ANSM - Mis à jour le : 04/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLAGYL 500 mg, ovule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métronidazole..... 0,500 g

Pour un ovule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ovule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

- Vaginites à *Trichomonas* :

1 ovule par jour par voie vaginale pendant 10 jours en association avec un traitement par voie orale.

- Vaginites non spécifiques :

1 ovule par jour par voie vaginale pendant 7 jours en association avec un traitement par voie orale si nécessaire.

Il est impératif de traiter simultanément le partenaire, qu'il présente ou non des signes cliniques.

Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.

Mode d’administration

Voie vaginale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 metronidazole. 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 avec le métronidazole lors de la surveillance 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.

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.

Autres

Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.

L'utilisation de cet ovule avec des préservatifs ou des diaphragmes peut augmenter le risque de rupture du latex.

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

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le métronidazole et 8 jours après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénotoïne, primidone)

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

+ Fluorouracile (et par extrapolation, tegafur 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. 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.

Fertilité

Sans objet.

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, une ataxie et une 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 : G01AF01

(G: Anti-infectieux et antiseptiques, associations aux corticoïdes exclues-dérivés imidazolés).

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)
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram négatif	
Helicobacter pylori	30 %
Anaérobies	
Bacteroides fragilis	
Bifidobacterium	60 – 70 %
Bilophila	
Clostridium	
Clostridium difficile	
Catégories	**Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)**
Clostridium perfringens	
Eubacterium	20 – 30 %
Fusobacterium	
Peptostreptococcus	
Porphyromonas	
Prevotella	
Veillonella	
ESPECES RESISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Actinomyces	

Anaérobies

Moiluncus

Propionibacterium acnes

ACTIVITE ANTIPARASITAIRE

Entamoeba histolytica

Giardia intestinalis

Trichomonas vaginalis

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie vaginale, le passage systémique est faible.

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

La liaison aux protéines plasmatiques est faible, inférieure à 20 %.

La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la bile, le LCR, la peau, la salive, les sécrétions vaginales.

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

Le métabolisme est essentiellement hépatique : deux métabolites oxydés non conjugués actifs (activité de 5 à 30 %) sont formés.

L'excrétion est principalement urinaire : le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines, représentent environ 35 à 65 % de la dose absorbée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Compte-tenu de résultats positifs dans des tests de mutagénèse y compris sur cellules eucaryotes et de résultats divergents dans des études de cancérogénèse chez le rongeur après administration orale, il convient de limiter la durée de traitement à 10 jours et de ne pas répéter le traitement plus de 2 à 3 fois par an.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérides hémi-synthétiques solides (type SUPPOCIRE A).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/Polyéthylène) de 10 ovules.

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

- 34009 304 001 7 3 : 10 ovules sous plaquette (PVC/Polyéthylène).

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.