

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

METRONIDAZOLE

Capsules orales de métronidazole

500 mg

Comprimés de métronidazole

250 mg

ANTIBACTÉRIEN – ANTIPROTOZOAIRE

**AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
Canada L4K4N7**

DATE DE PRÉPARATION :

11 janvier 2019

Numéro de contrôle : 216050

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

METRONIDAZOLE

Capsules orales de métronidazole

500 mg

Comprimés de métronidazole

250 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibactérien – Antiprotozoaire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le métronidazole exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies, est doté d'une activité trichomonacide et agit également contre *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*. Son mode d'action exact n'a pas encore été déterminé. Des auteurs ont avancé l'hypothèse que dans la réduction du métronidazole, mais seulement en présence de bactéries anaérobies ou de protozoaires, il y a formation d'un corps intermédiaire qui se fixe à l'acide désoxyribonucléique et aux protéines de transport des électrons, entraînant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

On ne connaît pas actuellement de façon précise le mécanisme selon lequel l'application topique de métronidazole diminue les lésions et l'érythème associés à l'acné rosacée. Malgré les effets antimicrobiens établis du métronidazole, on n'a noté aucun signe prouvant que la suppression des bactéries ou des acariens parasites hébergés dans la peau est directement responsable de ses effets bénéfiques sur la rosacée. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le métronidazole exerce une activité anti-inflammatoire directe et a un effet sur le chimiotactisme neutrophile et l'immunité à médiation cellulaire. Une action antioxydante par l'inhibition des formes réactives de l'oxygène produites par des neutrophiles a également été démontrée; on croit que cette action sous-tend son effet anti-inflammatoire. On a avancé l'hypothèse que la réduction des lésions

associées à la rosacée et l'érythème soit le résultat de l'action anti-inflammatoire ou immunosuppressive du métronidazole.

Paramètres pharmacocinétiques

Chez l'humain : Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en une ou deux heures. Après l'administration de doses orales uniques de 500 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont atteint approximativement 13 mg/L. À la posologie de 500 mg administrés trois fois par jour par voie i.v., on a atteint l'état d'équilibre après environ trois jours. Les moyennes des concentrations maximales et minimales établies à ce moment-là étaient respectivement de 26 et de 12 mg/L, et la demi-vie d'élimination, d'environ 7 à 8 heures. La comparaison de la pharmacocinétique du métronidazole par voie orale et par voie i.v. a révélé que pour les deux voies, les surfaces sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps étaient essentiellement identiques.

On note une absorption percutanée négligeable du métronidazole suivant l'application topique d'une crème dosée à 1 %. Chez des volontaires en bonne santé, on n'a décelé aucune trace du médicament dans le plasma 12 heures après l'application sur une peau intacte d'une dose unique de 100 mg de crème dosée à 2 % de métronidazole marqué au ^{14}C . De faibles pourcentages d'environ 1 % et 0,1 % de la dose appliquée ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement. Après l'application de la crème dosée à 1 %, une fois par jour, pendant un mois, le médicament n'a été décelé qu'à l'état de traces (environ 1 % de la C_{max} obtenue après l'administration d'une dose de 200 mg par voie orale) chez 25 % des patients. Aucune concentration plasmatique de métronidazole décelable n'a été mise en évidence chez les autres patients.

Excrétion et métabolisme

Le métronidazole et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine (de 60 à 80 % de la dose), l'excrétion fécale ne représentant que de 6 à 15 % de la dose. Les métabolites qui apparaissent dans l'urine sont produits surtout par l'oxydation de la chaîne latérale [1-(β -hydroxyéthyl)-2-hydroxyméthyl-5-nitro-5-imidazole et acide 2-méthyl-5-nitro-imidazole-1ylacétique] et par la glycuconjugaison, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

Le métronidazole est la principale substance à apparaître dans le plasma, mais des quantités moins importantes du métabolite 2-hydroxyméthylé s'y retrouvent aussi. La proportion de ces substances varie au fil du temps, mais la concentration maximale du métabolite (C_{\max}) représente environ 20 % de la C_{\max} du métronidazole lors de l'administration orale.

Liaison aux protéines

Moins de 20 % du métronidazole en circulation se fixent aux protéines plasmatiques.

Distribution tissulaire

Le tableau suivant indique les concentrations retrouvées dans les divers tissus et liquides de l'organisme.

TISSU OU LIQUIDE	DOSE ADMINISTRÉE	CONCENTRATION DANS LE TISSU OU LIQUIDE	CONCENTRATION DANS LE PLASMA
Bile	500 mg 4 f.p.j. v.o. x 10 jours	26 mg/L (le 5 ^e jour) 20 mg/L (le 15 ^e jour)	N.D.* N.D.
Salive	500 mg v.o. en dose unique	7 mg/L (après 2-3 heures)	N.D.
Placenta	250 mg v.o. en dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 heures)	3,0 à 6,9 mg/L (maternelle)
Embryon	250 mg v.o. en dose unique	0 à 1,0 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternelle)
Lait maternel	200 mg v.o.	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo- rachidien	500 mg v.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg v.o. 3 f.p.j.	35 mg/L inflammation des méninges	N.D.
	600 mg v.o. 3 f.p.j.	43 mg/L	N.D.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg v.o. 4 f.p.j.	24,2 mg/L	N.D.

* Données non disponibles

Fonction rénale diminuée

Une fonction rénale diminuée ne semble pas altérer la pharmacocinétique d'une dose unique de métronidazole, bien que la demi-vie d'élimination des métabolites soit prolongée.

Hémodialyse

Au cours de l'hémodialyse, le métabolite hydroxylé du métronidazole est éliminé trois fois plus rapidement du plasma que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses deux métabolites est présentée dans le tableau suivant.

ÉLIMINATION DE METRONIDAZOLE APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE INTRAVEINEUSE UNIQUE (500 MG) CHEZ DES SUJETS NORMAUX ET CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Composé	DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (heures)		
	Patients		
	Sujets normaux	Sujets en dialyse	Sujets entre les dialyses
Métronidazole	7,3 ± 1,0	2,6 ± 0,7	7,2 ± 2,4
1-(β-hydroxyéthyl)-2-hydroxyméthyl-5-nitroimidazole	9,8 ± 1,3	7,8 ± 4,1	34 ± 43
acide méthyl-2 nitro-5 imidazole acétique-1	—	7,9 ± 4,1	138 ± 82

Par conséquent, aucune accumulation ne devrait se produire chez les patients anuriques soumis à une dialyse régulière.

Dialyse péritonéale continue ambulatoire

On a administré 750 mg de métronidazole i.v. à cinq patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Aucun changement significatif n'a été observé en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance totale). La dialyse péritonéale ne semble pas diminuer les concentrations plasmatiques des métabolites du métronidazole.

Fonction hépatique altérée

Chez les patients qui présentent une fonction hépatique altérée, le taux de clairance plasmatique du métronidazole est réduit, risquant ainsi d'entraîner une accumulation.

Chez l'animal : Sauf à très fortes doses, le métronidazole s'est révélé inactif sur le système nerveux central. Aux doses de 0,5 g/kg et plus, on a observé une certaine activité anticonvulsivante chez la souris et le rat, les réflexes rachidiens ont été inhibés chez le chat anesthésié et on a noté de l'hypnose chez le rat.

Le métronidazole administré par perfusion intraveineuse à des doses de 40 à 50 mg/kg à 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque pendant 30 à 60 minutes après la perfusion. On n'a noté que peu ou pas d'effets sur les tracés de l'électrocardiogramme. Avec le métronidazole et le véhicule utilisés, les chiens traités ont eu tendance à saigner plus facilement que les chiens témoins, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du métronidazole ont été mesurés et comparés après l'administration (par voie orale) d'une dose unique de 500 mg de METRONIDAZOLE (capsules orales de métronidazole), et de Flagyl^{MD} (métronidazole) en capsules, chez des sujets à jeun. Les résultats des données d'observation sont résumés dans le tableau suivant.

Résumé des études de biodisponibilité comparative Métronidazole (dose : 1 x 500 mg) – Données d'observation – sujets à jeun Basées sur le métronidazole				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	Métronidazole	Flagyl ^{MD} †		
ASC _T (ng•h/mL)	120 859 121 913 (14)	121 439 122 428 (13)	99,5	97,5 – 101,6
ASC _I (ng•h/mL)	123 300 124 503 (15)	123 863 125 005 (14)	99,5	97,5 – 101,6
C _{max} (ng/mL)	10 950 11 148 (22)	11 187 11 403 (22)	97,9	93,2 – 102,8
T _{max} * (h)	1,27 (56)	1,41 (64)		
T _½ * (h)	8,37 (13)	8,27 (15)		
* Moyennes arithmétiques (CV en %). ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. † Flagyl [®] de Rhône-Poulenc Rorer, acheté au Canada.				

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Infections bactériennes

Traitement : Une culture et des tests de sensibilité devraient être effectués afin d'identifier les organismes en cause et de déterminer leur sensibilité au métronidazole. Selon le jugement clinique et les résultats bactériologiques prévus, on peut commencer le traitement en attendant les résultats de ces tests. Ces résultats pourraient toutefois entraîner la modification du traitement.

En présence d'une infection mixte à la fois aérobie et anaérobie, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être envisagée (voir Mises en garde).

Le métronidazole a aussi été utilisé dans le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales et pulmonaires (certaines d'entre elles accompagnées d'abcès) causées par des bactéries anaérobies.

Prophylaxie : En présence de signes d'infection, il convient d'obtenir des échantillons pour culture afin d'identifier les micro-organismes responsables, de telle sorte qu'un traitement approprié soit administré.

Vaginose bactérienne

Les Lignes directrices canadiennes de 1988 sur les infections transmissibles sexuellement chez les nouveau-nés, les enfants, les adolescents et les adultes recommandent le métronidazole pour le traitement de cette affection.

Infections protozoaires

- Infections à *Trichomonas* tant chez les femmes que chez les hommes.
- Amibiase hépatique et intestinale.
- Giardiase.
- Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité de METRONIDAZOLE et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser METRONIDAZOLE seulement pour traiter les infections dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont causées par des bactéries sensibles au produit. Lorsque des cultures ou des tests de sensibilité ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du

traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

METRONIDAZOLE (métronidazole) est contre-indiqué chez les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés du nitroimidazole.

Le métronidazole ne doit pas être administré aux patients présentant des troubles neurologiques actifs ou des antécédents de dyscrasie sanguine, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance surrénalienne.

MISES EN GARDE

Le métronidazole n'a pas d'action directe sur les bactéries aérobies ni sur les bactéries anaérobies facultatives. Chez les patients souffrant d'infections mixtes à la fois aérobies et anaérobies, il faut envisager l'administration concomitante d'antibiotiques actifs contre les aérobies responsables.

Après un traitement par le métronidazole, les symptômes d'une moniliase déjà diagnostiquée ou non encore décelée peuvent devenir plus prononcés.

Des études réalisées chez le rat et la souris ont montré que le métronidazole peut causer des tumeurs chez ces espèces lorsqu'il est administré à de fortes doses par voie orale de façon prolongée. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'est pas connue. Cependant, il est par conséquent recommandé que dans le traitement de la trichomonase, l'utilisation du métronidazole soit restreinte aux patients chez qui une infection à *T. vaginalis* importante a été confirmée par des techniques diagnostiques appropriées.

Des troubles neurologiques graves (épisodes convulsifs ou neuropathie périphérique) ont été rapportés chez certains patients traités par le métronidazole. De telles réactions n'ont été observées que très rarement.

On doit mettre les patients en garde contre la possibilité qu'ils présentent de la confusion, des étourdissements, des hallucinations, ou des convulsions, et leur recommander de ne pas conduire un véhicule ni de faire fonctionner des machines si ces symptômes se produisent.

PRÉCAUTIONS

Considérations générales

En présence de signes cliniques d'infections à *Trichomonas* chez le partenaire sexuel, ce dernier doit être traité simultanément afin d'éviter une réinfection.

On a rapporté un cas isolé de détérioration neurologique profonde, mais réversible, après une seule dose orale de métronidazole; il est donc recommandé qu'un patient prenant du métronidazole pour la première fois ne soit pas laissé sans surveillance pendant une période de deux heures. L'apparition de signes neurologiques anormaux exige l'interruption immédiate du traitement par le métronidazole et, dans les cas sévères, une attention médicale immédiate. On peut procéder à un lavage gastrique si pas plus de deux ou trois heures ne se sont écoulées depuis l'administration du médicament.

Le traitement par le métronidazole doit être interrompu si de l'ataxie ou tout autre symptôme affectant le système nerveux central (SNC) apparaît.

Les patients atteints d'une affection hépatique grave métabolisent lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites dans le plasma. En

conséquence, chez ces patients, il faut administrer des doses de métronidazole plus faibles que les doses habituelles recommandées et faire preuve de prudence.

Le traitement par le métronidazole doit être interrompu s'il y a pancréatite et que les autres causes de cette maladie sont exclues.

L'administration de solutions contenant des ions sodium risque d'entraîner une rétention sodique. On doit donc administrer avec précaution le métronidazole en préparation injectable aux patients qui reçoivent des corticostéroïdes en même temps ou aux patients qui ont une prédisposition à l'œdème.

Réactions hématologiques

On a observé de l'éosinophilie et de la leucopénie transitoires pendant le traitement par le métronidazole. Il est recommandé d'obtenir régulièrement un hémogramme avec numération leucocytaire s'il s'avère nécessaire de poursuivre le traitement pendant plus de 10 jours ou d'instaurer un second traitement.

Grossesse

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation du fœtus. Bien que des femmes enceintes aient déjà reçu le métronidazole sans complication apparente, il est préférable de ne pas administrer le métronidazole aux femmes enceintes et de s'abstenir de l'employer pendant le premier trimestre de la grossesse. Dans le cas d'infections anaérobies graves, si l'administration de métronidazole à une patiente enceinte est considérée comme nécessaire, il faut soupeser les bienfaits potentiels pour la mère par rapport aux risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations voisines de celles que l'on retrouve dans le plasma. On ne doit donc pas administrer le métronidazole aux mères qui allaitent.

Enfants

L'expérience clinique avec le métronidazole chez les enfants est très limitée. Il est donc particulièrement important de surveiller de près ceux qui seraient soumis au produit. L'innocuité et l'efficacité du métronidazole administré par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants.

Interactions avec les examens de laboratoire

Chez les patients recevant du métronidazole, la détermination des taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT), de LDH, de triglycérides et de glucose-hexokinase peut être faussée. En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption dans l'ultra-violet qui se produit quand le NADH est oxydé en NAD. Or, le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH (340 nm), ce qui peut révéler des valeurs anormalement basses.

Interactions médicamenteuses

Les patients sous métronidazole doivent être prévenus qu'ils doivent s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement et pendant au moins une journée après la fin de ce dernier, car l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer une réaction rappelant la réponse au disulfirame. Cette réaction semble être causée par l'inhibition de l'oxydation de l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool.

L'administration concomitante de disulfirame et du métronidazole a été associée à des psychoses aiguës et à de la confusion chez certains patients. Pour cette raison, ces deux produits ne doivent pas être associés.

Il a été signalé que le métronidazole potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine. Il faut garder la possibilité de ce type d'interaction médicamenteuse à l'esprit quand on prescrit le métronidazole à des patients recevant ce type de traitement anticoagulant.

Lors d'études portant sur une dose unique, le métronidazole injectable n'a pas perturbé la biotransformation du diazépam, de l'antipyrine ou de la phénytoïne chez l'humain. Cependant, chez les patients qui suivaient un traitement par la phénytoïne, on a observé des concentrations plasmatiques toxiques de métronidazole après administration orale. Les concentrations de phénytoïne sont retournées à la normale à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

Le métronidazole semble se métaboliser plus rapidement lorsqu'il est administré en concomitance avec le phénobarbital. Il est recommandé d'envisager d'augmenter les doses de métronidazole injectable dans ce cas.

Une faible potentialisation de l'activité inhibitrice neuromusculaire du vécuronium a été observée chez des patients recevant du métronidazole à raison de 15 mg/kg.

L'association du lithium et du métronidazole peut entraîner une intoxication au lithium en raison de la diminution du taux de clairance rénale du lithium. Des dommages rénaux persistants risquent de survenir. Ainsi, si le métronidazole doit être administré à des patients qui reçoivent déjà du lithium, il est recommandé de diminuer progressivement les doses de lithium ou d'en arrêter l'administration de façon temporaire, si possible. Autrement, des contrôles fréquents des

taux de lithium, de créatinine et d'électrolytes, ainsi que de l'osmolalité urinaire, doivent être effectués.

On signale que l'emploi du métronidazole réduit la clairance du 5-fluorouracile, ce qui accroît la toxicité de ce dernier.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Prescrire METRONIDAZOLE en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'être bénéfique pour le patient et risque d'entraîner l'apparition d'organismes résistants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales : diarrhée, nausées, vomissements, anorexie, douleurs épigastriques, dyspepsie, constipation, et rares cas de colite pseudomembraneuse. De rares cas réversibles de pancréatite ont également été signalés.

Affections de la bouche : langue chargée, goût métallique désagréable, glossite.

Affections hépatiques : très rarement, des anomalies réversibles dans les résultats des tests de la fonction hépatique ont été signalées.

Affections hématopoïétiques : éosinophilie transitoire, leucopénie; de très rares cas d'agranulocytose et de thrombocytopénie ont été signalés.

Affections dermatologiques : éruptions cutanées et prurit.

Réactions d'hypersensibilité : bouffées vasomotrices, urticaire, fièvre, angioedème, cas exceptionnels de choc anaphylactique.

Affections cardiovasculaires : palpitations et douleurs thoraciques.

Système nerveux central : crises convulsives, neuropathie périphérique, ataxie transitoire, étourdissements, somnolence, insomnie, céphalées et troubles psychiatriques tels que confusion et hallucinations.

On a rapporté des neuropathies périphériques chez quelques patients soumis à des doses orales modérément élevées ou élevées de métronidazole pendant une période prolongée. Il semble que ces incidents ne soient pas reliés directement à la dose quotidienne, et que l'un des facteurs importants de prédisposition soit plutôt la poursuite du traitement par voie orale ou intraveineuse pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

On a rapporté un cas de profonde détérioration neurologique moins de deux heures après l'administration du métronidazole. Cet incident n'est pas relié directement à l'importance de la dose.

Troubles du métabolisme : quelques investigateurs ont signalé un effet antithyroïdien, mais trois études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet.

Réactions locales : des cas de thrombophlébite sont survenus après l'administration intraveineuse.

Autres effets : prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse vaginale et sensation de brûlure; dysurie, bouffées vasomotrices et céphalées occasionnelles, spécialement dans le cas d'ingestion concomitante d'alcool; altération du goût des boissons alcoolisées.

Une coloration foncée de l'urine a été rapportée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique. Un abaissement réversible des taux sériques de lipides a été observé.

Un seul cas de gynécomastie a été signalé; le problème s'est résolu de lui-même à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptôme

Des doses orales uniques de métronidazole, à hauteur de 12 g, ont été rapportées dans des surdoses accidentelles. Les seuls symptômes étaient les vomissements, l'ataxie et une légère perte du sens de l'orientation. Des effets neurotoxiques, notamment des convulsions et une neuropathie périphérique, ont été signalés après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré à raison de 6 à 10,4 g tous les deux jours.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Un lavage gastrique précoce peut éliminer une quantité de médicament importante, sinon, un traitement symptomatique est recommandé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

INFECTIONS ANAÉROBIES

Adultes

Traitement

LE TRAITEMENT DOIT ÊTRE INSTAURÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE. On peut administrer plutôt un traitement oral si cela est possible ou pratique.

La durée du traitement dépend de l'évaluation clinique et bactériologique. Pour la plupart des patients, un traitement de sept jours est suffisant. Cependant, dans les cas où l'infection siège dans des régions qu'on ne peut pas drainer ou si une recontamination endogène par les micro-

organismes anaérobies pathogènes est possible, un traitement plus long peut s'avérer nécessaire.

Administration orale

500 mg toutes les 8 heures.

Maladie hépatique grave : les patients atteints d'une affection hépatique sévère métabolisent lentement le métronidazole, entraînant une accumulation du médicament et de ses métabolites. En conséquence, il faut administrer des doses plus faibles que les doses habituelles recommandées et faire preuve de prudence. Toutefois, en raison du manque de données pharmacocinétiques, il est impossible de recommander des doses précises pour ces patients. Ainsi, une surveillance étroite des concentrations sanguines de métronidazole et de l'apparition de signes de toxicité est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Affection rénale grave et anurie : la demi-vie d'élimination du métronidazole chez les patients anuriques ne subit pas de modification significative. Cependant, la demi-vie d'élimination de ses métabolites augmente de façon significative (de 3 à 13 fois). Par conséquent, même si le métronidazole ne s'accumule pas chez ces patients, on peut s'attendre à une accumulation de ses métabolites. Le potentiel toxique de ces métabolites est inconnu.

Patients sous hémodialyse : les doses de métronidazole n'ont pas à être réduites de façon particulière puisque l'accumulation des métabolites est rapidement résorbée par l'hémodialyse.

Patients sous dialyse péritonéale : la dialyse péritonéale ne semble pas entraîner de réduction des concentrations sériques des métabolites du métronidazole.

Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale et qui ne suivent pas de traitement d'hémodialyse doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler l'apparition de signes de toxicité.

Enfants : l'innocuité et l'efficacité du métronidazole chez les enfants ne sont pas connues. En raison du manque de données pharmacocinétiques, aucune recommandation d'ordre posologique ne peut être faite (voir la section PRÉCAUTIONS).

TRAITEMENT DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

Adultes

500 mg par voie orale deux fois par jour pendant sept jours.

Le traitement simultané des partenaires sexuels n'est pas habituellement indiqué.

TRAITEMENT DE LA TRICHOMONASE

Il ne faut envisager l'instauration d'un traitement (par voie orale ou vaginale) par le métronidazole chez les femmes que dans les cas où l'infection à *Trichomonas* a été confirmée par les techniques diagnostiques appropriées. Chez les hommes, il est recommandé d'administrer le métronidazole par voie orale à ceux qui, de toute évidence, sont la source de la réinfection de leur partenaire sexuelle, ainsi qu'à ceux qui souffrent d'une trichomonase génito-urinaire reconnue (voir la section MISES EN GARDE).

Administration orale

Dose unique : chez les femmes et les hommes, une dose unique de 2 g administrée après un repas.

Traitement standard de dix jours : femmes – un comprimé de 250 mg deux fois par jour, matin et soir, pendant 10 jours consécutifs. Hommes – un comprimé de 250 mg deux fois par jour pendant 10 jours consécutifs.

Chez les hommes et les femmes, il peut parfois s'avérer nécessaire d'instaurer un second traitement de 10 jours après 4 à 6 semaines.

TRAITEMENT DE L'AMIBIASE

Adultes

Amibiase intestinale – trois comprimés de 250 mg (750 mg) trois fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Abcès amibien du foie – deux à trois comprimés de 250 mg (500 à 750 mg) trois fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Enfants

Administrer 35 à 50 mg/kg/jour en trois doses fractionnées pendant 5 à 7 jours.

TRAITEMENT DE LA GIARDIASE

Adultes

Un comprimé de 250 mg deux fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Enfants

Administrer 25 à 35 mg/kg/jour en deux doses fractionnées pendant 5 à 7 jours.

Remarque : L'efficacité des posologies recommandées pour le traitement de l'amibiase et de la giardiase a été démontrée. Cependant, la dose optimale, la durée du traitement et le risque de récurrence n'ont pas été établis.

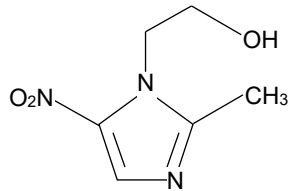
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Métronidazole

Nom chimique : méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_6H_9O_3N_3$

Masse moléculaire : 171,15

Description : Poudre cristalline blanche légèrement jaunâtre.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther.

pKa : 2,6

pH : 5,8

Point de fusion : 159 à 163°C

Composition

Capsules : en plus de l'ingrédient actif (métronidazole), chaque capsule de METRONIDAZOLE (capsule orale de métronidazole) à 500 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, silice colloïdale et acide stéarique. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, rouge D&C n° 33, jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1, vert FD&C n° 3, talc (agent antistatique) et dioxyde de titane. L'encre comestible

utilisée pour imprimer les inscriptions sur l'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer noir, gomme-laque, propylèneglycol, bleu FD&C n° 2, et rouge FD&C n° 40.

Comprimés : en plus de l'ingrédient actif (métronidazole), chaque comprimé de METRONIDAZOLE (comprimé de métronidazole) à 250 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, silice colloïdale, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium.

Stabilité et recommandations pour la conservation

METRONIDAZOLE (capsules orales de métronidazole) et METRONIDAZOLE (comprimés de métronidazole) doit être conservé à une température de 15 à 25 °C.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

METRONIDAZOLE (capsules orales de métronidazole) à 500 mg : chaque capsule vert pâle et gris pâle portant l'inscription « 500 » contient 500 mg de métronidazole. Offert en bouteilles de 100 capsules.

METRONIDAZOLE (comprimés de métronidazole) à 250 mg : chaque comprimé pelliculé, blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription « 250 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre, contient 250 mg de métronidazole. Offert en bouteilles de 100 ou 500 comprimés.

MICROBIOLOGIE

BACTÉRIOLOGIE

Le métronidazole est actif *in vitro* contre la plupart des anaérobies stricts, mais ne semble pas posséder d'activité clinique pertinente contre les anaérobies facultatifs ni contre les aérobies stricts.

Lors d'une étude, les concentrations minimales inhibitrices du métronidazole ont été déterminées sur 730 souches de bactéries anaérobies isolées à partir de spécimens cliniques. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

ACTIVITÉ* DU METRONIDAZOLE CONTRE LES BACTÉRIES ANAÉROBIES

BACTÉRIE	N ^{bre} de souches soumises aux essais	POURCENTAGE CUMULATIF DE SOUCHES SENSIBLES À LA CONCENTRATION INDIQUÉE (mg/mL)										
		0,1	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128	256
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	77	1	12	27	56	84	97	99	100			
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	69	15	81	93	99	100						
Autres espèces du genre <i>Bacteroides</i>	72	6	42	68	85	93	96	96	99			100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	19	58	95			100						
Autres espèces du genre <i>Fusobacterium</i>	46	15	76	100								
<i>Peptococcus</i> et <i>Gaffkya</i>	73	3	69	88	96						96	100
<i>Peptostreptococcus</i>	41	29	66	76	81	83	88	90				100
Streptocoques microaérophiles et anaérobies	11		27			36					46	100
Coques à gram négatif (<i>Acidaminococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Veillonella</i>)	28	4	57	89	96	100						
<i>Eubacterium</i>	59	7	44	61	66		71		75	80	86	100
<i>Arachnia</i>	3		33									100
<i>Propionibacterium</i>	12		8			17						100
<i>Actinomyces</i>	16					13:		19	50	56	63	100
<i>Bifidobacterium</i>	8					36		66	75	87		100
<i>Lactobacillus</i>	20	10	35	55		65	75			80	90	100
<i>Clostridium perfringens</i>	12		25	67	100							
Autres espèces du genre <i>Clostridium</i>	164	32	54	65	74	84	93	98	100			

* Déterminée au moyen d'une méthode de dilution en gélose décrite dans le *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*, 2^e édition, Université de Californie, Los Angeles, Extension Division, 1975.

À de rares exceptions près, les coques et les bacilles gram négatif anaérobies non sporulés ainsi que les espèces du groupe *Clostridium* étaient sensibles à des concentrations de 16 mg/L ou moins de métronidazole. Pour l'inhibition de quelques souches de *Peptococcus* et de *Peptostreptococcus*, des concentrations de 128 mg/L ou plus de métronidazole ont été nécessaires. Le métronidazole a été relativement inefficace contre les souches de streptocoques et les bacilles gram positif non sporulés.

Une série de déterminations pratiquées *in vitro* ont révélé que les concentrations minimales bactéricides (CMB) contre les souches sensibles sont généralement à moins d'une dilution des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Des augmentations de 10^3 de l'inoculum de *Bacteroides fragilis* ont augmenté de deux à quatre fois les valeurs des CMI et des CMB. L'effet bactéricide du métronidazole n'est pas beaucoup altéré par des changements de pH entre 5,5 à 8,0.

Tests de sensibilité

Les méthodes quantitatives sont les plus précises pour évaluer la sensibilité aux antibactériens. On recommande d'utiliser la méthode de dilution en gélose ou la méthode de microdilution en bouillon. Un isolat bactérien peut être considéré comme sensible si la CMI du métronidazole ne dépasse pas 16 mg/L. Un organisme est considéré comme résistant si la CMI est supérieure à 16 mg/L.

PARASITOLOGIE

Activité trichomonacide

In vitro, cette activité a été évaluée en utilisant des concentrations décroissantes de métronidazole ajoutées à une série de cultures de *Trichomonas vaginalis* conservées à 37 °C.

Une dilution de 1:400 000 de métronidazole détruit jusqu'à 99 % des *Trichomonas* en 24 heures.

In vivo, on a injecté 0,5 mL d'une culture de 48 heures de *Trichomonas vaginalis* sous la peau du dos de deux groupes de souris : un groupe témoin et un groupe qui a reçu du métronidazole par voie orale, à la dose quotidienne de 12,5 mg/kg de poids corporel. Au bout de 7 jours, les souris non traitées présentaient des lésions étendues semblables à des abcès et gorgées de *Trichomonas*, tandis que chez les souris traitées, le tissu sous-cutané était resté normal et ne présentait aucun *Trichomonas*.

Activité amibicide

In vitro : la concentration minimale inhibitrice de métronidazole nécessaire pour arrêter en 48 heures la croissance d'*Entamoeba histolytica* dans une culture conservée à 37 °C a été de 3 mg/L.

In vivo : l'activité amibicide du métronidazole a été démontrée par des tests variés.

On a provoqué une infestation intestinale chez de jeunes rats par inoculation dans le cæcum d'une culture amibienne ou d'un homogénat de cæcum provenant de jeunes rats préalablement infestés de la même manière. Le métronidazole, administré par voie orale à la dose de 100 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs – la première dose ayant été administrée 24 heures après l'infestation – a protégé tous les animaux. D'autre part, quand le produit était administré pendant 4 jours consécutifs, mais dès le jour où les animaux avaient été infestés, la DC₅₀ de l'amibiase intestinale du jeune animal était de 22 mg/kg par jour. Enfin, quand le produit était administré en une seule dose 24 heures après l'infestation, la DC₅₀ était de 49 mg/kg par jour par voie orale.

Chez le hamster, on a provoqué une amibiase hépatique en inoculant une culture d'amibes sous la capsule de Glisson; le métronidazole administré par voie orale à la dose de 35 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs a protégé tous les animaux, alors que la DC₅₀ était de 15 mg/kg par jour.

Activité contre la giardiase

L'activité du métronidazole contre la giardiase a été démontrée chez des souris infestées par *Lambliia muris*. La DC₅₀ du produit administré une fois par jour deux jours de suite a été de 30 mg/kg par jour, alors que son indice thérapeutique était de 1/100.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau suivant indique les DL₅₀ du métronidazole.

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	—	v.o.	4 350
	M	i.p.	3 650
	M	i.v.	1 170
	F	i.v.	1 260
Rat	—	v.o.	5 000
	M	i.p.	5 000
	M	i.v.	1 575
	F	i.v.	1 575

Les signes de toxicité observés après l'administration orale ou intraveineuse du métronidazole ont été la sédation, l'ataxie et la mort chez la souris, et la sédation et la mort chez le rat.

La toxicité aiguë du métronidazole a également été étudiée chez le chien. On a administré par intubation gastrique à des chiens Beagle (mâles ou femelles, un chien par dose) des doses orales uniques de 500, 750, 1 000, 1 500, 3 000 et 5 000 mg/kg de métronidazole. La dose orale

la plus élevée n'ayant pas entraîné de troubles neurologiques ni de vomissements sévères a été de 500 mg/kg. Aux doses plus élevées, on a observé de l'ataxie, la perte du sens de l'orientation spatiale, l'assoupissement, une démarche à l'aveuglette, un état général d'inconscience, des convulsions, des nausées avec ou sans vomissements. Aucun animal n'est mort, mais, par compassion, les chiens qui avaient reçu 1 500 et 5 000 mg/kg ont été sacrifiés, respectivement, 48 heures et 2 ½ heures après l'administration du médicament.

Des doses totales de 125, 200 et 250 mg/kg de métronidazole ont été administrées en 4 ou 5 injections à des intervalles d'une heure à des couples de chiens Beagle, mâles et femelles, sauf dans le cas de la dose de 125 mg/kg, dont les injections ont été administrées toutes les demi-heures. À la dose de 200 mg/kg, le mâle s'est mis à trembler pendant la troisième injection; quant à la femelle, elle a semblé légèrement léthargique après la troisième injection, et son rythme cardiaque s'est accéléré au cours de l'injection finale. Après l'administration des doses de 125 et de 250 mg/kg, aucun signe ou symptôme d'intolérance au point d'injection n'a été observé.

On a étudié chez le lapin les effets irritants qu'exerce sur les yeux la crème de métronidazole à 0,5 %, à 1 % et à 2 % et le placebo en crème. Une partie aliquote (0,1 mL) de l'une des préparations a été instillée sur la paupière inférieure d'un œil de chacun des trois animaux. Les yeux ont ensuite été examinés afin de déterminer la nature et la gravité des lésions oculaires après 1 heure, ainsi qu'après 1, 2, 3, 4 et 7 jours après l'instillation. On a observé une légère irritation de la conjonctive chez plusieurs animaux tant dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo. L'état des yeux des animaux de tous les groupes thérapeutiques est revenu à la normale de 1 à 3 jours après l'instillation des diverses préparations. Aucune inflammation de la cornée ni inflammation initiale n'avait été observée chez les animaux soumis à cette étude.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Des rats ont reçu des doses orales de métronidazole de 0, 25 et 50 mg/kg pendant un mois, de 100 mg/kg pendant 15 jours ou de 1 000 mg/kg pendant 30 jours. À l'exception d'atteintes testiculaires consistant en une desquamation épithéliale mineure et une diminution des spermatoocytes dans l'épididyme dans les groupes soumis aux doses de 100 et de 1 000 mg/kg par jour, on n'a noté aucune anomalie apparente. On n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité ou l'embryogenèse.

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. On n'a observé aucun signe d'intolérance au point d'injection. Chez les mâles seulement, une diminution statistiquement significative du gain de poids a été notée, l'augmentation de poids globale représentant environ 90 % de celle des témoins. Chez les deux sexes des groupes traités, les moyennes des poids absolus et relatifs (par rapport au poids corporel) de la thyroïde ont été significativement plus faibles (d'environ 25 %) que les moyennes chez les témoins. Cependant, à l'examen microscopique, la structure de la glande thyroïde des animaux traités était restée dans les limites de la normale. Lors d'une autre étude effectuée dans les mêmes conditions d'expérience, l'évaluation de la fonction thyroïdienne avant et après la période d'administration des doses n'a révélé aucun effet du métronidazole sur cette fonction chez les rats.

On a administré à des chiens des doses orales de métronidazole de 0, 25 et 50 mg/kg pendant un mois. Ils n'ont présenté aucun changement physique ou biologique ni aucune modification tissulaire. D'autres chiens, qui avaient été soumis à des doses de 75, 110 et 225 mg/kg pendant six mois, ont présenté des signes d'ataxie, de rigidité musculaire et de tremblements. On n'a observé aucun émoussement apparent de la conscience.

Des doses intraveineuses de 37,5 mg/kg de métronidazole ont été administrées à quatre chiens (deux mâles et deux femelles) 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Chez les deux mâles et chez l'une des deux femelles, les poids relatifs de la thyroïde sont devenus inférieurs aux valeurs témoins (diminution de 31 % chez les mâles et de 26 % chez les femelles).

Études sur l'effet tératogène

Des études ont été effectuées sur des rates, des lapines et des souris femelles pour vérifier si le métronidazole pouvait avoir des effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans quatre études sur les lapines, le composé a été administré en capsules par voie orale, par intubation buccale ou par intubation gastrique à des doses variant de 30 à 200 mg/kg par jour, pendant des périodes de 3 à 13 jours, au cours de la gestation. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament administré n'a été observé.

Dans une étude, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des lapines (groupes de 18) à la dose de 15 ou 30 mg/kg par jour, du 6^e au 18^e jour inclusivement de la gestation. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes témoins et les groupes traités (dans les divers paramètres foétaux), mais des écarts entre le nombre de corps jaunes et de points d'implantation ont semblé indiquer que le produit pouvait avoir causé une augmentation de 10 % à 15 % des pertes avant l'implantation. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé.

Dans cinq études menées chez la rate, le métronidazole a été administré soit par incorporation à la nourriture à la concentration de 0,13 % pendant 18 jours au cours de la gestation, soit par intubation gastrique à des doses variant de 50 à 200 mg/kg par jour pendant des périodes allant de 10 jours (milieu de la période de gestation) à 40 jours (avant et pendant la gestation). Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament n'a été observé au cours de ces cinq études.

Dans une autre étude sur des rates, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des doses quotidiennes de 15 ou 30 mg/kg du 5^e au 17^e jour de la gestation inclusivement. Une augmentation statistiquement significative du nombre moyen d'implantations et de fœtus vivants par portée a été observée dans les groupes traités par le métronidazole, mais il n'y avait pas de différence dans les autres paramètres fœtaux.

Dans une étude sur les souris, deux groupes ont été traités du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le métronidazole était administré par intubation gastrique à des doses de 10 et 20 mg/kg par jour. Aux doses utilisées, le métronidazole n'a présenté aucune activité tératogène.

Chez l'humain, on a analysé les dossiers de 2 500 femmes qui avaient reçu du métronidazole à divers stades de la grossesse. La fréquence globale des anomalies congénitales a été la même que celle qui est connue chez les mères non traitées, et l'examen des données compilées n'a révélé aucune tendance dans les anomalies signalées ni aucun signe d'une relation de cause à effet.

Études sur l'effet mutagène

On a évalué à l'aide de deux techniques différentes la possibilité d'un effet mutagène du métronidazole. Dans une étude utilisant une souche bactérienne indicatrice servant à déceler les effets mutagènes, les résultats obtenus ont été positifs. Cependant, la propriété antibactérienne inhérente au métronidazole ne fait que compliquer davantage l'extrapolation des risques génétiques ou carcinogènes possibles chez l'humain. L'autre technique, le test de létalité dominante, consistait à mesurer l'effet du métronidazole sur les cellules germinales de mammifères. Des rats mâles traités à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg par jour pendant cinq jours consécutifs ont été accouplés à des rates non traitées. Le nombre de mortalités fœtales, principale mesure de la létalité dominante, n'a pas augmenté chez les rates accouplées à des mâles traités.

Études sur l'effet tumorigène

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène possible du métronidazole ont été effectuées chez deux lignées différentes de souris. Dans les deux expériences, on a utilisé des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture.

L'étude faite sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, faite sur des souris CF₁, s'est poursuivie pendant 92 semaines.

On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

L'analyse statistique des données macroscopiques et microscopiques de l'autopsie, faite à l'aide de tables de mortalité et d'autres techniques, a révélé une augmentation significative du taux de tumeurs bénignes du poumon dans le groupe des souris ayant reçu 600 mg/kg par jour. Aux doses plus faibles, on a noté également une tendance à l'augmentation de ce taux, mais les changements n'étaient pas significatifs. Il faut souligner toutefois que ce genre de tumeur se rencontre aussi chez presque 30 % des souris non traitées.

Des tests ont aussi été effectués sur des rats auxquels on a administré des doses de 75, 150 et 300 mg/kg par jour incorporés au régime alimentaire pendant 80 semaines consécutives; une dose de 600 mg/kg a été administrée pendant 13 semaines seulement. Aux doses de 75 et de 150 mg/kg ingérées pendant 28 à 80 semaines, on n'a pas observé d'effet délétère uniforme sur le comportement, durant les examens de laboratoire, ni lors des examens physique, clinique ou post-mortem. À la dose de 300 mg/kg, après 13 semaines ou plus, une dystrophie testiculaire qui s'est révélée non réversible après une période de récupération (sans administration de

médicament) de 28 semaines a été observée régulièrement; une atrophie prostatique a également été observée après 26 semaines. Dans le groupe ayant reçu 600 mg/kg, on a noté une fréquence élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie prostatique, ainsi qu'une réduction marquée de l'augmentation du poids. On a observé une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes, mais seulement chez les rates qui avaient reçu la dose de 300 mg/kg.

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène effectuées chez le hamster ont donné des résultats négatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUGER P, BOURGOUIN J, BAGOT C, Intravenous metronidazole in the treatment of abdominal sepsis: once vs three times daily administration. *Curr Ther Res* 1988; 43: 494-502.
2. AUGER P, LEGROS G, GIRARD R, LAVERDIERE M, BERGERON M, BOURGOUIN J, Le MORVAN P, Intravenous metronidazole vs oral erythromycin base plus neomycin in the prevention of infection following elective colorectal surgery. *Curr Ther Res* 1987; 42: 922-931.
3. BOST RG, Metronidazole: Toxicology and Teratology *Excerpta Medica*, I.C.S. 438, Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montréal, mai 1976, pp. 112-118.
4. BRASS C, RICHARD GK, RUEDY J, PRENTIS J, HINCHEY EJ, The Effect of Metronidazole on the Incidence of Post-operative Wound Infection in Elective Colon Surgery. *Am J Surg* 1978; 135: 91-96.
5. BROGDEN RN, HEEL RC, SPEIGHT TM, AVERY GS, Metronidazole in Anaerobic Infections: A Review of its Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. *Drugs* 1978; 16: 386-417.
6. CERAT GA, CERAT LL, McHENRY MC, WAGNER JG, HALL PM, GAVAN TL, Metronidazole in Renal Failure. *Excerpta Medica*, I.C.S. 1977; 438: Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montréal, mai 1976. 404-414.
7. CHOW AW, BEDNORZ D, GUZE LB, Susceptibility of Obligate Anaerobes to Metronidazole: An Extended Study of 1,054 Clinical Isolates. *Excerpta Medica*, 1977 I.C.S. 438: Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montréal, mai 1976. 286-292.
8. COREY WA, DOEBBELING BN, DEJONG KJ, BRITIGAN BE, Metronidazole-induced acute pancreatitis. *Rev Infect Dis* 199V 13: 1213-1215.
9. COSAR C, GANTER P, JULOU L, Étude expérimentale du métronidazole (8823 R.P.). Activités trichomonacide et amoebicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. *Presse Méd* 1961; 69: 1069.
10. DARBON A, PORTAL A, GIRIER L, PANTIN J, LECLAIRE C, Traitement de la giardiase (lambliase) par le métronidazole – À propos de cent observations. *Presse Méd* 1962; 70:15.
11. DAVIS JL, SCHULTZ TA, MOSELEY CA, Metronidazole lowers serum lipids. *Am Int Med* 1983; 99: 43-44.
12. DUREL P, ROIRON V, SIBOULET A, BOREL LJ, Systemic treatment of trichomoniasis with nitroimidazole derivative, R.P. 8823. Présenté lors du Colloque canadien sur les urétrites non-gonococciques, tenu à Montréal en septembre 1959. Single-Dose Metronidazole for Trichomonal Vaginitis. *New Eng J of Med* 1975; 293: 23.
13. FAGAN TC, JOHNSON DG, GROSSO DS, Metronidazole-induced gynecomastia. *JAMA* 1985; 254: 3217.
14. FEO LG, FETTER TR, Flagyl in treatment of male trichomoniasis. *J Urol* (Baltimore) 1961; 86: 154-156.

15. FLEURY FJ, VAN BERGEN WS, PRENTICE RL, RUSSELL JG, SINGLETON JA, STANDARD JV, Single Dose of two grams of metronidazole for trichomonas vaginalis infection. *Am J Obstet Gynecol* 128: 320-322.
16. GABRIEL R, PAGE CM, WELLER IVD, COLLIER J, HOUGHTON GW, TEMPLETON R, THORNE PS, The Pharmacokinetics of Metronidazole in Patients with Chronic Renal Failure. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series N° 18. Proceedings of the 2nd International Symposium on Anaerobic Infections held in Geneva. Avril 1979. pp. 49-54.
17. GIAMARELLOU H, KANELLAKOPOULOU K, PRAGASTIS D, TAGARIS N, DAIKOS GK, Treatment with metronidazole of 48 patients with serious anaerobic infections. *J Antimicrobial Chemother* 1977; 3: 347-353.
18. HOUGHTON GW, THORNE PS, SMITH J, TEMPLETON R, COLLIER J, MOESGAARD F, LUKKEGAARD-NIELSEN M, The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing). The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series N° 18. Proceedings of the 2nd International Symposium on Anaerobic Infections held in Geneva. Avril 1979. pp. 35-40.
19. HOUGHTON GW, THORNE PS, SMITH J, TEMPLETON R, COLLIER J, Comparison of the Pharmacokinetics of Metronidazole in Healthy Female Volunteers Following either a Single Oral or Intravenous Dose. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 337-341.
20. INGHAM HF, SELKON JB, ROXBY CM, The bacteriology and chemotherapy of cerebral abscesses secondary to middle ear disease and dental sepsis. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series N° 18. Proceedings of the 2nd International Symposium on Anaerobic Infections held in Geneva. Avril 1979. pp. 91-96.
21. JENNISON RF, STENTON P, EATT L, Laboratory studies with the systemic trichomonacide, metronidazole. *J Clin Path* 1961; 14: 431.
22. JENSEN JC, GUGLAR R, Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 407-410.
23. McNAUGHT W, Metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Excerpta Medica*, I.C.S. 438. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montréal, mai 1976, p. 347.
24. MILLER MJ, SCOTT F, FOSTER EF, Community control of amebic disease by periodic mass treatment with metronidazole. *Am J Tropical Med Hygiene* 1972; 21: 400-403.
25. MULLER M, Mode of action of metronidazole on anaerobic micro-organisms. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series N° 18. Proceedings of the 2nd International Symposium on Anaerobic Infections held in Geneva. Avril 1979. p. 223.
26. PETERSON WF, STAUCH JE, RYDER CD, Metronidazole in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 243-249.
27. RALPH ED, AMATNIEKS YE, Relative susceptibilities of Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis), Neisseria gonorrhoeae and Bacteroides fragilis to Metronidazole and its two major metabolites. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 157-160.

28. RICHARDS GK, DION YM, WINK I, HINCHEY EJ, Effect of oral and parenteral metronidazole on the incidence of post-operative wound infection in elective colonic surgery. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series N° 18. Proceedings of the 2nd International Symposium on anaerobic infections held in Geneva. Avril 1979. pp. 161-166.
29. ROBINSON SC, MIRCHANDANI G, Trichomonas vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 502-515.
30. RUBIDGE CJ, SCRAGG JN, POWELL SJ, Treatment of children with acute amoebic dysentery. *JAMA* 1970; 211: 118.
31. SCHNEIDER Jean, Traitement de la giardiase (lamblia) par le métronidazole. *Bull Soc Path Exot* 1961; 54: 84.
32. SCOTT F, MILLER MJ, Trials with metronidazole in amebic dysentery. *JAMA* 1970 211: 118.
33. SQUIRES S, McFADZEAN JA, Strain sensitivity of Trichomonas vaginalis to metronidazole. *Brit J Vener Dis* 1962; 38: 218.
34. SUTTTER VL, FINEGOLD SM, In vitro Studies with Metronidazole against anaerobic bacteria. *Excerpta Medica*, I.C.S. 438. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montréal, mai 1976. pp. 279-285.
35. TEMPLETON R, Metabolism and Pharmacokinetics of Metronidazole: A Review. *Excerpta Medica*, I.C.S. 438. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montréal, mai 1976. pp. 28-49.
36. TEICHER MH, ALTESMAN RI, COLE JO, SCHATZBERG AF, Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987; 257: 3365-3366.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS**

METRONIDAZOLE

Capsules orales de métronidazole
500 mg

Comprimés de métronidazole
250 mg

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre METRONIDAZOLE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de METRONIDAZOLE.

Quelles sont les raisons d'utiliser METRONIDAZOLE?

METRONIDAZOLE est utilisé pour traiter les infections causées par certaines bactéries.

Les antibactériens, comme METRONIDAZOLE, traitent seulement les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales.

Quel est le mode d'action de METRONIDAZOLE?

METRONIDAZOLE agit pour :

- arrêter la croissance des bactéries;
- tuer les bactéries;
- réduire l'infection dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de METRONIDAZOLE?

Comprimés :

Ingrédient médicinal : métronidazole. Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Capsules :

Ingrédient médicinal : métronidazole. Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, silice colloïdale, et acide stéarique. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients suivants : gélatine, rouge D&C n° 33, jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1, vert FD&C n° 3, talc et dioxyde de titane. L'encre comestible contient les ingrédients suivants : oxyde de fer noir, gomme-laque, propylène glycol, bleu FD&C n° 2, et rouge FD&C n° 40.

METRONIDAZOLE est offert dans les formes posologiques suivantes :

- comprimés de métronidazole à 250 mg
- capsules de métronidazole à 500 mg

Ne prenez pas METRONIDAZOLE si :

- Vous êtes allergique au métronidazole, aux nitro-imidazoles (p. ex. tinidazole) ou à n'importe lequel des ingrédients de METRONIDAZOLE (voir Quels sont les ingrédients de **METRONIDAZOLE?**).
- Vous avez une maladie du système nerveux.
- Vous avez des antécédents de maladie du sang, d'hypothyroïdie (déficit de la glande thyroïde) ou d'insuffisance surrénale (glandes surrénales hypoactives).

Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre METRONIDAZOLE. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si :

- Vous êtes enceinte, pensez que vous l'êtes ou envisagez de devenir enceinte.
- Vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel.
- Vous avez des problèmes hépatiques.
- Vous avez une maladie du sang (p. ex. leucémie, hémophilie ou autre). Votre médecin pourrait exiger des prises de sang régulières.

Autres mises en garde à connaître :

Vous pourriez présenter des étourdissements ou de la confusion pendant que vous prenez METRONIDAZOLE. Si cela se produit, évitez de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec METRONIDAZOLE :

- Corticostéroïdes – utilisés pour traiter les allergies, les problèmes cutanés, l'asthme et l'arthrite
- Disulfirame – utilisé pour traiter l'alcoolisme
- Lithium – utilisé pour traiter les troubles psychiatriques
- Phénytoïne – utilisé pour traiter les convulsions
- Phénobarbital – utilisé pour traiter l'insomnie, l'anxiété ou la tension nerveuse
- Warfarine – un anticoagulant utilisé pour traiter les affections cardiaques
- 5-fluorouracile – utilisé pour traiter le cancer

Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez METRONIDAZOLE.

METRONIDAZOLE peut avoir des interactions avec certains examens médicaux. Dites à votre médecin que vous prenez METRONIDAZOLE si vous devez subir un examen.

Comment prendre METRONIDAZOLE :

- Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser METRONIDAZOLE exactement comme prescrit.
- L'utilisation inadéquate ou excessive de METRONIDAZOLE pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ce médicament (résistance). Si tel est le cas, METRONIDAZOLE pourrait être inefficace pour vous dans l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec une autre personne.

Dose habituelle pour un adulte :

Votre médecin déterminera la dose de METRONIDAZOLE que vous devez prendre selon le type d'infection dont vous êtes atteint. La dose habituelle est de 250 mg à 500 mg toutes les 8 à 12 heures pendant 5 à 7 jours.

Surdose :

<p>Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de METRONIDAZOLE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.</p>
--

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre METRONIDAZOLE, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, omettez la dose manquée. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de METRONIDAZOLE?

Comme tous les médicaments, METRONIDAZOLE peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas le cas chez toutes les personnes qui le reçoivent.

Ces effets secondaires peuvent comprendre :

- Goût désagréable en bouche
- Sécheresse buccale
- Langue chargée
- Douleur à la poitrine
- Nausées, vomissements, dérangement ou maux d'estomac ou diarrhée
- Bruit, comme un bourdonnement, un tintement ou un sifflement entendu dans l'oreille
- Perte d'appétit

- Sécheresse vaginale, sensation de brûlure

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique avec des symptômes comme un gonflement de la bouche, de la gorge, des mains, des difficultés à respirer ou à avaler, des démangeaisons, des éruptions, des taches rouges et des cloques			√
Troubles hépatiques, y compris des cas d'insuffisance hépatique avec des symptômes comme une fatigue intense, un jaunissement de la peau et des yeux, de l'urine foncée, des douleurs abdominales			√
Problèmes du système nerveux avec des symptômes comme l'incapacité à coordonner des mouvements volontaires, des difficultés à utiliser vos bras et vos jambes, des difficultés à parler ou une sensation de confusion, des convulsions, une sensation de fourmillement sur la peau, une raideur de la nuque associée au mal de tête, une extrême sensibilité à la lumière vive			√

Pancréatite (inflammation du pancréas) avec des symptômes comme des douleurs abdominales sévères qui peuvent atteindre le dos, particulièrement associées à des nausées, des vomissements et de la fatigue			√
Problèmes de la vue comme une vision brouillée ou double		√	
Sentiment de dépression		√	
Douleurs dans les yeux		√	
Problèmes mentaux, comme le fait de se sentir confus(e) et de voir ou entendre des choses qui ne sont pas là (hallucinations)			√
Engourdissements, fourmillements, douleurs ou sentiment de faiblesse dans les bras ou les jambes		√	
Perte auditive			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web « Déclaration des effets indésirables » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur *METRONIDAZOLE* :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant <http://www.aapharma.ca/fr/products>, ou en appelant au 1-800-667-4708.

Toutes les marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Le présent feuillet a été préparé par AA Pharma inc.

Dernière révision : 11 janvier 2019.