

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMETRONIDAZOLE INJECTABLE, USP

Métronidazole

Solution, 5 mg/mL

USP

Antibactérien – Antiprotozoaire

Corporation Baxter
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 0C2
Canada

Date de révision :
03 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 229157

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3

- RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3
- INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE3
- CONTRE-INDICATIONS4
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS4
- EFFETS INDÉSIRABLES8
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES10
- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION11
- SURDOSAGE.....13
- MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE14
- ENTREPOSAGE ET STABILITÉ14
- INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION14
- FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT14

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....16

- RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES16
- PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE16
- MICROBIOLOGIE.....21
- TOXICOLOGIE22
- RÉFÉRENCES26

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR28

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP

Métronidazole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Solution, 5 mg/mL	Acide citrique anhydre, USP Azote, <i>NF</i> Chlorure de sodium, USP Phosphate de sodium dibasique anhydre, USP Eau pour injection, USP <i>Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'emploi de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est indiqué pour les usages suivants :

- **TRAITEMENT DES INFECTIONS BACTÉRIENNES**

Le traitement des infections anaérobies intra-abdominales graves causées par des bactéries anaérobies sensibles, telles que *Bacteroides fragilis* (et autres espèces du genre *Bacteroides*) et les espèces appartenant aux groupes *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* et *Peptostreptococcus*. Une culture et un antibiogramme 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 par des agents aérobie et anaérobies, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être envisagée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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.

- **PRÉVENTION DES INFECTIONS BACTÉRIENNES**

La prévention des infections postopératoires chez des patients subissant une chirurgie colorectale non urgente. 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.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP et d'autres antibactériens, METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP doit uniquement être utilisé pour traiter des infections dont il a été prouvé ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Lorsque des résultats de cultures et des renseignements sur la sensibilité sont disponibles, ils doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier le traitement antibactérien. En l'absence de tels renseignements, l'épidémiologie et les tendances de sensibilité à l'échelle locale peuvent guider le choix empirique d'un traitement.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité au métronidazole ou autres dérivés nitroimidazolés ou à tout ingrédient de la préparation ou toute composante du contenant. Pour obtenir la liste complète des contre-indications, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.
- Le métronidazole ne doit pas être administré aux patients présentant des troubles neurologiques évolutifs, des antécédents de dyscrasie sanguine, d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Metronidazole injectable n'a pas d'action directe sur les bactéries aérobies ni sur les bactéries anaérobies facultatives. Chez les patients atteints d'infections mixtes par des agents aérobies et anaérobies, il faut envisager l'administration concomitante d'antibiotiques actifs contre les aérobies responsables.

Certains effets indésirables du métronidazole tels que les convulsions, les étourdissements et la neuropathie optique peuvent affecter les facultés de conduite et les capacités de faire fonctionner des machines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Troubles génito-urinaires, respiratoires et cutanés

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

Certaines données obtenues dans le cadre d'études chez les rats et les souris ont montré que le métronidazole pourrait causer des tumeurs chez ces espèces lorsqu'il est administré par voie orale pendant une longue période et à doses élevées. La pertinence de ces résultats pour les humains est inconnue. 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.

Réactions hématologiques

L'agranulocytose, l'éosinophilie transitoire, la leucopénie et la neutropénie ont été observées au cours de traitements 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.

Effets sur les systèmes nerveux central et périphérique

Des troubles neurologiques graves (y compris des crises convulsives et des neuropathies périphérique et optique) ont été rapportés chez certains patients traités par le métronidazole (administré par voie orale ou intraveineuse). Arrêter le traitement par le métronidazole si n'importe quel symptôme neurologique anormal apparaît tel que l'ataxie, les étourdissements, la confusion ou tout autre effet indésirable sur le SNC.

L'encéphalopathie a été rapportée en association avec une toxicité cérébelleuse caractérisée par une ataxie, des étourdissements et une dysarthrie, accompagnée de lésions du SNC observées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les symptômes et les lésions du SNC sont généralement réversibles dans les jours ou dans les semaines suivant l'arrêt du métronidazole.

Une méningite aseptique peut survenir avec l'emploi du métronidazole. Les symptômes peuvent apparaître dans les heures suivant l'administration d'une dose, et se résolvent généralement après l'arrêt du traitement par le métronidazole (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On a rapporté un cas isolé de détérioration neurologique profonde, mais réversible, après une dose orale unique de métronidazole; il est donc recommandé qu'un patient prenant Metronidazole injectable pour la première fois ne soit pas laissé seul pendant une période de 2 heures. L'apparition de signes neurologiques anormaux exige l'interruption immédiate du traitement par le métronidazole et, dans les cas graves, une attention médicale immédiate.

Patients atteints du syndrome de Cockayne

Chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, on a rapporté des cas d'hépatotoxicité grave/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas ayant abouti au décès et survenus très subitement après l'instauration du traitement par des produits contenant du métronidazole à usage systémique. Dans cette population, METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP doit donc être utilisé seulement après évaluation attentive du rapport risques-avantages, et seulement si aucun autre traitement n'est possible. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués juste avant le début du traitement, pendant tout le traitement et après la fin du traitement jusqu'à ce que la fonction hépatique revienne dans les intervalles normaux, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient atteintes de nouveau. Si les valeurs des tests de la fonction hépatique deviennent très élevées pendant le traitement, la pharmacothérapie doit être interrompue.

Il faut demander aux patients atteints du syndrome de Cockayne de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme de lésions hépatiques potentielles, et d'arrêter de prendre METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP dans ce cas.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une maladie hépatique grave, particulièrement ceux atteints d'encéphalopathie hépatique, 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 réduire les doses de Metronidazole injectable par rapport à celles habituellement recommandées; administrer avec prudence.

Insuffisance rénale

Utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. Un ajustement posologique pourrait être nécessaire.

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave, qui ne sont pas sous hémodialyse, doivent faire vérifier leur taux sanguin de métronidazole et leur taux de métabolites du métronidazole, et surveiller les signes de toxicité.

L'hémodialyse élimine des quantités importantes de métronidazole et de ses métabolites de la circulation générale. Il pourrait donc être nécessaire d'administrer un supplément de métronidazole après une séance d'hémodialyse.

Chez les patients sous dialyse péritonéale, on doit surveiller l'apparition de signes de toxicité liés à l'accumulation possible des métabolites du métronidazole.

Teneur en sodium

Un volume de 100 mL de ce produit médicinal contient 12,8 – 14,2 mmol de sodium, ce qui est à prendre en considération chez les patients suivant un régime hyposodé.

L'administration de solutions contenant des ions sodium risque d'entraîner une rétention sodique. L'administration de Metronidazole injectable aux patients recevant des corticostéroïdes ou à ceux qui ont une prédisposition à l'œdème doit s'effectuer avec précaution.

Disulfiram

L'administration concomitante du métronidazole et du disulfiram peut entraîner des réactions psychotiques et une confusion chez les patients buvant de l'alcool ou prenant des produits contenant de l'alcool. Le métronidazole ne doit pas être administré à des patients qui ont reçu du disulfiram dans les deux dernières semaines (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Alcool

Cesser de consommer des boissons alcoolisées ou des produits contenant de l'alcool avant, pendant et jusqu'à 72 heures après la prise du métronidazole à cause du risque de crampes abdominales, de nausées, de vomissements, de bouffées vasomotrices, de céphalées et de tachycardie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Risque d'embolie gazeuse

Ne pas utiliser les contenants en plastique pour les raccords en série afin d'éviter une embolie gazeuse si de l'air résiduel est aspiré dans le contenant primaire.

Le fait de comprimer la solution i.v. présente dans les contenants souples en plastique en vue d'augmenter le débit peut provoquer une embolie gazeuse si l'air présent dans le contenant n'est pas complètement évacué avant l'administration.

L'utilisation d'une tubulure d'administration avec prise d'air en position ouverte pourrait provoquer une embolie gazeuse. Les tubulures d'administration avec prise d'air en position ouverte ne doivent pas être utilisées avec les contenants souples en plastique.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'être bénéfique pour le patient et risque d'entraîner le développement de bactéries résistantes aux médicaments.

Populations particulières

Grossesse :

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation du fœtus. On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation du métronidazole chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Dans le cas d'infections anaérobies graves, l'administration de

Metronidazole injectable aux patientes enceintes ne sera jugée nécessaire que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Allaitement :

Le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations voisines à celles retrouvées dans le plasma. Les femmes qui allaitent doivent arrêter le métronidazole, ou arrêter d'allaiter si elles souhaitent le prendre.

Pédiatrie (<12 ans) :

Aucune étude n'a été effectuée par Baxter Healthcare Corporation chez les enfants.

Gériatrie :

En général, le choix de la dose pour les patients âgés doit être effectué avec précaution afin de tenir compte de l'incidence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

Surveillance et épreuves de laboratoire :

Une surveillance clinique et en laboratoire (y compris des numérations sanguines) régulière est conseillée chez les patients qui suivent un traitement à dose élevée, prolongé ou à répétition, car le risque d'effets indésirables est accru.

Chez des sujets 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 UV qui se produit quand le NADH est oxydé en NAD. Le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH (340 nm), ce qui peut révéler des valeurs anormalement basses.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de l'utilisation du métronidazole. Ces effets sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA.

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : réaction anaphylactique, hypersensibilité

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS : diminution de l'appétit. Des investigateurs ont rapporté un effet antithyroïdien, mais trois études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : état de confusion, dépression, insomnie

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : encéphalopathie, convulsions, neuropathie périphérique, ataxie, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie, céphalées, méningite aseptique, somnolence, dysarthrie

Des neuropathies périphériques ont été rapportées chez quelques sujets soumis à des doses orales modérément élevées ou très élevées de métronidazole pendant une période prolongée. Il semblerait que ces incidents ne soient pas reliés directement à la dose quotidienne, mais que l'un des facteurs importants de prédisposition soit plutôt la poursuite du traitement par voie orale et/ou intraveineuse pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Un cas de profonde détérioration neurologique a été rapporté moins de 2 heures après l'administration de métronidazole. Cet incident n'est pas directement relié au niveau de la dose.

TROUBLES DE LA VUE : neuropathie optique

TROUBLES CARDIOVASCULAIRES : tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : pancréatite, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, anorexie, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, altération de la couleur de la langue, glossite, dyspepsie, rares cas de colite pseudo-membraneuse

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : syndrome de Lyell, gonflement du visage, prurit, urticaire, hyperhidrose, érythème, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS : spasmes musculaires, arthralgie, myalgie

TROUBLES VASCULAIRES : thrombophlébite après administration i.v., bouffées vasomotrices et céphalées occasionnelles, spécialement dans le cas d'ingestion concomitante d'alcool; altération du goût des boissons alcoolisées

TROUBLES HÉPATOBILIAIRES : jaunisse

TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX : chromaturie, dysurie
Une coloration foncée de l'urine a été signalée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique. Un abaissement réversible des concentrations lipidiques plasmatiques a aussi été observé.

TROUBLES DE L'APPAREIL GÉNITAL ET DES SEINS : prolifération de *Candida albicans* à l'intérieur du vagin, sécheresse vaginale et brûlure. Un seul cas de gynécomastie a été rapporté; le problème s'est résolu à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION : réactions au site d'injection, malaise, œdème facial, œdème périphérique, frissons, asthénie

ÉVALUATIONS : une augmentation des enzymes hépatiques et un abaissement réversible des concentrations lipidiques plasmatiques ont été observés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec d'autres médicaments

Disulfiram : L'administration concomitante du métronidazole et du disulfiram peut entraîner des réactions psychotiques et une confusion chez les patients buvant de l'alcool. Cette interaction est probablement attribuable à l'effet additif de l'inhibition à l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Alcool : L'administration de métronidazole chez les patients buvant de l'alcool est associée à des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des céphalées et/ou une tachycardie. Ce résultat est probablement attribuable à l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) par le métronidazole, entraînant l'accumulation d'acétaldéhyde, un métabolite toxique de l'alcool (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Traitement avec un anticoagulant oral (de type warfarine) : Il a été signalé que le métronidazole potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres anticoagulants oraux à base de coumarine, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine et une augmentation des risques d'hémorragie. Chez les patients prenant du métronidazole en concomitance avec la warfarine ou d'autres agents coumariniques oraux, il faut bien vérifier leur temps de prothrombine et leur ratio international normalisé (RIN), ajuster leur dose d'anticoagulant en conséquence, et surveiller les signes et les symptômes d'hémorragie.

Vécuronium : 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.

Lithium : L'association du lithium et du métronidazole peut entraîner une toxicité au lithium en raison de la diminution du taux de clairance rénale du lithium. Des dommages rénaux irréversibles risquent de survenir. Ainsi, si Metronidazole injectable doit être administré à des patients qui reçoivent déjà du lithium, il est recommandé de diminuer les doses de lithium ou d'en arrêter l'administration de façon temporaire, si possible. Autrement, des contrôles fréquents des taux sériques de lithium, de créatinine et d'électrolytes, ainsi que de l'osmolalité urinaire, doivent être effectués.

Busulfan : Le traitement concomitant avec le métronidazole peut hausser les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui peut augmenter le risque de toxicités graves au busulfan telles qu'un syndrome d'obstruction sinusoidal, une inflammation des muqueuses gastro-intestinales et une maladie veino-occlusive hépatique.

Inhibiteurs du cytochrome P450 : L'administration concomitante de médicaments diminuant l'activité des enzymes hépatiques microsomales tels que la cimétidine peut diminuer le métabolisme et la clairance plasmatique du métronidazole, ce qui peut causer une toxicité à cet agent.

Inducteurs du cytochrome P450 : L'administration concomitante de médicaments qui induisent l'activité des enzymes hépatiques microsomales, tels que la phénytoïne ou le phénobarbital, peut accélérer l'élimination du métronidazole et diminuer ainsi son efficacité. La clairance de la phénytoïne peut être altérée. Le métronidazole semble se métaboliser plus rapidement lorsqu'il est administré en concomitance avec le phénobarbital. Dans un tel cas, il est recommandé d'envisager une augmentation des doses de métronidazole injectable.

Substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) : L'emploi concomitant du métronidazole et de substrats du CYP3A4 (p. ex. amiodarone, tacrolimus, cyclosporine, carbamazépine et quinidine) peut augmenter les taux plasmatiques des substrats respectifs du CYP3A4. Il pourrait être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4.

5-fluoro-uracile : Le métronidazole diminue la clairance du 5-fluoro-uracile et peut donc causer une toxicité au 5-fluoro-uracile.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le métronidazole doit être administré par perfusion intraveineuse.

La posologie, la vitesse et la durée de l'administration doivent être personnalisées et dépendent de l'indication d'emploi, de l'âge et du poids du patient, de son état clinique et de ses traitements concomitants, et de sa réponse au traitement sur le plan clinique ainsi qu'en laboratoire.

L'osmolarité de Metronidazole injectable est de 297 mOsmol/L.

Posologie recommandée et adaptation posologique

Traitement des infections anaérobies :

Administration i.v. :

100 mL (500 mg) par perfusion intraveineuse lente (c.-à-d. à un débit de 5 mL/min) toutes les 8 heures

Metronidazole injectable a été administré avec succès à une dose de 1,5 g une fois par jour chez un nombre limité de patients. La décision de recourir au schéma posologique à une fois par jour doit être prise après avoir évalué soigneusement les risques d'infection.

Prévention dans le cadre de la chirurgie colorectale :

Le schéma posologique recommandé est le suivant : 1 g par perfusion intraveineuse (sur 40 minutes) immédiatement avant la chirurgie ainsi que 2 doses de 500 mg administrées à 8 heures d'intervalle après la dose initiale.

Bien que Metronidazole injectable ait été administré en monothérapie, il convient d'envisager sérieusement l'administration concomitante d'un antibiotique actif contre les bactéries aérobies afin de réduire les risques d'une infection postopératoire.

Affection hépatique grave :

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 plus faibles que celles habituellement recommandées, et user 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**).

Altération grave de la fonction rénale 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, ses métabolites le font. Le potentiel toxique de ces métabolites est inconnu.

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.

Dialyse péritonéale :

La dialyse péritonéale ne semble pas entraîner de réduction des concentrations sériques des métabolites du métronidazole. Les patients présentant une altération grave de la fonction rénale et qui ne suivent pas de traitement d'hémodialyse doivent être étroitement surveillés afin de pouvoir déceler toute apparition de signes de toxicité.

Administration

Le traitement doit être instauré par voie i.v. L'administration du médicament peut passer à la voie orale lorsque cela est possible ou plus pratique.

Il conviendrait de consulter les lignes directrices officielles sur l'emploi judicieux des antibiotiques afin de réduire l'émergence de micro-organismes résistants aux antibiotiques et de maintenir l'efficacité du métronidazole et des autres antibiotiques. En présence d'une infection mixte par des agents aérobies et anaérobies, on peut utiliser des antibiotiques destinés au traitement des infections par des agents aérobies en association avec le métronidazole.

Lorsque la solution et le contenant le permettent, il convient d'examiner les solutions pour usage parentéral avant de les utiliser afin de déceler la présence de particules ou de coloration anormale. Ne pas administrer lorsque la solution n'est pas limpide ou les soudures intactes.

Inspecter le contenant. Si l'embout protecteur de l'orifice d'administration est endommagé, détaché ou absent, jeter le contenant car la stérilité du circuit de la solution pourrait être compromise.

Les additifs reconnus pour causer des incompatibilités ne doivent pas être utilisés.

On doit vérifier que la substance ou le médicament à ajouter est soluble et stable dans le métronidazole et que la plage de pH du métronidazole est appropriée (pH de la solution : 4,50 – 7,00). L'addition d'autres ingrédients peut être à l'origine d'incompatibilités. Avant d'ajouter des additifs, les directives d'utilisation du médicament à ajouter et tout autre document pertinent doivent être consultés (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Bien mélanger la solution après l'injection des additifs.

Ne pas utiliser si après l'ajout, la couleur change et/ou s'il y a des précipités, des complexes insolubles ou des cristaux.

Ne pas conserver les solutions contenant des additifs.

Jeter toute portion non utilisée.

N'utiliser qu'une seule fois.

La durée du traitement dépendra de l'évaluation clinique et bactériologique. Pour la plupart des patients, un traitement de 7 jours est suffisant. Cependant, dans les cas où l'infection loge dans des régions qu'on ne peut pas drainer ou si une recontamination endogène par les organismes anaérobies pathogènes est possible, un traitement plus long peut s'avérer nécessaire.

Metronidazole injectable est une solution prête à l'emploi ne nécessitant aucune dilution.

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes :

Une ingestion massive peut causer un surdosage. Les signes et symptômes peuvent inclure : nausées, vomissements et effets neurotoxiques, y compris l'ataxie, la confusion, la désorientation, les convulsions et la neuropathie périphérique. Des réactions neurotoxiques,

notamment convulsions et neuropathie périphérique, ont été signalées après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré tous les 2 jours à raison de 6 à 10,4 g.

Traitement :

Les effets d'un surdosage requièrent l'intervention immédiate d'un professionnel de la santé et un traitement. Il n'existe pas d'antidote précis. Un traitement symptomatique est recommandé. Arrêter l'administration du métronidazole en cas de surdosage.

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Metronidazole injectable doit être conservé à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Ne pas utiliser d'équipement contenant de l'aluminium (p. ex. aiguilles, canules) qui pourrait entrer en contact avec la solution médicamenteuse, à cause du risque de formation d'un précipité.

Le métronidazole est incompatible avec (sans en exclure d'autres) :

- l'aztréonam
- le nafate de céfamandole
- la céfoxitine
- la pénicilline G
- les solutions injectables de lactate de sodium à 5 % p/v et de dextrose à 10 % p/v

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicamenteux ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

s.o.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Metronidazole injectable est une solution stérile, apyrogène, jaune pâle pour perfusion i.v. Il s'agit d'une solution prête à l'emploi ne nécessitant aucune dilution.

Injection de 0,5 % p/v : Chaque poche de plastique Viaflex^{MD} de 100 mL contient 500 mg de métronidazole pour perfusion i.v.

Boîtes de 48.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

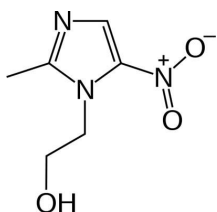
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Métronidazole

Nom chimique : (Hydroxyéthyl-2)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆ H₉ O₃ N₃; 171,15

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre cristalline blanche légèrement jaunâtre. Légèrement soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Sauf à très fortes doses, le métronidazole s'est révélé pratiquement 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 à la dose de 40 à 50 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse chez 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque 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 non traités, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

Pharmacologie et pharmacocinétique chez l'humain

Paramètres pharmacocinétiques :

Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en 1 à 2 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 3 fois par jour par voie i.v., un état d'équilibre a été atteint après environ 3 jours. Les moyennes des concentrations maximales et minimales établies à ce moment-là étaient respectivement de 26 et de 12 mg/L; 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 2 voies, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps était essentiellement identique.

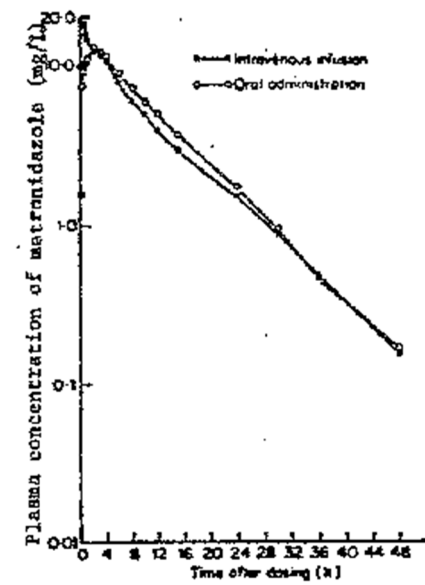


Figure 1. Concentration plasmatique moyenne de métronidazole après l'administration d'une dose unique (500 mg) par voie orale ou intraveineuse (n = 9 femmes).

Dans le cadre de 2 études cinétiques au cours desquelles une dose unique de 1,5 g de Metronidazole en perfusion intraveineuse de 50 à 60 minutes a été administrée à des volontaires, une concentration maximale de 30 à 40 mg/L a été observée 1 heure après le début de la perfusion. Les concentrations ont baissé à 10 mg/L après 12 heures et à 4 mg/L après 24 heures.

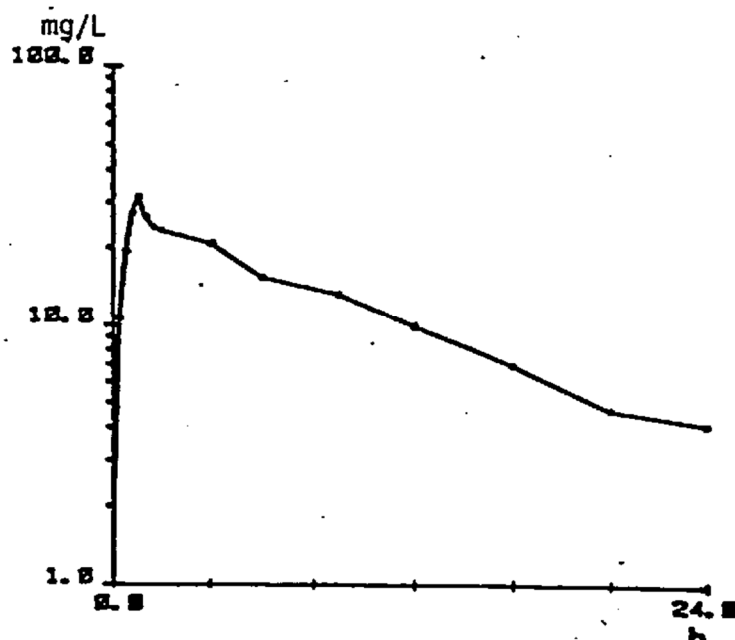


Figure 2. Concentration plasmatique moyenne de métronidazole après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse (1,5 g) (n = 10).

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 ([hydroxy-2 éthyl]- 1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole et acide méthyl-2 nitro-5 imidazole-acétique-1) et par la glucuroconjugaison, 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 fixe aux protéines plasmatiques.

Distribution tissulaire

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

Tableau 2 : Concentrations de métronidazole 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. p.o. x 10 jours	26 mg/L (le 5 ^e jour) 20 mg/L (le 15 ^e jour)	s.o.* s.o.
Salive	500 mg p.o. dose unique	7 mg/L (après 2-3 heures)	s.o.
Placenta	250 mg p.o. dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 heures)	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Embryon	250 mg p.o. dose unique	0 à 1,0 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Lait maternel	200 mg p.o.	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo-rachidien	500 mg p.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg p.o. 3 f.p.j.	35 mg/L méninges enflammées	s.o.
	600 mg i.v. 3 f.p.j.	43 mg/L	s.o.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg p.o. 4 f.p.j.	24,2 mg/L	s.o.

* Sans objet

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 3 fois plus rapidement du plasma que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses 2 métabolites est présentée dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Élimination du métronidazole après l'administration d'une dose intraveineuse unique (500 mg) chez des sujets normaux et chez des patients atteints d'insuffisance rénale

	DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (heures)		
	Patients		
Substance	Sujets normaux	Patients en dialyse	Patients entre dialyses
Métronidazole	7,3 ± 1,0	2,6 ± 0,7	7,2 ± 2,4
(hydroxy-2 éthyl)- 1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole	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 5 patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). On a observé des changements peu significatifs en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance corporelle 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.

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 qui suit.

ACTIVITÉ* DU MÉTRONIDAZOLE CONTRE LES BACTÉRIES ANAÉROBIES

<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i>	77	0,1	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128,0	256
		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>gaffkémie</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 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, 1 975.

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* a 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 haussé de 2 à 4 fois les valeurs des CMI et des CMB. L'effet bactéricide du métronidazole n'est pas beaucoup affecté 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.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau suivant indique les DL₅₀ du métronidazole.

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	-	p.o.	4 350
	M	i.p.	3 650
	M	i.v.	1 170
	F	i.v.	1 260
Rat	-	p.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, 1 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 et de vomissements graves 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 2½ heures après l'administration du médicament.

Des doses totales de 125, 200 et 250 mg/kg de métronidazole en 4 ou 5 injections à des intervalles d'une heure ont été administrées 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 d'anomalie ni d'intolérance au point d'injection n'a été observé.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Des doses orales quotidiennes de 0, 25 et 50 mg/kg pendant 1 mois, de 100 mg/kg pendant 15 jours, ou de 1 000 mg/kg pendant 30 jours ont été administrées à des rats. À l'exception d'atteintes testiculaires consistant en une desquamation épithéliale mineure et une diminution des spermatozoïdes dans l'épididyme dans les groupes soumis aux doses de 100 et de 1 000 mg/kg par jour, aucune anomalie apparente n'a été notée. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou l'embryogenèse n'a été observé.

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. Aucun signe d'intolérance au point d'injection n'a été observé. Chez les mâles seulement, une diminution statistiquement significative du gain normal de poids a été notée; l'augmentation globale ne représentant que 90 % de celle des sujets témoins. Chez les 2 sexes des groupes traités, les moyennes de poids absolus et relatifs (par rapport au poids corporel) de la thyroïde ont été significativement plus faibles (d'environ 25 %) que les moyennes 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.

Des doses quotidiennes orales de 0, 25 et 50 mg/kg ont été administrées à des chiens pendant 1 mois. Ils n'ont présenté aucun changement physique ou biologique, ni aucune modification tissulaire. D'autres chiens, qui avaient été soumis à des doses orales de 75, 110 et 225 mg/kg pendant 6 mois, ont présenté des signes d'ataxie, de rigidité musculaire et de tremblements. Aucun émoussement apparent de la conscience n'a été observé.

Des doses quotidiennes intraveineuses de 37,5 mg/kg de métronidazole ont été administrées à quatre chiens (2 mâles et 2 femelles) 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Chez les 2 mâles et chez l'une des 2 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. Durant 4 études sur les lapines, le produit 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 grossesse. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au produit n'a été observé.

Durant 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 grossesse. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes témoins et les groupes traités (dans les divers paramètres fœtaux), 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.

Durant 5 études menées chez la rate, le métronidazole a été administré soit en l'incorporant 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 grossesse). Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament n'a été observé au cours de ces 5 études.

Durant 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 grossesse 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 aucune différence dans les autres paramètres fœtaux.

Durant une étude sur les souris, 2 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 Metronidazole 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 ou morphologie typique dans les anomalies rapportées, ni aucun signe d'une relation de cause à effet.

Études sur l'effet mutagène

La possibilité d'un effet mutagène du métronidazole a été évaluée à l'aide de 2 techniques différentes. La première de ces techniques consistait à utiliser 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 5 jours consécutifs ont été accouplés à des rates non traitées. Le nombre de mortalités fœtales, principale mesure de 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 du métronidazole ont été effectuées chez 2 lignées différentes de souris. Dans les 2 expériences, des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture ont été utilisées. L'étude menée sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, 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, réalisée 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, une tendance à l'augmentation de ce taux a également été notée, mais les changements n'étaient pas significatifs. Il faut toutefois souligner que ce type de tumeur était observé aussi chez presque 30 % des souris non traitées.

Des tests ont aussi été effectués sur des rats auxquels des doses de 75, 150 et 300 mg/kg par jour incorporés au régime alimentaire pendant 80 semaines consécutives ont été administrées; une dose de 600 mg/kg par jour a été administrée pendant 13 semaines seulement.

Aucun effet délétère uniforme sur le comportement, durant les examens de laboratoire, ni lors des examens physique, clinique ou post mortem n'a été observé aux doses de 75 et de 150 mg/kg ingérées pendant 28 à 80 semaines. 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 par jour, une fréquence élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie prostatique, ainsi qu'une réduction marquée de l'augmentation normale du poids ont été notées. Une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes a été observée, mais seulement chez les rates qui avaient reçu la dose de 300 mg/kg par jour.

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

RÉFÉRENCES

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. 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.
4. 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.
5. COSAR C, GANTER P, JULOU L. Étude expérimentale du métronidazole (8 823 R.P.). Activités trichomonacide et amœbicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. *Presse Med* 1961; 69: 1 069.
6. DAVIS JL, SCHULTZ TA, MOSELEY CA. Metronidazole lowers serum lipids. *Am Int Med* 1983; 99: 43-44.
7. FAGAN TC, JOHNSON DG, GROSSO DS. Metronidazole-induced gynecomastia. *JAMA* 1985; 254: 3 217.
8. 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.
9. GULBIS AM, CULOTTA KS, JONES RB, ANDERSON BS. Busulfan and metronidazole: An often forgotten but significant drug interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45: 7-8.
10. JENSEN JC, GUGLAR R. Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 407-410.
11. 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.
12. JENNISON RF, STENTON P, EATT L. Laboratory studies with the systemic trichomonacide, metronidazole. *J Clin Path* 1961; 14: 431.

13. PETERSON WF, STAUCH JE, RYDER CD. Metronidazole in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94 : 243-249.
14. 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.
15. TEICHER MH, ALTESMAN RI, COLE JO, SCHATZBERG AF. Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987; 257 : 3365-3366.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP (métronidazole)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est utilisé pour :

- traiter les infections de la cavité abdominale, du cerveau et du poumon;
- prévenir les infections chez les patients subissant une chirurgie colorectale.

Les médicaments antibactériens comme METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume. Même s'il est possible que vous vous sentiez mieux peu après avoir commencé le traitement, METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP doit être utilisé exactement comme il a été prescrit. Une mauvaise utilisation ou la surutilisation de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP peut entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP (résistance). Cela signifie qu'il est possible que METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP ne soit plus efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Les effets de ce médicament :

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP tue les bactéries qui causent l'infection.

Quand ne pas l'employer :

Ne prenez pas METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP et informez votre médecin si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au métronidazole;
- vous êtes allergique (hypersensible) à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans la préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont ») ou l'une des composantes du contenant de plastique VIAFLEX;
- 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 (déficit de la glande surrénale).

L'ingrédient médicinal est :

- Le métronidazole

Les ingrédients non médicinaux sont :

- acide citrique;
- azote;
- chlorure de sodium;
- phosphate de sodium;
- eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP, solution

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

AVANT de prendre METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière :

- si vous avez d'autres infections;
- si vous avez le syndrome de Cockayne;
- si vous avez consommé de l'alcool;
- si vous avez des troubles rénaux;
- si vous avez des troubles hépatiques;
- si vous avez une grave maladie active ou chronique du système nerveux;
- si vous avez un trouble sanguin, quel qu'il soit (p. ex., éosinophilie transitoire, leucopénie ou autre);
- si vous avez déjà présenté de l'œdème (enflure des jambes, des chevilles ou des pieds);
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine parallèle.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP :

- le disulfirame;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang tels que la warfarine (Coumadin);
- le phénobarbital ou la phénytoïne (Dilantin);
- le vécuronium;
- le lithium;
- le busulfan (Myleran®)
- 5-fluoro-uracile.

En cas d'incertitude, discutez avec votre médecin ou pharmacien avant de prendre du métronidazole.

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP. La consommation

d'alcool en association avec le métronidazole pourrait causer des maux de tête et des bouffées vasomotrices.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituellement prescrite aux adultes :

La dose appropriée est choisie par un professionnel de la santé et administrée par une veine.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre perfusion prévue, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière le plus tôt possible pour organiser votre prochain traitement.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Effets secondaires possibles :

- nausées, diarrhée, vomissements, constipation;
- indigestion, perte d'appétit;
- douleur abdominale;
- sécheresse buccale, langue chargée;
- goût métallique désagréable dans la bouche;
- urine foncée;
- miction (action d'uriner) douloureuse;
- bouffées vasomotrices;
- maux de tête;
- difficulté à dormir, trouble des émotions;
- éruption cutanée et démangeaisons.

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP peut fausser les résultats des épreuves sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique : éruption cutanée, cloques, ulcères buccaux, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, fièvre			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Troubles cardiovasculaires : douleurs thoraciques, battements cardiaques rapides, prononcés ou irréguliers de façon inhabituelle, difficulté à respirer (dyspnée)		√	
Troubles de la vue : vision trouble, perte de la vision		√	
Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (inflammation du pancréas) présentant des symptômes comme une douleur abdominale grave qui pourrait s'étendre jusqu'au dos, particulièrement associée à des nausées, des vomissements et de la fatigue. Douleurs abdominales, diarrhées qui peuvent être sanglantes, fièvre		√	
Troubles du système nerveux : incapacité à coordonner des mouvements volontaires, difficultés à utiliser vos bras et vos jambes, sensation de confusion, convulsions, raideur de la nuque associée au mal de tête, étourdissements, somnolence et insomnie			√
Troubles cutanés : engourdissement, brûlure, picotements, douleurs aux mains ou aux pieds, sensibilité au toucher		√	
Infection vaginale à la levure : sécheresse vaginale, brûlure et pertes vaginales			
Troubles musculaires : spasmes musculaires		√	
Troubles généraux et réactions au site d'administration : réactions au site d'injection, malaise, œdème facial, œdème périphérique, frissons, douleur, brûlure ou enflure au site d'injection			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP, veuillez communiquer avec votre médecin, votre personnel infirmier ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15 °C à 25 °C).

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SUSPECTÉS**

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789,
 - ou
 - par la poste à : **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au :

1-888-719-9955

Baxter et Viaflex sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.
Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Dernière révision : 03 septembre 2019