ANSM - Mis à jour le : 24/04/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE TEVA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Spiramycine..... 1,5 M.U.I.
Métronidazole..... 250 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE TEVA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement curatif d'infections odonto-stomatologiques tels que des abcès dentaires, chez l'adulte et chez l'enfant, après avoir évalué le rapport bénéfice-risque d'un traitement par cette association fixe à base de spiramycine-métronidazole et lorsqu'un autre traitement antibiotique ne peut pas être utilisé (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfant de plus de 15 ans et adulte

- 2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises (soit : 3 à 4,5 M.U.I. de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 comprimés par jour.

Il existe une incertitude sur la dose optimale de cette association fixe (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés sont à prendre au cours du repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la spiramycine et/ou au métronidazole et/ou à tout autre antibiotique de la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Enfant de moins de 15 ans.

- Traitements concomitants avec certains médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes : amiodarone, citalopram, disopyramide, dompéridone, dronédarone, érythromycine par voie intraveineuse, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, méquitazine, moxifloxacine, pipéraquine, quinidine, sotalol, torémifène, vandétanib, vincamine par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cadre d'utilisation de cette spécialité

Dans la mesure où il est attendu qu'une monothérapie antibiotique soit adaptée au traitement de la plupart des infections odonto-stomatologiques, il convient de peser la nécessité du recours à une association fixe à base de spiramycine-métronidazole compte tenu de la possibilité d'une prise séparée de chaque antibiotique. Il est recommandé d'utiliser en première intention dans les infections odonto-stomatologiques le traitement antibiotique présentant le meilleur rapport bénéfice-risque.

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 ces cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

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

- La survenue de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée) (voir rubrique 4.8) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine ou de métronidazole seule 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 les malades atteints d'affection neurologique centrale.

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

Système nerveux périphérique

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

Troubles psychiatriques

• Des réactions psychotiques avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (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.

Allongement de l'intervalle QT

• Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez des patients prenant des macrolides, y compris la spiramycine.

• La prudence est recommandée lors d'un traitement par spiramycine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :

- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- un syndrome du QT long congénital,
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, certains antiparasitaires, arsénieux, crizotinib, délamanide, hydroxychloroquinine, méthadone, certains neuroleptiques, sulfaméthoxazole + triméthoprime, anagrélide, azithromycine, bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, médicaments bradycardisants, ciprofloxacine, clarithromycine, glasdégib, médicaments diminuant le potassium, lévofloxacine, médicaments provoquant l'hypogonadisme masculin, norfloxacine, ondansétron et roxithromycine),

- les personnes âgées, les nouveau-nés et les femmes peuvent être plus sensibles à l'allongement du QT (voir rubriques 4.2, 4.5, 4.8 et 4.9).

Déficit enzymatique en G6PD

- Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec la spiramycine administrée par voie orale ou injectable. Sa prescription doit donc être écartée, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est fortement recommandé.

- En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

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).

Interactions avec les examens paracliniques

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

- Le métronidazole peut interférer avec certains dosages sanguins (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST], lactate déshydrogénase [LDH], triglycérides, glucose), pouvant entraîner un faux négatif ou un résultat anormalement bas. Ces dosages sont basés sur une diminution de l'absorbance des ultraviolets, un fait qui se produit lorsque le nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) est oxydé en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). L'interférence est due à la similitude des pics d'absorption du NADH (340 nm) et du métronidazole (322 nm) à un pH égal à 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 l'emportant sur le 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).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

LIEES A LA SPIRAMYCINE

Associations contre-indiquées

+ Substances susceptibles de provoquer des torsades de pointes (en dehors des arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone, cotrimoxazole, crizotinibe) : amiodarone, citalopram, disopyramide, dompéridone, dronédarone, érythromycine par voie intraveineuse, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, méquitazine, moxifloxacine, pipéraquine, quinidine, sotalol, torémifène, vandétanib, vincamine par voie intraveineuse)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Antiparasitaires susceptibles de provoquer des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable du QT et une surveillance ECG doivent être effectués.

+ Arsénieux

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière doit être effectuée.

+ Crizotinib

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière doit être effectuée.

+ Delamanide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière doit être effectuée.

+ Hydroxychloroquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière doit être effectuée.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière

doit être effectuée.

+ Neuroleptiques susceptibles d'induire des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière doit être effectuée.

+ Sulfaméthoxazole + triméthoprime

Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et électrocardiographique régulière doit être effectuée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anagrélide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Azithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Bradycardisants

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Ciprofloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Clarithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Glasdégib

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Hypokaliémiants

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Lévofloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Médicaments à l'origine d'un hypogonadisme masculin

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Norfloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante.

+ Roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être effectuée en cas d'administration concomitante

+ Lévodopa

En cas d'association avec la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

LIEES AU METRONIDAZOLE

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.

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, tégafur et capécitabine)

Augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

+ Médicaments allongeant l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été signalé, en particulier lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Interactions avec les examens paracliniques

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme.

METRONIDAZOLE

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. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.

SPIRAMYCINE

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet

malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

Allaitement

Le métronidazole et la spiramycine 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

LIES A LA SPIRAMYCINE

Affections cardiaques

- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes pouvant conduire à un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : vascularite incluant le purpura de Henoch-Schönlein ou purpura rhumatoïde, chocs anaphylactiques (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : douleur abdominale, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, colites pseudo-membraneuses.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : éruptions.

- Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, œdème de Quincke, Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

- Très fréquent : paresthésies occasionnelles et transitoires.

- Fréquent : dysgueusie transitoire.

Affections hépatobiliaires

- Très rares : anomalies des tests hépatiques.

- Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).

LIES AU METRONIDAZOLE

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Neutropénie, agranulocytose et thrombopénie.

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,

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

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

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

- Méningites aseptique (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

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

- Neuropathies/névrites optiques.

Affections de l’oreille et du labyrinthe

- Fréquence indéterminée : hypoacousie/surdité (y compris neurosensorielle), acouphènes.

Affections cardiaques

- Un allongement de l’intervalle QT a été signalé, en particulier lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles d’allonger l’intervalle QT.

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

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

- Des cas d'hépatotoxicité sévère irréversible/d'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 Steven-Johnson,

- Érythème 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

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la spiramycine ni le métronidazole.

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

TROUBLES LIES A LA SPIRAMYCINE

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine.

Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).

TROUBLES LIES AU METRONIDAZOLE

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ASSOCIATIONS D'ANTIBACTERIENS, Spiramycine et métronidazole, code ATC : J01RA04.

Ce médicament est une association de spiramycine, antibiotique de la famille des macrolides, et de métronidazole, antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

SPIRAMYCINE

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

S ? 1 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. 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.

Classes

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram positif

Corynebacterium diphtheriae

Rhodococcus equi

Aérobies à Gram négatif

Bordetella pertussis

Campylobacter

Legionella ($)

Moraxella

Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)

Neisseria gonorrhoeae ($)

Anaérobies

Actinomyces

Clostridium perfringens ($)

Eubacterium

Mobiluncus

Porphyromonas

Prevotella

Propionibacterium acnes

Autres

Borrelia burgdorferi

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Coxiella

Leptospires

Mycoplasma pneumoniae

Treponema pallidum

Ureaplasma urealyticum ($)

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(résistance acquise > 10%)

Aérobies à Gram positif

Enterococcus spp. (+)

Staphylococcus méticilline-sensible

Staphylococcus méticilline-résistant (+) (1)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans

Anaérobies

Peptostreptococcus

ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES

Aérobies à Gram positif

Corynebacterium jeikeium

Nocardia asteroids

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter

Entérobactéries

Haemophilus

Pseudomonas

Anaérobies

Fusobacterium

Autres

Mycoplasma hominis

($) Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Activité anti-parasitaire

La spiramycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.

METRONIDAZOLE

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

Concentrations critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le métronidazole

Organismes	Sensible (S) (mg/L)	Résistant (R) (mg/L)
Anaérobies à Gram positif excepté *Clostridium difficile*	? 4	> 4
Clostridium difficile	? 2	> 2
Anaérobies à Gram négatif	? 4	> 4
Helicobacter pylori	? 8	> 8

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. 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.

Classes
ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
Anaérobies
Bacteroides fragilis
Bilophila wadsworthia
Clostridium spp. y compris *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens*
Fusobacterium
Peptostreptococcus
Porphyromonas

Prevotella
Veillonella
ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (résistance acquise > 10%)
Aérobies à Gram négatif
Helicobacter pylori
Anaérobies
Bifidobacterium (+)
Eubacterium
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
Anaérobies
Actinomyces
Mobiluncus
Propionibacterium acnes

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

Activité anti-parasitaire

Espèces sensibles

Entamoeba histolytica

Giardia intestinalis

Trichomonas vaginalis

Synergie : la moyenne des CMI des deux produits isolés et associés montre qu'il existe une synergie pour inhiber certaines souches bactériennes sensibles.

Sur *Bacteroides fragilis*, il suffit donc d'environ 16 fois moins de spiramycine et 4 fois moins de métronidazole.

	CMI en µg/mL	
Souches *Bacteroides*	mélaninogénique	*Bacteroides fragilis*
Métronidazole seul	0,25	0,5
Métronidazole + spiramycine 0,125 µg/mL	0,062	0,125
Spiramycine seule	2	32
Spiramycine + métronidazole 0,125 µg/mL	0,125	2

Ces données concernant la synergie entre les deux composants antibiotiques (spiramycine et métronidazole) de cette association fixe sont anciennes.

Leur pertinence et leur contribution dans l'utilisation de cette association fixe demandent à être considérées avec prudence, en particulier concernant la détermination de la dose optimale de cette association fixe.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE TEVA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé pelliculé est un comprimé deux fois plus dosé en principes actifs (spiramycine, métronidazole) que SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE TEVA 750.000 UI/125 mg, comprimé pelliculé.

SPIRAMYCINE

Absorption

L'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution

Après administration *per os* de 6 M.U.I., la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/mL.

La demi-vie plasmatique est voisine de 8 heures.

La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10%).

Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons 20-60 µg/g, amygdales : 20-80 µg/g, sinus infectés : 75-110 µg/g, os : 5-100 µg/g).

Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.

Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.

Biotransformation

La spiramycine est métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.

Elimination

- Urine : 10% de la dose ingérée.
- Elimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques.
- La spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

METRONIDAZOLE

Absorption

Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 pour cent 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 pour cent. 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 pour cent.

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 pour cent 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 pour cent de celle du métronidazole.

Elimination

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 pour cent de la dose administrée.

DIFFUSION DANS LA SPHÈRE BUCCODENTAIRE

Les deux constituants de ce médicament se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire.

Les concentrations en spiramycine et métronidazole ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux 2 heures après administration de deux comprimés dosés à 750.000 UI de spiramycine et 125 mg de métronidazole ; les résultats obtenus, exprimés en microgrammes/ml ou microgrammes/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive	Os alvéolaire
Spiramycine	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Métronidazole	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : carboxyméthylamidon sodique (type A), mannitol, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Pelliculage : SEPIFILM blanc [hypromellose (E464), macrogol 6000, dioxyde de titane (E171)].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 12, 18 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 367 146 2 5 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 367 147 9 3 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 367 148 5 4 : 18 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 566 662 0 1 : 100 comprimés sous plaquettes (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.