets indésirables

Rares, cependant peuvent être observés :

- des troubles digestifs bénins : nausées, goût métallique dans la bouche, anorexie, crampes épigastriques, vomissements diarrhéiques.

Exceptionnellement :

- des signes cutanéomuqueux : urticaire, bouffées vasomotrices, prurit,
- des signes neuro-psychiques : céphalées, vertiges, confusion mentale, convulsions,
- des cas de pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.

A forte posologie et/ou en cas de traitement prolongé :

- des leucopénies,
- des neuropathies sensitives périphériques qui ont toujours régressé à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, on peut observer une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBIOTIQUES de la famille des nitro-5 imidazolés. (J : Anti-infectieux)

### SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R >4 mg/l

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'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<b>ESPECES SENSIBLES</b> <b>Aérobies à Gram négatif</b> <i>Helicobacter pylori</i>	30 %
<b>Anaérobies</b> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bilophila</i> <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i>	60-70 %
<i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Prophyromonas</i> <i>Veillonella</i>	20 – 30 %

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<b>ESPECES RESISTANTES</b> <b>Aérobies à Gram négatif</b> <i>Actinomyces</i> <b>Anaérobies</b> <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<b>ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE</b> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas. vaginalis</i> <i>Giardia intestinalis</i>	

### Propriétés pharmacocinétiques

#### Distribution

L'injection de 500 mg de métronidazole par voie veineuse donne lieu après perfusion unique à un pic moyen de 18 mg/l à la fin de la perfusion de 20 minutes.

Le renouvellement de la perfusion :

- . toutes les 8 heures donne lieu à un pic moyen identique,
- . toutes les 12 heures à un pic moyen de 13 mg/l.

La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.

La liaison aux protéines sériques du métronidazole est faible (<10%). La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.

Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

#### Biotransformation

Le métronidazole donne essentiellement deux métabolites non conjugués ayant une activité antibactérienne (10 à 30%).

#### Élimination

Le métronidazole se concentre essentiellement au niveau du foie et dans la bile, sa concentration colique est faible.

L'excrétion se fait surtout par voie urinaire (40 à 70% dont 20% environ sous forme inchangée), entraînant une coloration des urines en brun-rougeâtre.

Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie d'élimination reste inchangée et il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. En cas d'hémodialyse, le métronidazole est rapidement éliminé et la demi-vie est réduite à 2 heures 30.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Incompatibilités**

Ne pas mélanger à l'aztréonam, aux solutions d'acides aminés, au céfamandole et à la dopamine.  
Eviter l'introduction d'un autre médicament dans le flacon.

### **Durée de conservation**

3 ans.

### **Précautions particulières de conservation**

Conserver à l'abri de la lumière.

### **Nature et contenance du récipient**

100 ml en flacon (verre type II) de 125 ml avec bouchon élastomère (chlorobutyl) et capsule.

## **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

### **Présentation hospitalière :**

**AMM 561 574-6** : 100 ml en flacon (verre type II) - pack de 24 flacons - Agr. Coll.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Réservé à l'usage hospitalier.

## **DATE DE REVISION**

Août 2001

### **CDM LAVOISIER**

**Laboratoires CHAIX et DU MARAIS - 7, rue Labie - 75017 PARIS - FRANCE**

**Tel : +33 1 55 37 83 83**

**E-mail : [contact@lavoisier.com](mailto:contact@lavoisier.com)**

**Fax : +33 1 55 37 83 84**