

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2018

*métronidazole***FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé**

B/20 comprimés (CIP : 34009 304 000 0 5)

FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé

B/4 comprimés (CIP : 34009 331 155 1 7)

B/14 comprimés (CIP : 34009 331 156 8 5)

FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable

B/1 flacon de 120 ml (CIP : 34009 313 169 4 7)

FLAGYL 500 mg, ovule

B/10 ovules (CIP : 34009 304 001 7 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J01XD01 (antibactérien à usage systémique) P01AB01 (médicaments contre l'amibiase et autres protozoaires) G01AF01 (système génito-urinaire – anti-infectieux et antiseptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable :</p> <p>« 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.</p> <p>Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

	<p>germes anaérobies sensibles.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p> <p>FLAGYL 500 mg, ovule :</p> <p>« Traitement local des vaginites à Trichomonas et des vaginites non spécifiques.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p>
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé : 19 octobre 1983 (procédure nationale), FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé : 30 septembre 1988 (procédure nationale), FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable : 10 août 1984 (procédure nationale), FLAGYL 500 mg, ovule : 15 avril 1996 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01X	Autres antibactériens
	J01XD	Dérivés imidazolés
	J01XD01	Métronidazole
Classement ATC	P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs
	P01	Antiprotozoaires
	P01A	Médicaments contre l'amibiase et autres protozoaires
	P01AB	Dérivés du nitroimidazole
	P01AB01	Métronidazole
Classement ATC	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G01	Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique
	G01A	Anti-infectieux et antiseptiques, non associés aux corticoïdes
	G01AF	Dérivés de l'imidazole
	G01AF01	Métronidazole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2013.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 16 septembre 2015, la Commission a considéré que le service médical rendu par FLAGYL 250 mg et 500 mg, comprimé pelliculé et FLAGYL 4%, suspension buvable restait important dans les indications de l'AMM et que le service médical rendu par FLAGYL 500 mg, ovule restait modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 4 POUR CENT, suspension buvable :

«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,
- lambliaoses,
- 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.»

FLAGYL 500 mg, ovule :

« 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.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Une revue Cochrane¹ a montré l'efficacité du métronidazole, en particulier par voie orale, pour la prise en charge des vaginoses bactériennes chez la femme enceinte.

Deux méta-analyses^{2,3} ont confirmé l'efficacité du métronidazole dans les infections à *Clostridium difficile*.

Trois méta-analyses^{4,5,6} ont évalué l'efficacité de l'antibiothérapie, incluant notamment le métronidazole, dans le traitement des parodontites. Elles ont conclu au bénéfice d'ajouter une antibiothérapie au traitement local adéquat (surfaçage, curetage, débridement, chirurgie...).

¹ Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013. CD000262.

² Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2015;10(10):e0137252.

³ Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. 2015;19(4):339-49.

⁴ Keestra J, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol Res. 2015;50(6):689-706.

⁵ Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu Y-K, et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. J Clin Periodontol. 2015;42(7):647-57.

⁶ Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. BMC Oral Health. 2016;16:27.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis le dernier avis de la Commission en date du 16 septembre 2015, aucun nouveau rapport périodique de pharmacovigilance n'a été soumis aux autorités.

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission (cf. annexe). Elles concernent les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables ».

Pour toutes les formes, des ajouts sont notamment effectués sur les risques d'atteintes hépatiques et chez les patients souffrant du syndrome de Cockayne, d'atteintes cutanées graves (syndrome de Lyell et de Stevens Johnson) et d'érythème pigmenté fixe.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2017), FLAGYL comprimé fait l'objet d'environ 600 000 prescriptions et FLAGYL ovule d'environ 180 000 prescriptions. FLAGYL en suspension buvable n'est pas suffisamment prescrit (environ 5 000 prescriptions) pour faire l'objet d'une analyse qualitative.

FLAGYL comprimé est prescrit dans 36% des cas dans « autres maladies de l'intestin » et dans 10% cas dans « symptômes et signes relatifs à l'appareil digestif et à l'abdomen ».

FLAGYL ovule est prescrit dans la moitié des cas dans les affections inflammatoires, ou non, de l'appareil génital de la femme.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement des affections concernées par l'AMM et notamment:

- amibiases, lambiases⁷,
- trichomonases, vaginites⁸,
- infections à *Helicobacter pylori*^{9,10},

et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 16 septembre 2015, la place des spécialités FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable et FLAGYL 500 mg ovule dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ Collègue Universitaire des Maladies Infectieuses et Tropicales (CUMIT). E. Pilly. Maladies Infectieuses et Tropicales (26ème édition). 2018.

⁸ Société Française de Dermatologie (SFD). Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles (MST). Disponible sur : [http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016\(1\).pdf](http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016(1).pdf)

⁹ Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH). Helicobacter pylori. Fiche de synthèse. Février 2016 [Internet]. Disponible sur : <http://helicobacter.fr/images/Fiche2016.pdf>

¹⁰ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16 septembre 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable

- ▮ Les infections et parasitoses concernées par ces spécialités provoquent des douleurs, altèrent la qualité de vie des patients et sont à l'origine de complications.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements curatifs.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'ensemble des infections et parasitoses concernées.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable reste important dans les indications de l'AMM.

5.1.2 FLAGYL 500 mg ovule

- ▮ Les vaginites sont des affections fréquentes qui peuvent avoir des conséquences en termes de douleurs et d'altération de la qualité de vie.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLAGYL 500 mg ovule reste modéré dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposés :

FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 4 %, suspension buvable : **65%**
FLAGYL 500 mg ovule : **30%**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

FLAGYL 4 pour cent suspension buvable, FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé, FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé	
Ancien RCP	Nouveau RCP
4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi
<p>Hyper sensibilité /peau et annexes Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf. Effets indésirables). 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 aigue généralisée (cf. Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement e contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.</p>	<p>Hyper sensibilité /peau et annexes Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf. Effets indésirables). 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 aigue généralisée (cf. Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement e 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 Aigue 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 et symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : 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 associé.</p>
Système nerveux central (...)	Système nerveux central (...)
Système nerveux périphérique (...)	Système nerveux périphérique (...)
Troubles psychiatriques (...)	Troubles psychiatriques (...)

Lignée sanguine (...)	Lignée sanguine (...)
Excipient à effet notoire (...)	Excipient à effet notoire (...)
	Population pédiatrique La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant 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 (...)	Interactions médicamenteuses (...)
Interactions avec les examens paracliniques Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver une test de Nelson.	Interactions avec les examens paracliniques Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver une test de Nelson. Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aigue, 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 doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement 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 soit 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.

4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
<p>Système gastro-intestinal Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhées), 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)</p>	<p>Affections gastro-intestinales idem</p>
<p>Peau et annexes Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile, Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf. Mises ne garde spéciales et précautions d'emploi)</p>	<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile, Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf. Mises ne garde spéciales et précautions d'emploi) Syndrome de Lyell Syndrome de Stevens-Johnson Erythème pigmenté fixe</p>
<p>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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Méningite aseptique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)</p>	<p>Affections du système nerveux idem</p>
<p>Troubles psychiatriques Hallucinations Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Humeur dépressive</p>	<p>Affections psychiatriques idem</p>
<p>Troubles visuels Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs</p>	<p>Affections oculaires idem</p>

Neuropathies/névrites optiques	
Lignée sanguine Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie	Affections hématologiques et du système lymphatique idem
Manifestations hépatiques Elévation des enzymes hépatiques (ALT,AST, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteintes hépatiques aigues de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatiques ou mixtes. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.	Affections hépatobiliaires idem
Divers Apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.	Divers idem
FLAGYL 500 mg, ovule	
Ancien RCP	Nouvel RCP
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Un traitement par 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	
Hyper sensibilité /peau et annexes Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf. Effets indésirables). 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 (cf. Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.	Hyper sensibilité /peau et annexes Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf. Effets indésirables). 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 (cf. Effets indésirables) ; 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 et symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption

progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEF (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 associé.

Système nerveux

Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges, de confusion mentale

Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales sévères, chroniques ou évolutives

En cas de traitement prolongé, surveiller l'apparition de signes évocateurs d'effets indésirables à type de neuropathies centrale ou périphérique (paresthésies, ataxie, vertiges, crises convulsives)

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 central

Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux 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 associés à une encéphalopathie ont été également 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 déconseillé »es 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

<p>patient peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf. Effets indésirables). Le métronidazole doit être alors arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.</p>	
<p>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</p>	
<p>Interactions médicamenteuses (...)</p>	
<p>Interactions avec les examens paracliniques Le métronidazole peut immobiliser les trèponèmes et donc faussement positiver une test de Nelson.</p>	<p>Autres</p> <p>Un traitement par 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.</p> <p>L'utilisation de cet ovule avec des préservatifs ou des diaphragmes peut augmenter le risque de rupture du latex</p> <p>Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aigue, 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 doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible.</p> <p>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</p>

	<p>élevés pendant le traitement, la prise du médicament soit être interrompue.</p> <p>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.</p>
<p>Autres interactions L'utilisation de cet ovule avec des préservatifs ou des diaphragmes peut augmenter le risque de rupture du latex</p>	
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p>
<p>Système gastro-intestinal Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhées), 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)</p>	<p>Affections gastro-intestinales idem</p>
<p>Peau et annexes Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile, Urticair, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Syndrome de Lyell Syndrome de Stevens-Johnson</p>	<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile, Urticair, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Syndrome de Lyell Syndrome de Stevens-Johnson Erythème pigmenté fixe</p>
<p>Système nerveux Céphalées Neuropathies sensitives périphériques Convulsions, vertiges Confusion Cas d'encéphalopathie et de syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) généralement réversibles à l'arrêt du traitement.</p>	<p>Affections du système nerveux Neuropathies sensitives périphériques Céphalées vertiges Confusion Convulsions, Encéphalopathie pouvant être associé à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement.</p>

Méningite aseptique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)	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)
Troubles psychiatriques Hallucinations Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Humeur dépressive	Affections psychiatriques idem
Troubles visuels Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs Neuropathies/névrites optiques	Affections oculaires idem
Lignée sanguine Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie	Affections hématologiques et du système lymphatique idem
Manifestations hépatiques Elévation des enzymes hépatiques (ALT,AST, phosphatases alcalines), hépatites cholestatiques ou mixtes, atteinte hépatique cytolytique (parfois accompagné d'ictère). Des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation hépatique ont été observés chez des patients traités par le métronidazole en association avec d'autres antibiotiques.	Affections hépatobiliaires Elévation des enzymes hépatiques (ALT,AST, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aigue de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolées d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.
Divers Apparition 'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.	Divers idem