

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ROSASOL[®]

(métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p)

CRÈME

AGENT ANTI-ROSACÉE AVEC ÉCRANS SOLAIRES

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
30 septembre 2011

N° de contrôle : 145263

©2011 GlaxoSmithKline Inc., Tous droits réservés

[®]ROSASOL est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ROSASOL[®]

(métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p)

CRÈME

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

AGENT ANTI-ROSACÉE AVEC ÉCRANS SOLAIRES

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La crème ROSASOL[®] renferme 1 % de métronidazole de même que 7,5 % d'octinoxate et 2 % d'avobenzone p/p.

Le métronidazole est un dérivé du nitroimidazole ayant une activité antiprotozoaire et antibactérienne. Le mécanisme exact par lequel il réduit les lésions inflammatoires, l'érythème et la télangiectasie associés à la rosacée n'a pas été élucidé, mais il pourrait mettre en jeu des effets anti-inflammatoires. Chez des patients qui souffraient de rosacée traitée avec une crème de métronidazole à 1 % p/p 1 ou 2 fois par jour pendant 1 ou 2 mois, de faibles taux sériques de métronidazole, variant entre 20 et 45 ng/mL, ont été signalés.

L'utilisation conforme aux directives des écrans solaires octinoxate (7,5 %) et avobenzone (2 %) procure une protection solaire limitée. En présence de rosacée, les écrans solaires sont des composantes importantes du traitement d'entretien quotidien de la peau (voir Posologie et administration).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p) est indiquée dans le traitement des lésions inflammatoires (papules et pustules), de l'érythème et de la télangiectasie associés à la rosacée.

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres nitroimidazoles, à l'octinoxate, à l'avobenzone ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant.

MISES EN GARDE

Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer à fond avec beaucoup d'eau. Si l'irritation persiste, consulter un médecin.

Utilisation durant la grossesse

On ne dispose d'aucune donnée pertinente sur la fertilité.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a abordé l'utilisation de ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzène à 2 % p/p) chez la femme enceinte. Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation fœtale. Les études toxicologiques menées chez des animaux à des doses plus élevées que celles administrées par voie orale chez l'humain (administration intraveineuse de métronidazole à raison de 15 ou 30 mg/kg/jour chez des lapins ou de 7 à 11 mg/kg/jour chez des cobayes, des rats et des souris) ont révélé des effets embryotoxiques ou tératogènes (voir TOXICOLOGIE). ROSASOL[®] ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Utilisation durant l'allaitement

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a abordé l'utilisation de ROSASOL[®] chez la femme qui allaite. Après administration orale, le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques. Même si les concentrations sanguines de métronidazole suivant l'application de ROSASOL[®] sont beaucoup plus basses qu'après une administration orale, on doit déterminer s'il y a lieu de mettre fin soit à l'allaitement, soit au traitement par ROSASOL[®].

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de ROSASOL[®] n'ont pas été établies chez les enfants.

PRÉCAUTIONS

L'absorption cutanée du métronidazole à la suite d'une application topique est minime, de sorte que les concentrations plasmatiques obtenues sont beaucoup plus faibles que celles qui suivent une administration par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, les réactions indésirables observées après l'administration orale ou intraveineuse du médicament n'ont pas été signalées après l'application de la crème ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzène à 2 % p/p).

Généralités

Bien que la rosacée soit une maladie chronique, on ne dispose d'aucune donnée relativement à l'usage prolongé de ROSASOL[®] dans le traitement de la rosacée. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, les patients ont été traités pendant 12 semaines (voir Posologie et administration).

L'application de ROSASOL[®] sur les régions affectées par la rosacée peut protéger les zones traitées contre le soleil pendant une période limitée seulement. Comme une exposition excessive au soleil aggrave la rosacée, il faut conseiller au patient d'éviter toute exposition solaire inutile ou prolongée et d'appliquer un écran solaire ayant un FPS d'au moins 15 sur toutes les parties de la peau qui seront exposées au soleil (voir Posologie et administration).

Le métronidazole est un nitroimidazole et il doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des signes ou des antécédents de dyscrasie sanguine.

Interactions médicamenteuses

Il est peu probable que des interactions surviennent entre le métronidazole et des médicaments à action générale étant donné que l'absorption du métronidazole à 1 % p/p est faible après une application cutanée. L'absorption percutanée du métronidazole suivant l'application d'une crème de métronidazole à 1 % p/p à raison de 0,5 à 1,0 g par jour, ce qui correspond à une dose de 5 à 10 mg de métronidazole, a produit une concentration sérique de métronidazole de 20 à 45 ng/mL. Par comparaison, une C_{max} sérique de 4 à 7 µg/mL a été obtenue après l'administration orale de 200 mg de métronidazole (voir Pharmacocinétique).

Anticoagulants

On a signalé que le métronidazole administré par voie orale potentialisait l'effet anticoagulant de la warfarine et des autres dérivés de la coumarine, ce qui a pour résultat de prolonger le temps de prothrombine. L'effet de ROSASOL[®] sur la prothrombine est inconnu. Toutefois, des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'une crème de métronidazole et de dérivés de la coumarine, notamment la warfarine.

Sensibilité cutanée

On n'a pas observé de dermatite de contact au cours des essais cliniques menés chez les patients traités avec ROSASOL[®] ni chez les patients qui recevaient l'excipient. Cependant, les médecins doivent être conscients du risque de réactions de sensibilité cutanée au métronidazole ou de sensibilité croisée avec d'autres préparations à base d'imidazole comme le clotrimazole et le tioconazole.

En cas de réaction cutanée évoquant une irritation locale, on doit aviser les patients de cesser le traitement et de ne reprendre celui-ci qu'après avoir consulté leur médecin.

Carcinogenèse et mutagenèse

On a signalé une augmentation des aberrations chromosomiques chez des patients souffrant de la maladie de Crohn traités par le métronidazole à raison de 200 à 1 200 mg/jour par voie orale pendant 1 à 24 mois. Cependant, aucune augmentation des aberrations chromosomiques n'a été observée au niveau des lymphocytes circulants chez des patients traités pendant 8 mois. Les études épidémiologiques ne révèlent aucun accroissement du risque cancérigène chez l'humain. L'importance des aberrations chromosomiques chez les personnes souffrant de la maladie de Crohn n'a pas été établie en ce qui concerne ROSASOL®.

Lors d'études toxicologiques menées chez des animaux, des tumeurs sont apparues après l'administration de métronidazole à des doses supratherapeutiques. Le potentiel mutagène du métronidazole a été démontré par le test d'Ames et sur des cellules ne provenant pas de mammifères. En outre, on a noté une augmentation reliée à la dose de la fréquence des micronoyaux chez des souris recevant du métronidazole par injection intrapéritonéale (voir Toxicologie). Même si on ne sait pas encore vraiment quelle importance ces résultats présentent pour les humains, la poursuite du traitement au-delà de sa durée habituelle devrait être évitée.

Photosensibilité et photocarcinogenèse

On a signalé que la fréquence des tumeurs cutanées causées par les rayons ultraviolets était significativement accrue chez des souris sans poils recevant du métronidazole par voie intrapéritonéale (voir Toxicologie). Même si on ne sait pas encore vraiment quelle importance ces résultats présentent pour les humains, l'exposition des régions traitées aux rayons ultraviolets ou à une lumière solaire intense devrait être évitée durant le traitement par le métronidazole.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

On a signalé un picotement (brûlure), un érythème ou un prurit légers ou modérés, rarement graves, au cours du traitement par la crème ROSASOL® (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzène à 2 % p/p). Ces sensations disparaissaient spontanément et étaient transitoires. Chez des patients qui utilisaient du métronidazole topique, on a signalé un larmoiement après application du produit près de la région oculaire, ainsi qu'une rougeur temporaire et une sécheresse légère.

Le tableau 1 présente une liste des effets indésirables apparentés qui ont été signalés durant les études cliniques contrôlées regroupant 60 patients traités par ROSASOL®. Tous ces effets indésirables se sont produits au point d'application. Aucun effet indésirable apparenté n'a été observé dans les autres systèmes/appareils de l'organisme.

Tableau 1 - Effets indésirables

| Effet indésirable | Gravité | Incidence (nombre de patients) | Mesure thérapeutique prise |
|-----------------------------|----------------|---|--|
| Tache brune sur une joue | Bénigne | 1 | Aucune |
| Brûlure/picotement | Bénigne | 8 | Aucune |
| | Modérée | 4 | Application en couche plus mince chez un patient |
| | Grave | 1 | Arrêt du traitement pendant 3 jours |
| Sécheresse | Bénigne | 1 | Aucune |
| | Modérée | 2 | Aucune |
| | Grave | 1 | Aucune |
| Œdème Érythème | Bénigne | 1 | Aucune |
| | Bénigne | 4 | Aucune |
| | Modérée | 2 | Application de glace chez un patient |
| Irritation Peau huileuse | Grave | 2 | Application en couche plus mince chez un patient |
| | Modérée | 1 | Retrait volontaire du patient |
| Croûte rose sur une joue | Bénigne | 1 | Aucune |
| | Modérée | 1 | Aucune |
| Prurit | Bénigne | 4 | Aucune |
| | Modérée | 1 | Aucune |
| Petits comédons | Bénigne | 1 | Aucune |

Pharmacovigilance

Troubles neurologiques : acroparesthésie.

Troubles gastro-intestinaux : nausée, goût métallique en bouche.

Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané : prurit et irritation cutanée locale, aggravation de la rosacée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

On a signalé des cas où des doses uniques de métronidazole allant jusqu'à 12 g avaient été administrées **par voie orale**. Les symptômes observés par la suite étaient notamment les suivants : vomissements, nausées, ataxie, légère désorientation.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique au surdosage par le métronidazole administré par voie orale. Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien. En cas de surdosage par le métronidazole administré sous forme topique, on peut retirer le médicament non absorbé en lavant la peau à l'eau tiède.

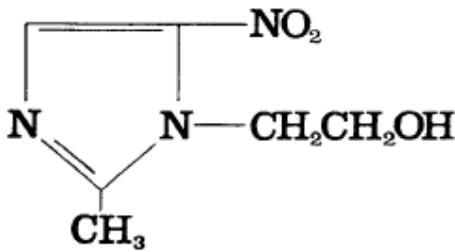
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

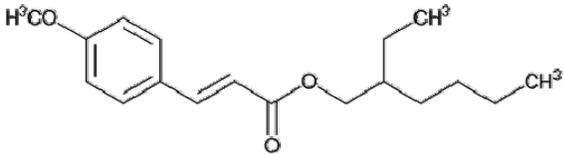
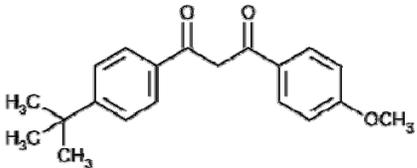
Les régions affectées par la rosacée doivent être lavées à l'aide d'un savon doux, bien rincées à l'eau tiède, puis asséchées en tapotant la peau avant l'application de ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p). Appliquer la crème en couche mince sur toutes les régions affectées 2 fois par jour, matin et soir. Masser légèrement pour qu'elle pénètre dans la peau. Éviter tout contact avec les yeux, les narines, la bouche ou d'autres muqueuses.

Des résultats thérapeutiques significatifs devraient apparaître dès le premier mois de traitement; des études cliniques contrôlées ont démontré une amélioration constante tout au long des 12 semaines de traitement. La posologie convenant à une administration prolongée n'a pas été établie.

L'application de ROSASOL[®] sur les régions affectées par la rosacée peut protéger les zones traitées contre le soleil pendant une période limitée seulement. Comme une aggravation de la rosacée est souvent observée après une exposition au soleil, il faut conseiller au patient d'éviter toute exposition solaire inutile ou prolongée et d'utiliser un écran solaire ayant un FPS d'au moins 15 sur toutes les parties de la peau qui seront exposées. On doit également recommander au patient de s'assurer, après avoir appliqué ROSASOL[®], que la peau soit sèche avant d'appliquer un écran solaire. Le patient doit appliquer l'écran solaire à nouveau selon les directives.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

| Substance pharmaceutique |
|---|
| Nom propre : |
| Métronidazole |
| Nom chimique : |
| 1H-imidazole-1-éthanol, 2-méthyl-5-nitro- |
| Formule moléculaire : |
| $C_6H_9O_3N_3$ |
| Masse moléculaire : |
| 171,16 g/mol |
| Formule développée : |
|  |
| Propriétés physicochimiques : |
| Poudre cristalline ou cristaux de couleur blanche à jaune pâle, inodores ou ayant une légère odeur et un goût amer et légèrement salin. La substance noircit quand elle est exposée à la lumière. Très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool (1 dans 100), légèrement soluble dans l'éther et le chloroforme (1 dans 1000). Le métronidazole a un point de fusion qui se situe entre 159 et 163 °C et un pH qui va de 5,5 à 7,5 (c = à 1 % dans l'eau). |

| Substances pharmaceutiques - Écrans solaires | |
|--|---|
| Nom propre : octinoxate | Nom propre : avobenzone |
| Nom chimique : 2-éthyl hexyl-P-méthoxycinnamate | Nom chimique : 1-(p-tert-butylphényl)-3-(p-méthoxyphényl)-1,3-propanedione |
| Formule moléculaire : C ₁₈ H ₂₆ O ₃ | Formule moléculaire : C ₂₀ H ₂₂ O ₃ |
| Masse moléculaire : 290,4 g/mol | Masse moléculaire : 310,39 g/mol |
| Formule développée :  | Formule développée :  |
| Propriétés physicochimiques : Liquide jaune pâle légèrement huileux et pratiquement inodore. | Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanc cassé à jaune. |

Composition

Chaque gramme de ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p) renferme 10 mg de métronidazole (métronidazole USP à 1 %) de même que 7,5 % d'octinoxate et 2 % d'avobenzone.

Autres ingrédients : cyclométhicone NF, adipate de diisopropyle, isosorbide de diméthyle, EDTA, cire émulsionnante, glycérine, Elefac I205, huile minérale légère, phénonip, triméthicone de phényle, polysorbate 60, acide stéarique purifié, eau purifiée, hydroxyde de sodium, monostéarate de sorbitan NF.

Stabilité et entreposage

Conserver ROSASOL[®] entre 15 et 30 °C.

Instructions particulières de manipulation

La manipulation et l'utilisation de ce produit ne sont l'objet d'aucune exigence particulière.

PRÉSENTATION

La crème ROSASOL[®] est offerte en tubes de 30 g.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p)

Raisons d'utiliser ce médicament et description de ses effets

ROSASOL[®] renferme du métronidazole, un médicament éprouvé pour son efficacité en usage topique dans le traitement de la rosacée. Le mécanisme exact par lequel le métronidazole réduit l'inflammation, les lésions, la rougeur et la dilatation des petits vaisseaux cutanés n'a pas été élucidé, mais il pourrait mettre en jeu des effets anti-inflammatoires.

ROSASOL[®] contient aussi de l'octinoxate et de l'avobenzone, deux écrans solaires qui procurent une protection limitée contre le soleil.

Les ingrédients médicinaux sont :

ROSASOL[®] renferme 1 % de métronidazole, de même que 7,5 % d'octinoxate et 2 % d'avobenzone, deux écrans solaires.

Les ingrédients non médicinaux sont :

ROSASOL[®] renferme également ces ingrédients : cyclométhicone NF, adipate de diisopropyle, isosorbide de diméthyle, EDTA, cire émulsionnante, glycérine, Elefac I205, huile minérale légère, phénonip, triméthicone de phényle, polysorbate 60, acide stéarique purifié, eau purifiée, hydroxyde de sodium, monostéarate de sorbitan NF.

Mode d'emploi

Votre médecin vous a prescrit ROSASOL[®] pour traiter votre rosacée. Il est important de lire et de bien suivre le mode d'emploi.

1. Nettoyer d'abord les régions affectées à l'aide d'un savon doux, puis rincer à l'eau tiède et assécher en tapotant la peau.
2. Appliquer une mince couche de ROSASOL[®] du bout des doigts sur les régions affectées par la rosacée, 2 fois par jour, matin et soir, ou selon les directives du médecin. Étendre doucement le médicament et le faire

- pénétrer dans la peau en massant légèrement; éviter soigneusement tout contact avec les yeux, la bouche, les narines ou d'autres muqueuses.
3. Bien se laver les mains après l'usage du médicament.
 4. ROSASOL[®] peut protéger les zones traitées contre le soleil pendant une période limitée seulement. Comme une aggravation de la rosacée est souvent observée après une exposition au soleil, éviter toute exposition solaire inutile ou prolongée et utiliser un écran solaire ayant un FPS d'au moins 15 sur toutes les parties de la peau qui seront exposées. Après avoir appliqué ROSASOL[®], s'assurer que la peau soit sèche avant d'appliquer un écran solaire. Appliquer l'écran solaire à nouveau selon les directives.
 5. L'usage de cosmétiques est généralement possible après l'application de métronidazole.

Mises en garde et précautions

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ROSASOL[®] si :

- vous présentez ou avez déjà présenté des troubles de coagulation du sang ou des anomalies sanguines.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- vous êtes allergique à ce médicament, à un de ses ingrédients ou à une des composantes du contenant.

Gardez votre médicament dans un endroit sûr et hors de la portée des enfants. ROSASOL[®] ne doit pas être utilisé chez les enfants, à moins que votre médecin ne le recommande. L'innocuité et l'efficacité de la crème de métronidazole n'ont pas été établies chez les enfants.

ROSASOL[®] est conçu pour un usage externe seulement. Veillez à ce que ROSASOL[®] n'entre jamais en contact avec les yeux, les narines, la bouche ou d'autres muqueuses. ROSASOL[®] n'est pas destiné à un usage ophtalmique. Évitez tout contact avec les yeux. Si un contact se produit, rincez abondamment avec de l'eau pendant au moins cinq minutes. Si un malaise persiste, consultez votre médecin.

Évitez de prolonger inutilement l'utilisation de ce médicament.

Diminuez ou cessez le traitement si une irritation cutanée survient ou s'aggrave; consultez votre médecin avant de recommencer à utiliser le produit.

Bien que cette préparation renferme des écrans solaires procurant une certaine protection contre le soleil, on doit éviter l'exposition inutile ou prolongée au soleil, aux lampes à rayons ultraviolets, au vent et au froid durant le traitement.

En plus d'aggraver la rosacée, le soleil peut causer des érythèmes solaires, un vieillissement prématuré de la peau et le cancer de la peau. L'évitement de l'exposition au soleil, le port de vêtements protecteurs et l'utilisation régulière

d'un écran solaire, au fil des ans, peuvent réduire le risque de survenue de ces effets nocifs.

Interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'interagir avec ROSASOL® comprennent les anticoagulants à base de coumarine, comme la warfarine.

Surdose

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

À retenir

ROSASOL® a été prescrit par votre médecin à votre intention. Ne permettez pas à d'autres personnes de l'utiliser.

MICROBIOLOGIE

Le métronidazole possède une activité bactéricide, amœbicide et trichomonacide. Bien que son mode d'action précis n'ait pas été totalement élucidé, on a émis l'hypothèse que le métronidazole pénètre dans la cellule cible par diffusion passive. Une fois à l'intérieur de la cellule, le groupe nitro de la molécule de métronidazole est réduit, ce qui entraîne la formation de métabolites cytotoxiques de courte durée. Ces métabolites interagiront ensuite avec l'ADN et éventuellement avec d'autres macromolécules des micro-organismes sensibles.

La réduction du métronidazole, qui est l'aspect crucial du mode d'action de cette molécule, est accomplie par le système redox. Ce système joue un rôle important dans le métabolisme des anaérobies, mais aucun rôle, sinon mineur, dans le cas des aérobies. Cela explique pourquoi, en général, le métronidazole agit contre la plupart des bactéries anaérobies strictes, tant à Gram positif qu'à Gram négatif, et contre bon nombre de protozoaires. Par contre, le métronidazole n'est pas actif contre la plupart des bactéries aérobies ou anaérobies facultatives ni contre les champignons et les virus.

Le métronidazole est inactif *in vitro* contre *Propionibacterium acnes*. Les CMI pour 50 % et 90 % des souches étaient supérieures à 128 µg/mL.

L'acarien *Demodex folliculorum*, auquel on attribuait un rôle dans l'étiologie de la rosacée (même si ce concept a reçu peu d'appui ces dernières années), n'est pas affecté par le métronidazole à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. Par conséquent, l'activité du métronidazole dans les cas de rosacée n'est pas attribuable à une action directe sur l'acarien.

PHARMACOLOGIE

Études chez l'humain

La crème ROSASOL® (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p) n'a fait l'objet d'aucune étude de pharmacodynamie et de pharmacocinétique.

Le métronidazole administré par voie orale a démontré des propriétés anti-inflammatoires spécifiques chez l'humain. Les biopsies histopathologiques ont révélé des signes manifestes de réduction de la réaction inflammatoire. La réponse au traitement allait de bonne à excellente chez 90 % des patients sous métronidazole, comparativement à 20 % des patients sous placebo.

Pharmacocinétique

L'absorption percutanée du métronidazole suivant l'application d'une crème de métronidazole à 1 % p/p à raison de 0,5 à 1,0 g par jour, ce qui correspond à une dose de 5 à 10 mg de métronidazole, a produit une concentration sérique de métronidazole de 20 à 45 ng/mL. Par comparaison, une C_{max} sérique de 4 à 7 µg/mL a été obtenue après l'administration orale de 200 mg de métronidazole.

Après administration par voie orale ou rectale, le métronidazole est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 20 minutes à 3 heures.

La demi-vie sérique du métronidazole était d'environ 7 heures après administration par voie orale ou intraveineuse.

Distribution : Le métronidazole présente un volume de distribution systémique d'environ 0,55 L/kg. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques ne dépasse pas 20 %. Il diffuse facilement dans les tissus, les organes et les liquides organiques (bile, matière purulente, etc.). Le métronidazole traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme : Après distribution systémique, de 30 à 60 % de la dose de métronidazole administrée est métabolisée dans le foie par oxydation de la chaîne latérale et formation d'un glucuronide. Le principal métabolite hydroxylé, le 1-(2-hydroxyéthyl)-2-hydroxyméthyl-5-nitroimidazole, est formé par oxydation. La demi-vie biologique est d'environ 8 heures.

Excrétion : Après distribution systémique, environ 60 à 80 % du métronidazole est excrété par voie urinaire, dont 20 % sous forme inchangée; 6 à 15 % est excrété par voie fécale.

ÉTUDES CLINIQUES

Cent vingt patients ont participé à une étude à répartition aléatoire et à double insu avec groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la crème ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p). Une crème placebo avec écrans solaires (octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 %) a été utilisée dans le groupe témoin de cette étude. Les patients chez qui on avait constaté une rosacée modérée ou grave ont été répartis au hasard dans les groupes de traitement et devaient appliquer la crème 2 fois par jour pendant 12 semaines.

Les résultats démontrent que, comparativement au placebo, ROSASOL[®] a procuré une réduction significativement plus importante du nombre des lésions inflammatoires et de la gravité de l'érythème et de la télangiectasie. L'évaluation globale des investigateurs et des patients démontre que le traitement par ROSASOL[®] a entraîné une amélioration significativement plus importante de la rosacée par rapport au placebo.

Aucun effet indésirable irréversible n'a été signalé au cours de cette étude. La majorité des effets indésirables liés au médicament à l'étude se sont produits au point d'application; il s'agissait essentiellement de picotement, d'érythème, de prurit et de sécheresse. On n'a relevé aucune différence entre le profil d'innocuité de ROSASOL[®] et celui du placebo.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La crème ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p) n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité aiguë.

Valeurs de la DL₅₀ (mg/kg) pour le métronidazole

| Voie d'administration | ESPÈCES | |
|------------------------------|----------------|-------------|
| | SOURIS | RATS |
| Intragastrique | 3 500-4 350 | 5 000 |
| Intraveineuse | 1 170-1 260 | 1 575 |
| Intrapéritonéale | 3 700 | 5 000 |

Toxicité subaiguë

Étude de tolérance orale

Rats :

On n'a observé aucune variation du poids corporel, de la numération globulaire ou des fonctions hépatique et rénale chez des rats qui ont reçu du métronidazole pendant 4 semaines à raison de 25 et 50 mg/kg/jour, comparativement aux animaux témoins. On a observé une réduction modérée de la croissance. Une réduction du poids des testicules et de la spermatogenèse a été notée chez les mâles qui ont reçu la plus forte dose de métronidazole. Les valeurs hématologiques étaient normales. Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé.

Singes :

On a administré du métronidazole par intubation gastrique à raison de 45, 100 et 225 mg/kg/jour à des mâles et à des femelles pendant 14 semaines. L'augmentation de poids n'a été affectée de façon défavorable à aucun niveau posologique. Les valeurs biochimiques et hématologiques se situaient en général dans les limites normales. Au sein du groupe qui a reçu la plus forte dose de métronidazole, les examens histologiques ont révélé des changements dans le foie qui se manifestaient généralement par une coloration cytoplasmique pâle et une certaine hypertrophie des cellules hépatiques.

Une autre étude, durant laquelle du métronidazole a été administré par gavage à raison de 75 et 150 mg/kg/jour 6 jours par semaine pendant 52 semaines, a révélé des effets sur le foie qui étaient liés au médicament. Les changements notés incluaient des variations de la dimension des hépatocytes ainsi que la présence de noyaux hépatiques hypertrophiés et d'hépatocytes multinucléés. Les autres résultats d'analyses de laboratoire se situaient dans les limites normales.

Ces études démontrent que les effets toxiques du métronidazole chez le singe semblent limités à des changements microscopiques dans le foie, sans changement associé dans les concentrations enzymatiques sériques.

Chiens :

Du métronidazole a été administré par voie orale à des chiens, à raison de 75, 110, 150 et 225 mg/kg/jour. Dans les groupes qui recevaient les doses de 150 et 225 mg/kg/jour, on a observé des effets très nets sur le système nerveux central, notamment l'ataxie, la rigidité musculaire et des tremblements suivis de prostration grave. Ces symptômes cessaient à l'arrêt du traitement; la période de rétablissement était d'environ 1 semaine.

Une deuxième étude, axée sur l'examen histopathologique des cerveaux des chiens qui avaient reçu 225 mg/kg/jour, n'a révélé aucun changement morphologique pouvant expliquer les symptômes observés.

Toxicité orale à long terme

Souris :

La toxicité à long terme du métronidazole a été évaluée durant une étude de 78 semaines sur la souche CD-1 de souris suisses ICR et durant une étude de 92 semaines sur la souche CF-1. Les deux études portaient sur des groupes de traitement formés de 40 mâles et de 40 femelles, et le médicament était administré par voie orale à raison de 75, 150 et 600 mg/kg/jour. Dans les deux études, le traitement a commencé lorsque les souris étaient âgées de 28 jours environ et a continué jusqu'à la fin de l'étude.

La survie n'a été affectée de façon défavorable à aucun niveau posologique au cours de ces deux études. Dans l'étude de 78 semaines, on a noté une baisse significative du taux d'augmentation du poids corporel chez les deux sexes à tous les niveaux posologiques, tandis que dans l'étude de 92 semaines aucune différence significative n'a été observée au regard de ce taux entre les animaux traités et les témoins.

L'examen histologique a révélé une modification de l'activité testiculaire, classée comme une hypospermatogenèse, chez les souris de la souche CD-1, particulièrement dans le groupe qui a reçu la plus forte dose de métronidazole. On n'a signalé aucune modification de l'activité testiculaire chez les souris de la souche CF-1.

Rats :

Le métronidazole a été administré par voie orale à des rats pendant 80 semaines à raison de 75, 150, 300 et 600 mg/kg/jour. Le taux d'augmentation du poids corporel a été généralement réduit. Dans le groupe qui recevait 300 mg/kg/jour, on a noté une dystrophie testiculaire qui n'a pas été inversée durant la période de rétablissement de 28 semaines. La dose de 600 mg/kg/jour administrée pendant 13 semaines a été associée à de nombreux cas de dystrophie testiculaire et d'atrophie de la prostate ainsi qu'à une baisse notable du taux d'augmentation du poids corporel. Le traitement n'a eu aucun effet défavorable sur le taux de survie.

Étude de la tolérance intraveineuse

Rats :

Du métronidazole a été administré à des rats par injection dans la veine jugulaire à raison de 60, 150 et 300 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Le poids et le gain de poids corporels des animaux traités étaient comparables à ceux des témoins. Aucun changement significatif touchant la pression sanguine ou les paramètres hématologiques et biochimiques n'a été observé. Les constatations *post mortem* étaient aussi sans particularité.

Irritation oculaire primaire

Le degré d'irritation oculaire résultant d'une seule instillation de crème ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p) a été évalué chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. La crème ROSASOL[®] (métronidazole à 1 %, octinoxate à 7,5 % et avobenzone à 2 % p/p – « crème A ») administrée à raison d'environ 0,1 mL dans les yeux des lapins (groupe 2; *n* = 3) a provoqué une irritation oculaire négligeable, objectivée par la méthode de Draize 1, 4, 24, 48 et 72 heures après l'administration. De même, le véhicule témoin (véhicule de la crème ROSASOL[®] avec écrans solaires – « crème B ») administré à raison d'environ 0,1 mL dans les yeux des lapins (groupe 1; *n* = 3) a provoqué une irritation oculaire négligeable, objectivée par la même méthode aux mêmes intervalles. Dans tous les cas, aucun signe indésirable n'a été observé, le poids corporel est demeuré normal et l'évaluation de l'intégrité de la cornée au moyen d'un test à la fluorescéine n'a révélé aucune lésion.

Irritation dermique primaire

On n'a observé aucun signe d'irritation dermique primaire chez des lapins 24 heures après une seule application de crème de métronidazole sur une zone de peau abrasée et sur une zone de peau intacte, maintenues sous pansement occlusif.

Tératologie

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer le potentiel tératogène de la crème ROSASOL[®]. Cependant, le potentiel embryotoxique et tératogène du métronidazole a été évalué chez le rat, le lapin et la souris. Dans la plupart des études, on a établi le taux de conception, l'importance des portées, le taux de résorption, la répartition par sexe des foetus ainsi que la taille des foetus, en plus d'effectuer un examen des tissus mous et squelettiques.

Lapins :

Chez les lapins, le métronidazole a été administré par intubation buccale ou gastrique à raison de 30 à 200 mg/kg/jour sur des périodes variant de 3 à 13 jours durant la gestation. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé.

Le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des lapins à raison de 15 ou 30 mg/kg/jour à partir des jours 6 à 18 de la gestation inclusivement. Les écarts entre le nombre de corps jaunes et le nombre de sites d'implantation donnent à penser que le métronidazole peut avoir causé une augmentation de 10 à 15 % des pertes au cours de la période de préimplantation.

Souris :

Dans une étude menée chez des souris, on a traité deux groupes de souris du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le métronidazole était administré par intubation gastrique à raison de 10 et 20 mg/kg/jour. Le métronidazole n'a produit aucun effet tératogène aux doses utilisées.

Rats :

Dans 5 études effectuées chez des rats, le métronidazole a été administré par ajout dans la nourriture des animaux à une concentration de 0,13 % pendant 18 jours de gestation ou par intubation gastrique à raison de 50 à 200 mg/kg/jour sur des périodes allant de 10 jours (milieu de gestation) à 40 jours (avant et durant la gestation). Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament n'a été observé dans le cadre de ces études.

Rongeurs :

Dans une étude menée chez des rats, des souris et des cobayes, les rats ont reçu une dose de métronidazole de 10 mg/kg/jour sur une période indéterminée durant la gestation, les souris, une dose de 10 à 11 mg/kg/jour durant 10 jours et les cobayes, une dose de 7 à 9 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours. On a signalé des effets embryotoxiques et tératogènes ainsi qu'une augmentation de l'incidence des naissances prématurées, des malformations congénitales et de la mortalité chez les trois espèces.

Mutagenicité

Le test d'Ames indique que le métronidazole est mutagène. La mutagenicité du métronidazole et d'un métabolite a été démontrée sur des cellules ne provenant pas de mammifères.

En outre, on a noté une augmentation reliée à la dose de la fréquence des micronoyaux chez des souris ayant reçu du métronidazole par injection intrapéritonéale.

Cancérogénicité

Souris :

Dans une étude, de la nourriture granulée additionnée de métronidazole à une concentration variant de 0,5 à 0,06 % a été donnée à des souris suisses mâles et femelles à partir de l'âge de 6 à 8 semaines jusqu'à la mort. On n'a noté aucun effet indésirable sur l'apparence physique, le comportement ou le poids corporel. Il y a eu une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les souris mâles et femelles et des lymphomes chez les souris femelles.

Les tumeurs malignes du foie ont été plus fréquentes chez les souris mâles qui ont reçu une dose d'environ 1 500 mg/m², soit près de 3 fois la dose orale recommandée.

Rats :

Dans une étude de 80 semaines où les doses étaient de 75, 150, 300 et 600 mg/kg, il y a eu une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes, mais seulement chez les rates du groupe recevant la dose de 300 mg/kg.

Cependant, une autre étude menée chez des rates Sprague-Dawley n'a révélé aucune différence significative entre les témoins et les rates qui ont reçu de la nourriture additionnée de métronidazole à une concentration de 0,135 % pendant 66 semaines.

Dans une autre étude, 3 groupes de rats mâles et femelles Sas:MRC (WI)BR non consanguins ont reçu de la nourriture additionnée de métronidazole à des concentrations de 0,6 %, 0,3 % et 0,06 % pendant la durée de leur vie. En plus d'une augmentation notable des tumeurs mammaires (76,6 %) comparativement aux témoins, on a noté une incidence significative (23 %) des tumeurs hépatiques chez les rates qui recevaient la plus forte dose. En outre, les taux de tumeur à cellules de Leydig du testicule et d'adénome hypophysaire étaient statistiquement significatifs chez les mâles qui recevaient la plus forte dose.

Hamsters :

Dans deux études distinctes menées chez des hamsters qui ont reçu du métronidazole, ajouté dans leur nourriture à une concentration de 0,3 ou 0,15 %, ou administré à raison de 30 ou 80 mg/kg/jour de la 7^e ou 8^e semaine de leur vie jusqu'à la mort, on n'a noté aucune augmentation significative de la formation de tumeurs.

Photocancérogénicité

Une étude montre que la fréquence des tumeurs cutanées causées par les rayons ultraviolets était significativement augmentée chez des souris sans poils ayant reçu du métronidazole par voie intrapéritonéale (15 µg/g de poids corporel et par jour pendant 28 semaines).

BIBLIOGRAPHIE

Gamborg Nielsen P. Metronidazole treatment in rosacea. Int J Derm 1988;27:1-5.

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 Pharmac 1979;8:337-341.

Roe FJC. Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic potential. Surgery 1983;93(1) 2^e partie:158-164.

Schmadel LK, McEvoy GK. Topical metronidazole: A new therapy for rosacea. Clinical Pharmacy 1990;9:94-101.

Tanga MR, Antani JA, Kabade MS. Clinical evaluation of metronidazole as an anti-inflammatory agent. Int Surgery 1975;60:75-76.