

1. Nom du médicament

AMTIBA 500 (comprimés de tinidazole)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient

Tinidazole BP.... 500 mg

Excipients q.s.

Couleur : Jaune tartrazine, Dioxyde de titane BP

Pour la liste des excipients, veuillez vous référer à la section 6.1.

3. Formulaire pharmaceutique

Comprimés pelliculés.

Comprimés de couleur jaune, lisses, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, lisses des deux côtés.

4. Caractéristiques cliniques**4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des infections suivantes :

- Éradication de *Helicobacter pylori* associée aux ulcères duodénaux, en présence d'un traitement antibiotique et antiacide. (Voir « Posologie et mode d'administration ».)

- Infections anaérobies telles que :

Infections intrapéritonéales : péritonite, abcès.

Infections gynécologiques : endométrite, endomyométrite, abcès trompe-ovarien.

Septicémie bactérienne.

Infections postopératoires des plaies.

Infections de la peau et des tissus mous.

Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures : pneumonie, empyème, abcès pulmonaire.

- Vaginite non spécifique.

- Gingivite ulcéreuse aiguë.

- Trichomonase urogénitale chez les patients de sexe masculin et féminin.

- Giardiase.

- Amibiase intestinale.

- Atteinte amibienne du foie.

Prophylaxie

La prévention des infections postopératoires causées par des bactéries anaérobies, notamment celles associées à la chirurgie colique, gastro-intestinale et gynécologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Administration orale pendant ou après un repas.

- **Éradication de *H.pylori* associée aux ulcères duodénaux**

Adultes La dose habituelle de Fasigyn est de 500 mg deux fois par jour, co-administrée avec 20 mg d'oméprazole deux fois par jour et 250 mg de clarithromycine deux fois par jour pendant 7 jours. Les études cliniques utilisant ce régime de 7 jours ont montré des taux d'éradication similaires de *H. pylori* lorsque l'oméprazole à raison de 20 mg une fois par jour était utilisé. Pour plus d'informations sur la posologie de l'oméprazole, voir la fiche technique d'Astra.

- **Infections anaérobies**

Adultes Une dose initiale de 2 g le premier jour suivie de 1 g par jour administrée en une seule dose ou en 500 mg deux fois par jour. Un traitement de 5 à 6 jours sera généralement suffisant, mais le jugement clinique doit être utilisé pour déterminer la durée du traitement, en particulier lorsque l'éradication de l'infection de certains sites peut être difficile. Une surveillance clinique et biologique de routine est recommandée s'il est jugé nécessaire de poursuivre le traitement pendant plus de 7 jours.

Enfants < 12 ans – aucune donnée n'est disponible.

- **Vaginite non spécifique**

Adultes La vaginite non spécifique a été traitée avec succès avec une dose orale unique de 2 g. Des taux de guérison plus élevés ont été obtenus avec des doses uniques de 2 g pendant 2 jours consécutifs (dose totale de 4 g).

- **Gingivite ulcéreuse aiguë**

Adultes Une dose orale unique de 2 g.

- **Trichomonase urogénitale**

(Lorsque l'infection à *Trichomonas vaginalis* est confirmée, un traitement simultané du consort est recommandé).

Adultes Une dose unique de 2 g.

Enfants Une dose unique de 50 à 75 mg/kg de poids corporel. Il peut être nécessaire de répéter cette dose.

- **Giardiase**

Adultes Une dose unique de 2 g.

Enfants Une dose unique de 50 à 75 mg/kg de poids corporel. Il peut être nécessaire de répéter cette dose.

- **Amibiase intestinale**

Adultes Une dose quotidienne unique de 2 g pendant 2 à 3 jours.

Enfants Une dose quotidienne unique de 50 à 60 mg/kg de poids corporel pendant 3 jours successifs.

- **Implication amibienne dans le foie**

Adultes La posologie totale varie de 4,5 à 12 g, selon la virulence d'*Entamoeba histolytica*.

En cas d'atteinte amibienne du foie, l'aspiration de pus peut être nécessaire en complément du traitement par Fasigyn.

Initier le traitement avec 1,5 à 2 g en dose quotidienne orale unique pendant trois jours. Parfois, lorsqu'un traitement de trois jours s'avère inefficace, le traitement peut être poursuivi jusqu'à six jours.

Enfants Une dose unique de 50 à 60 mg/kg de poids corporel par jour pendant cinq jours successifs.

• **Utilisation en cas d'insuffisance rénale**

Des ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale ne sont généralement pas nécessaires. Cependant, comme le tinidazole est facilement éliminé par hémodialyse, les patients peuvent avoir besoin de doses supplémentaires de tinidazole pour compenser.^{1,2}

• **Prévention des infections postopératoires**

Adultes Une dose unique de 2 g environ 12 heures avant l'intervention chirurgicale.

Enfants < 12 ans – aucune donnée n'est disponible.

Utilisation chez les personnes âgées Il n'y a pas de recommandations particulières pour cette tranche d'âge.

4.3 Contre-indications

Comme avec d'autres médicaments de structure similaire, le tinidazole est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents de dyscrasie sanguine, bien qu'aucune anomalie hématologique persistante n'ait été observée dans les études cliniques ou animales. Le tinidazole doit être évité chez les patients présentant des troubles neurologiques organiques.

Le tinidazole, les autres dérivés du 5-nitroimidazole ou l'un des composants de ce produit ne doivent pas être administrés aux patients présentant une hypersensibilité connue au médicament.

L'utilisation du tinidazole est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse et chez les mères qui allaitent. Voir rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement ».

4.4 Avertissements particuliers et précautions d'emploi

Comme pour les composés apparentés, les boissons alcoolisées doivent être évitées pendant le traitement par Fasigyn en raison de la possibilité d'une réaction de type disulfirame (bouffées vasomotrices, crampes abdominales, vomissements et tachycardie). L'alcool doit être évité jusqu'à 72 heures après l'arrêt de Fasigyn.

Des médicaments de structure chimique similaire ont également provoqué divers troubles neurologiques tels que des étourdissements, des vertiges, un manque de coordination et une ataxie. Si, au cours du traitement par Fasigyn, des signes neurologiques anormaux apparaissent, le traitement doit être interrompu.

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

Alcool: l'utilisation concomitante de tinidazole et d'alcool peut produire une réaction semblable à celle du disulfirame et doit être évitée.

Anticoagulants: Il a été démontré que des médicaments de structure chimique similaire

potentialisent les effets des anticoagulants oraux. Les temps de prothrombine doivent être étroitement surveillés et des ajustements de la dose de l'anticoagulant doivent être apportés si nécessaire.

4.6 Grossesse et allaitement

Utilisation pendant la grossesse: Les études de fertilité chez des rats recevant 100 mg et 300 mg de tinidazole/kg n'ont eu aucun effet sur la fertilité, le poids des adultes et des petits, la gestation, la viabilité ou la lactation. Il y a eu une légère augmentation, non significative, du taux de résorption à la dose de 300 mg/kg.

Le tinidazole traverse la barrière placentaire. Les effets des composés de cette classe sur le développement fœtal étant inconnus, l'utilisation du tinidazole au cours du premier trimestre est contre-indiquée. Il n'existe aucune preuve que Fasigyn soit nocif au cours des derniers stades de la grossesse, mais son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres nécessite que les bénéfices potentiels soient mis en balance avec les risques possibles pour la mère ou le fœtus.

Utilisation pendant l'allaitement: Le tinidazole est excrété dans le lait maternel. Le tinidazole peut continuer à apparaître dans le lait maternel pendant plus de 72 heures après l'administration. Les femmes ne doivent pas allaiter avant au moins 3 jours après avoir arrêté de prendre Fasigyn.

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

Aucune précaution particulière ne devrait être nécessaire. Cependant, des médicaments de structure chimique similaire, dont Fasigyn, ont été associés à divers troubles neurologiques tels que des étourdissements, des vertiges, une ataxie, une neuropathie périphérique (paresthésies, troubles sensoriels et hypoesthésie) et rarement des convulsions. Si des signes neurologiques anormaux apparaissent pendant le traitement par Fasigyn, le médicament doit être arrêté.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires signalés ont généralement été peu fréquents, légers et spontanément résolutifs.

Troubles du système sanguin et lymphatique : leucopénie transitoire

Système nerveux : ataxie, convulsions (rarement), étourdissements, maux de tête, hypoesthésie, parathésie, neuropathie périphérique, troubles sensoriels, vertiges, goût métallique, bouffées vasomotrices.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, langue poilue, glossite⁶, nausées, stomatite⁷, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: des réactions d'hypersensibilité, parfois sévères, peuvent survenir dans de rares cas sous forme d'éruption cutanée, de purit, d'urticaire et d'œdème angioneurotique.

Troubles rénaux et urinaires : urine foncée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre⁵, fatigue

4.9 Surdosage

Dans les études animales aiguës avec des souris et des rats, la DL50 pour les souris était > 3 600 mg/kg et > 2 300 mg/kg pour l'administration orale et intrapéritonéale respectivement. Pour les rats, la DL50 était > 2 000 mg/kg pour l'administration orale et intrapéritonéale.

Signes et symptômes de surdosage Aucun surdosage de Fasigyn n'a été signalé chez l'homme.

Traitement en cas de surdosage Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement d'un surdosage par le tinidazole. Le traitement est symptomatique et de soutien. Un lavage gastrique peut être utile. Le tinidazole est facilement dialysable.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Fasigyn est actif contre les protozoaires et les bactéries anaérobies obligatoires. L'activité contre les protozoaires implique *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia*.

Le mode d'action de Fasigyn contre les bactéries anaérobies et les protozoaires implique la pénétration du médicament dans la cellule du micro-organisme et l'endommagement ultérieur des brins d'ADN ou l'inhibition de leur synthèse.

Fasigyn est actif contre *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* et la plupart des bactéries anaérobies, notamment *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* et *Veillonella spp.*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est associé à une maladie gastro-duodénale acide, notamment l'ulcère duodénal et l'ulcère gastrique, dans lesquels environ 95 % et 80 % des patients respectivement sont infectés par cet agent. *H. pylori* est également impliqué comme facteur majeur dans le développement de la gastrite et de la récurrence des ulcères chez ces patients. Les preuves suggèrent un lien causal entre *H. pylori* et le cancer gastrique.

Des preuves cliniques ont montré que l'association de Fasigyn avec l'oméprazole et la clarithromycine éradique 91 à 96 % des isolats de *H. pylori*.

Divers schémas thérapeutiques d'éradication de *H. pylori* ont montré que l'éradication de *H. pylori* guérit les ulcères duodénaux et réduit le risque de récurrence de l'ulcère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Fasigyn est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Dans des études menées auprès de volontaires sains recevant 2 g de tinidazole par voie orale, des taux sériques maximaux de 40 à 51 microgrammes/ml ont été atteints en deux heures et ont diminué entre 11 et 19 microgrammes/ml au bout de 24 heures. Les volontaires sains qui ont reçu 800 mg et 1,6 g de tinidazole IV pendant 10 à 15 minutes ont atteint des concentrations plasmatiques maximales allant de 14 à 21 mcg/ml pour la dose de 800 mg et en moyenne de 32 mcg/ml pour la dose de 1,6 g. 24 heures après la perfusion, les taux plasmatiques de tinidazole ont diminué respectivement à 4-5 mcg/ml et 8,6 mcg/ml, justifiant une administration une fois par jour. Les taux plasmatiques diminuent lentement et le tinidazole peut être détecté dans le plasma à des concentrations allant jusqu'à 1 microgramme/ml 72 heures après l'administration orale. La demi-vie d'élimination

plasmatique du tinidazole est comprise entre 12 et 14 heures.

Le tinidazole est largement distribué dans tous les tissus corporels et traverse également la barrière hémato-encéphalique, obtenant ainsi des concentrations cliniquement efficaces dans tous les tissus. Le volume apparent de distribution est d'environ 50 litres. Environ 12 % du tinidazole plasmatique est lié aux protéines plasmatiques.

Le tinidazole est excrété par le foie et les reins. Des études chez des patients sains ont montré que sur 5 jours, 60 à 65 % de la dose administrée est excrétée par les reins, et 20 à 25 % de la dose administrée est excrétée sous forme de tinidazole inchangé. Jusqu'à 5 % de la dose administrée est excrétée dans les selles.³

Les études menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 22 ml/min) indiquent qu'il n'y a pas de modification statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques du tinidazole chez ces patients. (Voir rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le tinidazole s'est révélé mutagène dans certaines souches bactériennes testées in vitro (avec et sans activation métabolique). Le tinidazole s'est révélé négatif pour la mutagénicité dans un système de culture de cellules de mammifères utilisant des cellules V79 de poumon de hamster chinois (système de test HGPRT) et négatif pour la génotoxicité dans le test d'échange de chromatides sœurs de l'ovaire de hamster chinois (CHO). Le tinidazole s'est révélé positif pour la génotoxicité in vivo dans le test du micronoyau de souris.

6. Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Les comprimés Amtiba contiennent les ingrédients suivants :

Tablet core: microcrystalline cellulose (Avicel PH 101), microcrystalline cellulose (Avicel RC 591), Di calcium phosphate, colour tartrazine yellow, Polyvinyl pyrrolidone, Starch, Magnesium stearate, Purified water.

Film coating: hydroxypropyl methyl cellulose (5 cps), polyethylene glycol 6000, titanium dioxide, Purified talc, Colour tartrazine yellow lake

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité majeure n'a été constatée.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30 °C. Protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu du récipient

4 comprimés dans un blister.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Cadila Pharmaceuticals Limitée
1389, route Trasad, Dholka – 382 225,
District: Ahmedabad
Gujarat, Inde.

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

359/MS/DPMED/SLRGP/DAMM-R

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

04/30/2019

10. Date de révision du texte

June 2024