

MENTIONS LEGALES COMPLETES

TIBERAL 500 mg et 1 g, solution injectable pour perfusion

Ornidazole

DENOMINATION : TIBERAL 500 mg et 1 g, solution injectable pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** TIBERAL 500 mg : 500 mg pour une ampoule de 3 ml. TIBERAL 1 g : Ornidazole : 1,0 g pour une ampoule de 6 ml. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable pour perfusion. **DONNEES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques :** Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire de l'ornidazole 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 : traitement curatif des infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles. Traitement préventif des infections à germes anaérobies sensibles lors des interventions chirurgicales comportant un haut risque de survenue de ce type d'infection. Amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique (solution injectable 500 mg uniquement. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. • **Posologie et mode d'administration :** **Amibiase :** L'utilisation de la forme injectable est réservée aux malades pour lesquels l'administration de la forme orale est impossible. **Posologie : Traitement des infections à germes anaérobies :** Adultes : 1 à 1,5 g par jour. Pour la forme injectable à 1 g, la posologie de 1 g peut être administrée en une seule perfusion intraveineuse. Enfants : TIBERAL 500 mg : 20 à 30 mg/kg/jour en perfusions intraveineuses. Le relais peut être pris par voie orale, à la même posologie, lorsque l'état du malade le permet. **Prévention des infections post-opératoires à germes anaérobies :** Adultes : TIBERAL 1 g : une perfusion intraveineuse de 1 gramme au moment de l'induction, éventuellement renouvelée 24 heures après. TIBERAL 500 mg : traitement débutant de 6 à 12 heures avant l'intervention et poursuivi pendant 3 jours après à la dose moyenne de 0,500 g toutes les 12 heures. Enfants : TIBERAL 500 mg : même protocole à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour. Le relais peut être pris par voie orale, à la même posologie, lorsque l'état du malade le permet. **Amibiase : TIBERAL 500 mg :** Adultes : 1 à 1,50 g par jour en perfusions intraveineuses. Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour en perfusions intraveineuses. Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédé, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par l'ornidazole. **Mode d'administration :** L'injection d'ornidazole ne sera pas faite directement par voie veineuse mais en PERFUSION. Une ampoule de 1 g (6 ml) sera diluée dans 100 à 250 ml de solution injectable de glucose isotonique ou de chlorure de sodium à 0,9 pour cent. Une ampoule de 500 mg (3 ml) sera diluée dans 50 à 125 ml de solution injectable de glucose isotonique ou de chlorure de sodium à 0,9 pour cent. • **Contre-indications :** Hypersensibilité aux imidazolés. L'administration de l'ornidazole pendant la grossesse et l'allaitement sera évitée, sauf en cas de nécessité. • **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Mises en garde :** Interrompre le traitement en cas d'ataxies, de vertiges ou de confusion mentale. Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, fixées ou évolutives. **Précautions d'emploi :** Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de dyscrasie sanguine, ou de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé. Ce produit appartient à la famille des nitro-5-imidazolés pour laquelle des cas de potentialisation avec le vécuronium (curarisant non dépolarisant) ont été signalés. Ce produit s'est révélé carcinogène chez l'animal. Toutefois, aucune suspicion de carcinogénicité n'existe chez l'homme. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Eviter les boissons alcoolisées (effet Antabuse). Eviter l'association avec le disulfirame (bouffées délirantes, état confusionnel). Surveillance particulière de l'association aux anticoagulants de type coumarinique, bien que la potentialisation de l'effet anticoagulant n'ait pas été observée avec l'ornidazole. **Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR.** De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du

déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines. • **Grossesse et allaitement** : Cf. Contre-indications. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines** : Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges et de confusion et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles. • **Effets indésirables** : Rarement : nausées, gastralgies, ataxie, vertiges, céphalées, confusion mentale, éruptions cutanées. De très rares cas d'hépatites ont été rapportés. A forte posologie ou en cas de traitement prolongé : leucopénie. • **Surdosage** : Sans objet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : L'ornidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés. **SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE**. 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 <i>Anaérobies</i> Bacteroides fragilis Bifidobacterium Bilophila Clostridium Clostridium difficile Clostridium perfringens Eubacterium Fusobacterium Peptostreptococcus Prevotella Propionomonas Veillonella	60-70 % 20-30 %
ESPECES RESISTANTES <i>Aérobies à Gram positif</i> Actinomyces <i>Anaérobies</i> Mobiluncus Propionibacterium acnes	
ACTIVITE ANTIPARASITAIRE Entamoeba histolytica Giardia intestinalis Trichomonas vaginalis	

• **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : Après administration intraveineuse d'une dose unique de 1 gramme, les concentrations plasmatiques sont les suivantes : 1 heure : 17,7 mcg/ml - 24 heures : 4,9 mcg/ml Les taux résiduels à 24 heures sont donc supérieurs aux CMI et CMB des germes sensibles. Une heure après administration intraveineuse d'une dose unique de 500 mg, la concentration plasmatique est de 8 mcg/ml. Au cours d'un traitement prolongé de 500 mg I.V. deux fois par jour, la concentration plasmatique varie d'un minimum de 7 mcg/ml à un maximum de 15 mcg/ml. La demi-vie plasmatique est de 12 heures à 14 heures. L'ornidazole diffuse dans tout

l'organisme, passe dans le LCR et le placenta. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 15 pour cent. **Biotransformation** : l'ornidazole est métabolisé par le foie à 95 pour cent. Cinq métabolites libres ou glucuro et sulfo-conjugués sont identifiés. **Excrétion** : l'élimination de l'ornidazole se fait principalement sous forme de métabolites inactifs, par voie rénale (65 pour cent) et biliaire. • **Données de sécurité précliniques** : Sans objet. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : • **Liste des excipients** : Ethanol, propylèneglycol. • **Incompatibilités** : Sans objet. • **Durée de conservation** : 5 ans. • **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur et à l'abri de la lumière. • **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : **TIBERAL 500 mg** : 3 ml en ampoule (verre). Boîte de 6 ou 12. **TIBERAL 1 g** : 6 ml en ampoule (verre). Boîte de 12. • **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Sans objet. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : **TIBERAL 500 mg** : 3400955571155 : 3 ml en ampoule (verre). Boîte de 12. **TIBERAL 1 g** : 3400955716709 : 6 ml en ampoule (verre). Boîte de 12. Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Réservé à l'usage hospitalier. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Laboratoires SERB - 53 Rue Villiers de l'Isle-Adam - 75020 PARIS. Information médicale et Pharmaceutique / Pharmacovigilance : Tel : 01.44.62.55.00. Fax : 01.78.76.99.43. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : **TIBERAL 500 mg** : 01 septembre 1983 / 01 septembre 2003. **TIBERAL 1 g** : 05 mars 1987 / 05 mars 2007. **DATE D'APPROBATION/REVISION** : 22 septembre 2005 / V1