



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL[®]
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 110 sur 177

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

I. Résumé des caractéristiques du produit en français

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TINAZOL[®] comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le tinidazole. Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de Tinidazole BP

Excipients à effet notoire : ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle sodique, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés blancs, pelliculés, biconvexe de forme circulaire, marquée « TINAZOL 500 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le tinidazole comprimés à 500 mg est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 12 ans pour le traitement par voie orale des infections suivantes:

a) Infections anaérobies :

Infections dans lesquelles des bactéries anaérobies (telles que *Bacteroides fragilis*, autres espèces de *Bacteroides*, *Fusobacteria* spp. ou *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp. et *Veillonella* spp.) ont été isolées ou sont suspectées d'être les agents pathogènes responsables d'infections telles que : septicémie, sinusite chronique, pneumonie, empyème, abcès pulmonaire, ostéomyélite à *Bacteroides*, avortement septique, péritonite, infections abdominales post-opératoires, phlegmons et infections pariétales post-opératoires.

b) Vaginites à *Gardnerella vaginalis*.

c) Infections des voies génito-urinaires causées par *Trichomonas vaginalis*, tant chez l'homme que chez la femme.

Lorsqu'une infection par *Trichomonas vaginalis* est confirmée ou même suspectée, il est recommandé de traiter simultanément le patient et son conjoint.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL®
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 111 sur 177

d) Infections intestinales et hépatiques causées par *Entamoeba histolytica* et des infections intestinales causées par *Giardia lamblia*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : Voie orale

Posologie

1. Trichomonase uro-génitale

La posologie recommandée de la trichomonas uro-génitale, tant chez l'homme que chez la femme, est une dose unique de 2 g de tinidazole, soit 4 comprimés de TINAZOL en une seule prise.

2. Amibiase

a.) *Dysenterie amibienne aiguë*

La posologie recommandée pour le traitement de la dysenterie amibienne aiguë est de 4 comprimés de TINAZOL, en une seule prise journalière pendant 2 à 3 jours. Dans les cas où un traitement de 3 jours, à raison de 2 g par jour, se révèle insuffisant, la durée totale du traitement peut être portée à 6 jours.

b.) *Abcès hépatiques amibiens*

Pour le traitement des abcès hépatiques amibiens, la dose totale de tinidazole à administrer pour une cure va de 4,5 à 12 g, selon la virulence de l'agent pathogène. On administrera le plus souvent 3 à 4 comprimés de TINAZOL en une seule prise journalière, pendant 3 jours. Au besoin, la durée de ce traitement peut être portée à 6 jours.

L'abcès hépatique amibien peut exiger une ponction de sécrétions purulentes en complément du traitement par TINAZOL.

3.) Giardiase

Dans les infections du tractus intestinal causées par *Giardia lamblia*, la posologie préconisée est de 4 comprimés de TINAZOL en administration unique.

Les selles d'un patient atteint de giardiase doivent être contrôlées 7 à 10 jours après le traitement pour déceler la présence éventuelle de *Giardia lamblia*.

4.) Vaginite à *Gardnerella vaginalis*

Des cas de vaginite à *Gardnerella vaginalis* ont été traités avec succès par une dose orale unique de 2 g de tinidazole, soit 4 comprimés de TINAZOL. De meilleurs taux de guérison ont toutefois été obtenus par l'administration de doses journalières de 2 g pendant deux jours (soit 4 g au total).



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL®
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés
Module 1 - Page 112 sur 177

5.) Infections anaérobies

Administration en dose unique de 2 g le premier jour et de 1 g les jours suivants (ou en deux prises de 500 mg). Un traitement de 5 à 6 jours est habituellement adéquat. La durée du traitement devra être déterminée en fonction de l'évaluation clinique de l'état du patient, notamment lorsque l'éradication de certains foyers d'infection se révèle difficile.

Tableau 1 - Résumé de la posologie pour chaque indication pour les **adultes**

<u>Indications</u>	<u>Nombre de comprimés</u> <u>(en un seule prise avec un repas)</u>	<u>Durée du traitement</u>
Trichomonase uro-génitale (homme et femme)	4 comprimés à 500 mg	1 jour
Dysenterie amibienne aiguë	4 comprimés à 500 mg	2 à 3 jours (jusqu'à 6 jours si nécessaire)
Abcès hépatiques amibiens	3 à 4 comprimés à 500 mg	3 à 6 jours
Giardiase	4 comprimés à 500 mg	1 jour
Vaginite non spécifique à Gardnerella	4 comprimés à 500 mg	1 à 2 jours
Infections anaérobies	4 comprimés à 500 mg le premier jour suivis de 2 comprimés à 500 mg les 4 à 5 jours suivants	5 à 6 jours

Population pédiatrique

La posologie maximale chez les adultes ne doit pas être dépassée chez les enfants. Des recommandations posologiques chez l'enfant de moins de 12 ans ne peuvent être proposées étant donné l'absence de renseignements cliniques quant à l'utilisation du tinidazole pour le traitement ou la prévention des infections anaérobies dans cette catégorie d'âge.

Tableau 2 - Résumé de la posologie pour chaque indication pour les **enfants de plus de 12 ans**

<u>Indications</u>	<u>mg/kg/jour</u> <u>(en un seule prise avec un repas)</u>	<u>Durée du traitement</u>
Trichomonase uro-génitale	50 à 75 mg/kg	1 jour (à répéter 1x si nécessaire)
Dysenterie amibienne aiguë	50 à 60 mg/kg	3 jours
Abcès hépatiques amibiens	50 à 60 mg/kg	5 jours
Giardiase	50 à 75 mg/kg	1 jour (à répéter 1x si nécessaire)

Patient atteint d'insuffisance hépatique

Il n'y a aucune donnée clinique ou pharmacocinétique quant à l'utilisation du tinidazole chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il est connu qu'une quantité importante de la dose de tinidazole est éliminée par métabolisme hépatique. En conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique, en particulier lorsque le médicament est administré pendant une plus longue période (> 5 jours).



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL®
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 113 sur 177

Utilisation chez le patient insuffisant rénal

Il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Cependant, parce que le tinidazole est facilement éliminé par hémodialyse, les patients peuvent avoir besoin de doses supplémentaires de tinidazole pour compenser cette élimination.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre TINAZOL pendant ou après un repas.

L'absorption concomitante de boissons alcoolisées et de TINAZOL est à éviter (voir rubrique 4.5)

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, le tinidazole, ou à d'autres dérivés 5-nitro-imidazolés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement : le tinidazole est contre-indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse et chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).
- A l'égard d'autres substances de structure chimique voisine, TINAZOL est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté de la dyscrasie sanguine, même si des altérations hématologiques persistantes n'ont pas été constatées à l'occasion des études cliniques ou en expérimentation toxicologique animale.
- TINAZOL est aussi contre-indiqué chez les patients présentant des troubles neurologiques organiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une carcinogénicité a été constatée chez les souris et les rats traités de manière chronique au métronidazole, un autre agent nitro-imidazolé. Bien qu'aucune donnée de carcinogénicité ne soit disponible pour le tinidazole, les deux molécules sont structurellement semblables et risquent donc de produire les mêmes effets biologiques. Les résultats de mutagénicité avec le tinidazole étaient mitigés (positifs et négatifs) (voir rubrique 5.3). L'utilisation de tinidazole pour une période plus longue que celle généralement recommandées doit être envisagée avec précaution.

Des troubles neurologiques, tels qu'étourdissements, vertiges, incoordination, ataxie, neuropathie périphérique et, rarement, convulsions, peuvent se présenter. Si des symptômes neurologiques suspects se présentaient au cours du traitement, celui-ci devrait immédiatement être arrêté.

L'absorption concomitante de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement par tinidazole (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle sodique qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL[®]
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 114 sur 177

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

Alcool

L'absorption concomitante de boissons alcoolisées doit être évitée au cours du traitement et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement, un effet disulfiram pouvant survenir (bouffées vasomotrices, crampes abdominales, vomissements, tachychardie).

Anticoagulants

TINAZOL, comme les autres dérivés 5-nitro-imidazolés, peut potentialiser l'action des anticoagulants oraux de type coumarinique (warfarine, acénocoumarol, dicoumarol, anisindione, phénindione, phenprocoumone). Les temps de prothrombine seront étroitement surveillés et la dose de l'anticoagulant sera adaptée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tinidazole chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le tinidazole traverse la barrière placentaire. Bien que les effets des composés de cette classe sur le développement fœtal ne soient pas connus, le tinidazole est contre-indiqué au cours du premier trimestre de grossesse.

Aucune donnée ne montre que le tinidazole est toxique au cours des autres trimestres de grossesse, mais il ne doit être utilisé, durant le deuxième et troisième trimestre, qu'en cas d'absolue nécessité, lorsque les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère et le fœtus (voir rubrique 5.3). Le potentiel tératogène du tinidazole a été évalué en fonction d'un ensemble de données basé sur une large population. Des 22.843 cas présentant des anomalies congénitales, seulement 10 (0,04%) avaient une mère traitée par tinidazole pendant la grossesse, et des 38.151 cas de contrôle (sans anomalies congénitales), 16 (0.04 %) avaient une mère traitée par tinidazole pendant la grossesse. La majorité des mères avaient été traitées principalement au deuxième trimestre.

Allaitement

Le tinidazole est excrété dans le lait maternel en une quantité qui risque d'avoir des effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Le tinidazole est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Le tinidazole peut encore être présent dans le lait maternel plus de 72 heures après administration. Les femmes n'allaiteront pas pendant et au moins trois jours après l'arrêt du traitement par TINAZOL. Une décision doit être prise doit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec tinidazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL®
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 115 sur 177

Fertilité

Il n'existe pas de donnée clinique sur la fertilité masculine et féminine. Les études effectuées chez l'animal montrent une perturbation de la fertilité chez les mâles et les femelles après l'administration de tinidazole (voir rubrique 5.3).

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

L'influence du tinidazole sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des engins n'a pas été étudiée. Rien ne permet cependant de croire que le tinidazole puisse affecter ces facultés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec le tinidazole ont généralement été rares, légers et autolimitants.

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables identifiés lors des essais cliniques et la pharmacovigilance par système de classe d'organes MedDRA et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité clinique.

Catégories de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Frequent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Leucopénie
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué			
Affections du système nerveux	Céphalée			Convulsions, neuropathie périphérique, hypoesthésie, trouble sensoriel, ataxie,



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL[®]
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 116 sur 177

				sensation vertigineuse, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige			
Troubles vasculaires				Bouffée congestive
Affections gastro-intestinales	Vomissement, diarrhée, nausées, douleur abdominale			Glossite, stomatite, décoloration de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite allergique, prurit		Réactions cutanées sévères (telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique)	Angioedème, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires				Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Fièvre, fatigue
Investigations				Modifications des tests de biologie

A l'occasion d'un traitement par des dérivés 5-nitro-imidazolés, tels que le tinidazole, une surinfection vaginale à *Candida albicans* peut se présenter.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes de surdosage

Les rapports faisant état de surdosage au tinidazole chez l'être humain sont anecdotiques et ne fournissent pas de données uniformes concernant les signes et les symptômes de surdosage.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL®
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 117 sur 177

Traitement du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement du surdosage avec le tinidazole.

Un traitement symptomatique et de soutien sera instauré, un lavage gastrique peut être utile.

Le tinidazole est facilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens systémiques.

Code ATC: J01XD02.

Agents contre les amibiases et autres maladies protozoaires (dérivés des nitroimidazoles), code ATC : P01AB02.

Le tinidazole est un dérivé synthétique de la série des imidazoles substitués, destiné au traitement des infections dues à *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* et à des bactéries anaérobies strictes sensibles, telles que *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacteria spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacteria spp.* et *Veillonella spp.* Le tinidazole est aussi actif in vitro sur *Gardnerella vaginalis*, mais il est dénué d'activité sur *Candida albicans*.

Le tinidazole correspond à la formule chimique suivante: 1-2- (éthylsulfonyl) éthyl-2-méthyl-5-nitroimidazole. Le tinidazole est une substance cristalline jaune pâle, peu soluble dans l'eau, mais soluble dans des solvants organiques tels que le méthanol et le chloroforme.

Mécanisme d'action

Le mode d'action du tinidazole sur les bactéries anaérobies comporte une pénétration de la substance dans la cellule bactérienne avec altération subséquente des chaînes d'ADN ou inhibition de leur synthèse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le tinidazole est rapidement et complètement absorbé après une administration orale unique de 2 g. Les pics sériques sont obtenus 1 à 2 h après la prise. Ensuite les concentrations sériques diminuent lentement et la substance est encore décelable dans le sérum après 72 heures. Les concentrations sériques obtenues après administration de 2 g de tinidazole per os sont de 41 ± 5 µg/ml à la 1ère heure, 46 ± 4 µg/ml à la 4^{ème} heure et 19 ± 2 µg/ml à la 24^{ème} heure. L'administration de tinidazole avec un repas riche en graisses ne modifie pas l'ASC, mais il a été constaté une petite réduction de la C_{max} (~ 15%) et une prolongation du T_{max} de 1,6 à 3,0 h. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du tinidazole est linéaire dans l'intervalle posologique de 400 à 1600 mg.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL®
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 118 sur 177

Distribution

Le tinidazole est bien distribué dans les tissus à des concentrations cliniquement efficaces et passe efficacement la barrière hémato-encéphalique. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,63-0,65 l/kg (~ 50 l). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 12%.

Biotransformation

Le tinidazole est principalement éliminé par métabolisme hépatique (> 40%). Des études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que le métabolisme du tinidazole est essentiellement médié par le CYP3A4 avec un métabolisme mineur de CYP2B6. Après administration intraveineuse, tinidazole est la substance principale dans le plasma et seules des traces mineures du métabolite 2-hydroxyméthylé sont détectées.

Élimination

Après administration d'une dose de tinidazole, l'élimination urinaire est de l'ordre de 20 à 25% sous forme inchangée et d'environ 12% sous forme de métabolites. Jusqu'à 5% de la dose administrée est excrétée par le fèces. La demi-vie d'élimination du tinidazole est de $12,7 \pm 0,5$ h.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du tinidazole n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il est connu qu'une quantité importante de la dose de tinidazole est éliminée par métabolisme hépatique. En conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique, en particulier lorsque le médicament est administré pendant une plus longue période (> 5 jours) (voir rubrique 4.2).

Atteinte de la fonction rénale

L'insuffisance rénale modérée à sévère ne modifie pas de façon importante la pharmacocinétique du tinidazole (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologique en administration répétée

Une étude toxicologique à des doses répétées a été réalisée sur des chiens Beagle qui ont reçu une dose orale de tinidazole à raison de 100 mg/kg/jour, 300 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour pendant 28 jours. Le 18^{ème} jour de l'étude, la dose la plus élevée a été réduite à 600 mg/kg/jour en raison de signes cliniques sévères. Les deux effets liés au composant observés chez les chiens traités par tinidazole ont été les suivants : augmentation de l'athrophie du thymus chez les deux sexes, aux doses intermédiaires et élevées, et atrophie de la prostate à toutes les doses chez les mâles. Une dose sans effet toxique observable (NOAEL) de 100 mg/kg/jour a été déterminée chez les femelles. Aucune NOAEL n'a été identifiée pour les mâles en raison d'une atrophie minime de la prostate avec 100 mg/kg/jour (environ 0,9 fois la dose la plus élevée pour l'homme selon les comparaisons de l'ASC plasmatique).

Mutagénicité/carcinogénicité

Le tinidazole a montré certains signes de potentiel mutagène. Dans un essai in vitro de mutagénicité, le tinidazole s'est avéré mutagène dans certaines souches bactériennes aussi bien que sans système d'activation métabolique. Le tinidazole était négatif pour la mutagénicité dans



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL[®]
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 119 sur 177

des cultures de cellules mammifères utilisant les cellules pulmonaires V79 du hamster chinois (système de test HGPRT) et était négatif pour la génotoxicité dans l'essai d'échange de chromatides-sœurs dans les cellules ovariennes de l'hamster chinois (CHO). Le tinidazole était positif pour la génotoxicité *in vivo* dans l'essai sur les micronoyaux de la souris. Aucune étude de carcinogénicité du tinidazole chez le rat, la souris ou le hamster n'a été rapportée. Cependant, le métronidazole (un autre agent 5-nitroimidazolé), s'est avéré carcinogène chez la souris et le rat, mais pas chez le hamster. Dans plusieurs études, le métronidazole a montré des signes d'oncogenèse pulmonaire, hépatique et lymphatique chez la souris et de tumeurs mammaires et hépatiques chez la rate.

Toxicité sur la reproduction

Le tinidazole n'a pas causé de malformations chez la souris ni chez le rat. Une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez des souris gravides n'a révélé aucune toxicité embryofœtale à la dose la plus élevée de 2 500 mg/kg (environ 6,3 fois la dose thérapeutique la plus élevée chez l'homme, en fonction des conversions de l'aire de surface corporelle). Lors d'une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez des rates gravides, il a été constaté une diminution de la viabilité embryofœtale aux doses de 500 et 2 000 mg/kg/jour ainsi qu'un retard de croissance (diminution du poids fœtal et augmentation des variations du squelette) aux doses de 500 mg/kg/jour (2,5 fois la dose corporelle). Lors d'une étude de toxicité sur le développement chez des rates gravides qui ont reçu du tinidazole du 1^{er} au 21^{ème} jour de gestation et qui ont pu mettre bas et élever leur progéniture, une incidence plus importante de la mortalité fœtale a été constatée aux doses de 600 mg/kg ; la NOAEL pour la toxicité sur le développement a été établie à 300 mg/kg.

Lors d'une étude sur la fertilité masculine chez les rats traités avec du tinidazole, la fertilité a été réduite aux doses de 600 mg/kg/jour. Une dégénérescence des tubes séminifères dans les testicules, ainsi que les effets correspondants sur les mesures de la spermatogenèse ont été constatés aux doses de 300 et 600 mg/kg/jour. La dose sans effet toxique observable (NOAEL) concernant les effets sur les testicules et la spermatogenèse a été établie à 100 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose thérapeutique la plus élevée chez l'homme, en fonction des conversions de l'aire de surface corporelle). Dans une autre étude sur la fertilité, une diminution de la fertilité a été constatée chez des rats mâles à la dose de 300 mg/kg/jour et chez les femelles aux doses de 150 et 300 mg/kg/jour après 20 jours d'administration du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pour un comprimé pelliculé :

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), talc purifié, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 6000.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-TIN_AAN_0324

TINAZOL[®]
Comprimés pelliculés
Tinidazole 500 mg
Boîte de 4 comprimés

Module 1 - Page 120 sur 177

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Stocker en dessous de 30°C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 4 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. DISPENSATION

☐ Vente sans ordonnance

☒ Vente sur ordonnance

Liste I.

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM

EXPHAR s.a.

Zoning Industriel de Nivelles Sud, Zone II

Avenue Thomas Edison 105

1402 Thines (Belgique)

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

GRACURE Pharmaceuticals Ltd.,

Unit: E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, District Alwar (Rajasthan)

Inde

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2022.