ANSM - Mis à jour le : 04/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métronidazole..... 500,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : amidon de blé (contenant du gluten) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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,
- Lambliases,
- 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Amibiase
    - Adultes

1,50 g par jour en trois prises.

    - Enfants

30 à 40 mg/kg/jour en trois prises.

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

La durée de traitement est de sept jours consécutifs.

- Trichomonase
    - Chez la femme (urétrites et vaginites à Trichomonas), traitement à dose unique de 2 g en une seule prise (4 comprimés).

Que le partenaire présente ou non des signes cliniques d'infestation à Trichomonas vaginalis, il importe qu'il soit traité concurremment, même en l'absence d'une réponse positive du laboratoire.

- Lambliase
    - Adultes

0,750 g à 1 g par jour pendant cinq jours consécutifs.

    - Enfants de :

10 à 15 ans : 500 mg/jour.

- Vaginites non spécifiques

500 mg 2 fois par jour pendant sept jours.

Un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué.

- Traitement des infections à germes anaérobies

(en première intention ou en traitement de relais)

    - Adultes :

1 à 1,5 g/jour.

    - Enfants :

20 à 30 mg/kg/jour.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patient présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque) (voir rubrique 4.4).
- Enfant âgé de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et 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 (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 4.8) ; elle impose l’arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.

Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.

La survenue de signes ou symptômes du Syndrome de Stevens-Jonhson, Syndrome de Lyell (par exemple : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (voir rubrique 4.8) impose l’arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associée.

Système nerveux central

Si des symptômes évocateurs d’encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux (par exemple : ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements, vertiges, confusions, convulsions, neuropathies sensitives périphériques, céphalées (voir rubrique 4.8)) apparaissent, la prise 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 (voir rubrique 4.8). 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 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 des 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 (voir rubrique 4.8). 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 : Amidon de blé (contenant du gluten)

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Un comprimé ne contient pas plus de 16,43 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il existe d'autres présentations à base de métronidazole adaptées au jeune enfant.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Interférence avec les examens paracliniques et les tests de laboratoire

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

Le métronidazole peut interférer avec certains types de tests sanguins (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], lactate déshydrogénase [LDH], triglycérides, glucose), ce qui peut conduire à un faux négatif ou à un résultat anormalement bas. Ces méthodes analytiques sont basées sur une diminution de l'absorbance dans l'ultraviolet, ce qui se produit lorsque le nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (NADH) est oxydé en

nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Cette interférence est due à la similarité des pics d'absorption du NADH (340 nm) et du métronidazole (322 nm) à pH 7.

Hépatotoxicité chez les patients atteints du syndrome de Cockayne

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole ne doit pas être utilisé sauf si le bénéfice est considéré comme supérieur au risque et si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.

Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole (voir rubrique 4.8).

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

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. 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.

+ 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.

+ Médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongements de l'intervalle QT ont été rapportés, en particulier lorsque le métronidazole est administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

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.

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 signes de surdosage en lithium.

Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

Associations à prendre en compte

Fluoro-uracile (et par extrapolation, tegafur et capécitabine)

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le métronidazole passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

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

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

4.8. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Affections cardiaques

- Fréquence indéterminée : des cas d'allongements de l'intervalle QT ont été rapportés, en particulier lorsque le métronidazole est administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Affections psychiatriques

- Hallucinations,

- Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (voir rubrique 4.4),

- Humeur dépressive.

Affections du système nerveux

- Neuropathies sensitives périphériques,

- Céphalées,

- Vertiges,

- Confusion,

- Convulsions,

- Encéphalopathie pouvant être associés à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.4),

- Syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) (voir rubrique 4.4),

- Méningite aseptique (voir rubrique 4.4).

- Fréquence indéterminée : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)*

* l'effet indésirable n'est applicable qu'aux formulations systémiques

Affections oculaires

- Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs,

- Neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales

- 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).

Affections hépatobiliaires

- Elévations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), très rares cas d’atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolés d’insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

- Des cas d'hépatotoxicité sévère irréversible/insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale avec une apparition très rapide après l'initiation de l'utilisation systémique du métronidazole, ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile,

- Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (voir rubrique 4.4),

- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4),

- Syndrome de Lyell,

- Syndrome de Stevens Johnson,

- Erythème pigmenté fixe.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel.

Les symptômes se sont limités à des vomissements, ataxie et légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour les surdosages de métronidazole. En cas de surdosage massif, le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques antibactériens anti-parasitaires de la famille des nitro-5-imidazolés, code ATC : J01XD01 – P01AB01 (J : Anti-infectieux, autres antibactériens-dérivés imidazolés - P : antiprotozoaires, médicaments contre l'amibiase et autres protozooses-dérivés du métronidazole)

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)**
Espèces sensibles	
Aérobies à Gram négatif	
Helicobacter pylori	30 %
Anaérobies	
Bacteroides fragilis	
Bifidobacterium	60 – 70 %
Bilophila	
Clostridium	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Eubacterium	20 – 30 %
Fusobacterium	
Peptostreptococcus	
Porphyromonas	
Prevotella	
Veillonella	
Espèces résistantes	
Aérobies à Gram positif	
Actinomyces	

Anaérobies

Mobiluncus

Propionibacterium acnes

Activité antiparasitaire

Entamoeba histolytica

Giardia intestinalis

Trichomonas vaginalis

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure. Les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.

La biodisponibilité par voie orale est de 100 %. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.

Distribution

- Environ 1 heure après la prise unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est, en moyenne, de 10 microgrammes/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 microgrammes/ml.

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

- La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 20 %.

- Le volume apparent de distribution est important aux environs de 40 l (soit 0.65 l/kg).

- La diffusion est rapide et importante, avec des concentrations proches des taux sériques, dans : les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Biotransformation

Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés :

- Le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 % de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 heures,

- Le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5 % de celle du métronidazole.

Excrétion

Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35 à 65 % de la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de blé, povidone K30, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 20000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRES FIDIA
1 PARVIS DE LA DEFENSE
IMMEUBLE PAROI NORD DE LA GRANDE ARCHE
92800 PUTEAUX

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

- 331 155-1 : 4 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 331 156-8 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.