

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-METRONIDAZOLE**

**Capsules de métronidazole**

**500 mg**

**Norme Apotex**

**Antibactérien–Antiprotozoaire**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION:  
09 avril 2018**

**Numéro de contrôle: 209809**

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr **APO-METRONIDAZOLE**

Capsules de métronidazole  
500 mg

Norme Apotex

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antibactérien – Antiprotozoaire

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

APO-METRONIDAZOLE (métronidazole) exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies, est doté d'une activité trichomonacide et agit également contre *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*. On n'a pas encore réussi à déterminer de façon précise le mécanisme de son action. 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, entraînant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

#### **Biodisponibilité comparative**

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

Résumé des études de biodisponibilité comparative APO-METRONIDAZOLE (dose : 1 x 500 mg) – Données d'observation – Sujets à jeun Basées sur le métronidazole				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	APO-METRONIDAZOLE	FLAGYL <sup>MD</sup> †		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	120 859 121 913 (14)	121 439 122 428 (13)	99,5	97,5 – 101,6
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	123 300 124 503 (15)	123 863 125 005 (14)	99,5	97,5 – 101,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10 950 11 148 (22)	11 187 11 403 (22)	97,9	93,2 – 102,8
T <sub>max</sub> * (h)	1,27 (56)	1,41 (64)		
T <sub>1/2</sub> * (h)	8,37 (13)	8,27 (15)		
* Moyennes arithmétiques (CV en %). ** D'après l'estimation des moindres carrés. † FLAGYL <sup>MD</sup> de Rhône-Poulenc Rorer, acheté au Canada.				

## **INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES**

### **PROTOZOSES**

- Infections à *Trichomonas* chez l'homme et chez la femme
- Amibiase hépatique ou intestinale
- Giardiase

### **VAGINOSE BACTÉRIENNE**

Dans l'édition de 1988 des *Lignes directrices canadiennes pour le traitement des maladies transmises sexuellement chez les nouveau-nés, les enfants, les adolescents et les adultes*, on recommande l'emploi du métronidazole pour le traitement de la vaginose bactérienne.

## **INFECTIONS BACTÉRIENNES**

### Traitement :

L'emploi du métronidazole est indiqué pour le traitement des infections anaérobies 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*. Le métronidazole est habituellement administré par voie intraveineuse en première intention dans les cas d'infections anaérobies plus graves. Cette mesure thérapeutique initiale pourra être suivie d'un traitement par voie orale reposant sur les capsules Apo-Metronidazole si le médecin le juge nécessaire.

Il y a lieu de faire une culture et un antibiogramme afin d'identifier les organismes responsables et de déterminer leur sensibilité au métronidazole. En se basant sur le tableau clinique et sur les constats bactériologiques prévus, on peut commencer le traitement en attendant le résultat des tests. Ces résultats pourraient toutefois entraîner la modification du traitement.

En présence d'une infection mixte à la fois aérobie et anaérobie, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être prise en considération (voir la section **MISES EN GARDE**).

Apo-Metronidazole a également été employé dans le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales ou pulmonaires (parfois accompagnées d'abcès) dues à des bactéries anaérobies.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité du APO-METRONIDAZOLE et d'autres médicaments antibactériens, APO-

METRONIDAZOLE doit être utilisé uniquement pour traiter les infections qui sont prouvées ou fortement soupçonnées d'être causées par des bactéries sensibles. Lorsque des informations sur la culture et la sensibilité sont disponibles, elles devraient être prises en compte dans le choix ou la modification de la thérapie antibactérienne. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les modèles de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

### **CONTRE-INDICATIONS**

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

APO-METRONIDAZOLE ne doit pas être administré aux malades présentant des troubles neurologiques actifs, des antécédents de dyscrasie, d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme.

### **MISES EN GARDE**

#### **Considérations générales**

**On a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat (voir la section PRÉCAUTIONS). Il faut éviter d'employer inutilement ce médicament. Son emploi doit être réservé au traitement des affections décrites dans la section INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES.**

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

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

### **Neurologique**

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

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

Compte tenu du risque d'aggravation des symptômes neurologiques, on doit prescrire APO-METRONIDAZOLE avec prudence aux patients qui présentent des affections évolutives ou chroniques graves touchant les systèmes nerveux central et périphérique.

On doit recommander aux patients de ne pas prendre de boissons alcoolisées ni de médicaments qui contiennent de l'alcool pendant leur traitement par APO-METRONIDAZOLE et durant au moins 1 journée après la fin de ce dernier, car l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer une réaction rappelant la réponse au disulfirame (effet antabuse).

### **Hépatique**

APO-METRONIDAZOLE doit être utilisé avec la plus grande prudence chez des patients ayant des antécédents d'activité accrue des enzymes hépatiques ou de dommage hépatique associé à l'administration antérieure de métronidazole (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas graves d'hépatotoxicité ou d'insuffisance hépatique aiguë, ayant parfois mené au décès, survenus très rapidement après le début du traitement, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à usage systémique chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Dans cette population, il convient donc d'utiliser APO-METRONIDAZOLE seulement après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages et uniquement s'il n'existe aucun autre choix de traitement. Il est impératif de procéder à des bilans hépatiques immédiatement avant le début du traitement, pendant et après le traitement, tant que la fonction hépatique ne se situe pas à l'intérieur des limites de la normale ou que les valeurs de départ ne sont pas atteintes. Si les valeurs du bilan hépatique augmentent de façon marquée pendant le traitement, il faut interrompre l'administration du médicament. Il faut aviser les patients atteints du syndrome de Cockayne de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme de lésions hépatiques possibles et de cesser de prendre APO-METRONIDAZOLE. **Susceptibilité /**

### **Résistance**

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de APO-METRONIDAZOLE en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée ne favorise probablement pas le patient et peut entraîner le développement de bactéries résistantes aux médicaments

## **PRÉCAUTIONS**

### **Considérations générales**

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

On a rapporté un cas isolé de détérioration neurologique profonde, mais réversible, après une

seule dose orale d'APO-METRONIDAZOLE (métronidazole); on recommande donc qu'un sujet qui prend APO-METRONIDAZOLE pour la première fois ne soit pas laissé seul pendant une période de 2 heures. L'apparition des signes neurologiques anormaux commande d'interrompre immédiatement le traitement par Apo-Metronidazole et, dans les cas graves, de prodiguer sans délai les soins médicaux nécessaires. On peut administrer du charbon activé pour aider à éliminer le médicament non absorbé si pas plus de 2 ou 3 heures ne se sont écoulées depuis l'ingestion du médicament.

Lorsqu'un motif impérieux commande l'administration d'APO-METRONIDAZOLE pendant une période plus longue que celle qui est habituellement recommandée, on doit surveiller l'apparition d'effets indésirables tels qu'une neuropathie périphérique ou centrale (p. ex., paresthésie, ataxie, étourdissements, crises convulsives).

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

Les sujets souffrant d'infection hépatique grave (notamment d'une encéphalopathie hépatique) ne métabolisent que lentement le métronidazole et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces sujets, il faut administrer des doses d'Apo-Metronidazole plus faibles que celles qui sont habituellement recommandées, et user de prudence.

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

L'administration de produits contenant des ions sodium risque d'entraîner une rétention sodique.

On doit donc administrer avec précaution le métronidazole en préparation injectable aux patients qui reçoivent des corticostéroïdes en même temps ou aux patients qui ont une prédisposition à l'œdème.

On doit aviser les patients qu'Apo-Metronidazole peut donner une coloration foncée à l'urine. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Réactions hématologiques**

On a observé de l'éosinophilie et de la leucopénie transitoires pendant le traitement par Apo-Metronidazole. Il est recommandé de procéder à des épreuves hématologiques, particulièrement à 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.

### **Carcinogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité**

**L'activité carcinogène du métronidazole a été démontrée chez la souris et le rat.** Par contre, une telle activité n'a pas été observée à la suite d'études semblables réalisées chez le hamster. Par ailleurs, le métronidazole a exercé des effets mutagènes lors de tests réalisés sur des bactéries *in vitro*. Les études menées sur des cellules mammaliennes *in vitro* et d'autres réalisées *in vivo* sur des cellules provenant de rongeurs n'ont pas permis de rassembler des preuves suffisantes pour établir la mutagénicité du médicament.

La tumorigenèse pulmonaire est l'un des plus importants effets du métronidazole chez la souris. Cet effet a été observé dans le cadre des 6 études réalisées chez cette espèce, y compris une étude où les animaux ont été traités au moyen d'un schéma posologique intermittent (toutes les 4 semaines seulement). Chez les sujets exposés à de très fortes doses (environ 1500 mg/m<sup>2</sup>,

soit environ 3 fois la dose recommandée le plus souvent chez l'humain dans le cas d'un adulte pesant 50 kg), on a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs hépatiques malignes chez les mâles. De plus, les résultats publiés de l'une des études réalisées chez la souris font état d'une augmentation de la fréquence des lymphomes malins et des néoplasmes pulmonaires associés à l'administration par voie orale du médicament pendant toute la vie du sujet. Les différences observées au chapitre de la fréquence de ces effets sont significatives sur le plan statistique.

Plusieurs études dans le cadre desquelles le métronidazole a été administré par voie orale de façon prolongée ont été réalisées chez le rat. Dans le cadre de ces études, on a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence de divers néoplasmes, particulièrement de tumeurs mammaires et hépatiques, chez les rates qui avaient reçu du métronidazole comparativement aux animaux correspondants des groupes témoins. Deux études de tumorigenèse réalisées pendant toute la durée de vie de hamsters ont donné des résultats négatifs.

Comme on a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat, on doit soupeser soigneusement les bienfaits éventuels compte tenu des risques pour le patient avant d'administrer Apo-Metronidazole pendant une période plus longue que celle qui est habituellement requise (voir la section **MISES EN GARDE**).

Des études sur la fertilité effectuées chez des souris recevant des doses de Apo-metronidazole pouvant aller jusqu'à 6 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain (en mg/m<sup>2</sup>) n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité.

### **Grossesse**

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe rapidement dans la circulation du fœtus. Bien que des femmes enceintes aient déjà été soumises à Apo-Metronidazole sans complication apparente, on ignore quels sont les effets de ce médicament sur l'organogenèse humaine. Il est donc préférable de ne pas administrer Apo-Metronidazole aux femmes enceintes et de s'abstenir de l'employer pendant le premier trimestre de la grossesse. Si dans des cas d'infections anaérobies graves chez des femmes enceintes on croit nécessaire d'administrer Apo-Metronidazole, on ne devra le faire que si l'on juge que les bénéfices thérapeutiques qui en résulteront l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

### **Allaitement**

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

### **Pédiatrie**

L'expérience clinique chez les enfants est très limitée. Il est donc particulièrement important de surveiller de près ceux qui seraient soumis au produit.

### **Interactions avec les examens de laboratoire**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Alcool** : Les sujets soumis à Apo-Metronidazole doivent être prévenus qu'ils doivent s'abstenir de

prendre des boissons alcoolisées et des médicaments qui contiennent de l'alcool pendant le traitement et pendant au moins 1 journée après la fin de ce dernier, car l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer une réaction rappelant la réponse au disulfirame (effet antabuse) et pouvant se manifester par des bouffées vasomotrices, des vomissements et de la tachycardie. Cette réaction semble être causée par l'inhibition de l'oxydation de l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool.

**Busulfan** : Le métronidazole peut hausser les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui risque d'entraîner une grave toxicité par ce dernier médicament.

**Cyclosporine** : Le métronidazole peut entraîner une augmentation des taux sériques de cyclosporine. On doit surveiller de près les taux sériques de cyclosporine et la créatininémie chez les patients qui doivent recevoir de la cyclosporine et du métronidazole de façon concomitante.

**Disulfiram** : L'administration concomitante de disulfiram et d'Apo-Metronidazole a été associée à des psychoses aiguës et à de la confusion chez certains patients. Pour cette raison, ces 2 produits ne doivent pas être associés.

**5-Fluorouracile** : On signale que l'emploi d'Apo-Metronidazole réduit la clairance du 5-fluorouracile, ce qui accroît la toxicité de ce dernier.

**Lithium** : L'association du lithium et d'Apo-Metronidazole peut entraîner une intoxication au lithium en raison de la diminution du taux de clairance rénale du lithium. Des dommages rénaux irréversibles risquent de survenir. Ainsi, si l'on prévoit d'administrer Apo-Metronidazole aux 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. Sinon, des contrôles fréquents des taux de lithium, de créatinine et d'électrolytes, ainsi que de l'osmolalité urinaire, doivent être effectués.

**Traitement avec un anticoagulant oral (type Warfarine) :** Il semble par ailleurs que le métronidazole potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine et une élévation du risque d'hémorragie attribuable à une diminution du catabolisme hépatique. Il faut garder la possibilité de ce type d'interaction médicamenteuse à l'esprit quand on prescrit Apo-Metronidazole à des sujets soumis à ce traitement anticoagulant. Au cours de l'administration simultanée de ces 2 produits, on doit donc assurer une surveillance plus étroite du temps de prothrombine et ajuster la posologie de l'anticoagulant.

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

Le métronidazole semble se métaboliser plus rapidement lorsqu'il est administré en concomitance avec le phénobarbital ou la phénytoïne.

**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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : Éosinophilie transitoire, neutropénie; on a fait état de très rares cas d'agranulocytose et de thrombocytopénie.

**Troubles cardiovasculaires** : Palpitations et douleurs thoraciques.

**Troubles oculaires** : Troubles visuels transitoires, notamment diplopie, myopie, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, altération de la vision des couleurs. Des cas de neuropathie/névrite optiques ont été rapportés.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe** :

- Déficience auditive/perte de l'ouïe (y compris hypoacousie, surdité, surdité neurosensorielle)
- Acouphène

**Troubles gastro-intestinaux** : Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, dyspepsie, constipation, langue saburrale, décoloration de la langue/langue fourrée (p. ex., due à une prolifération fongique), sécheresse de la bouche, dysgueusie, notamment la perception d'un goût métallique, et inflammation de la muqueuse buccale. De rares cas réversibles de pancréatite ont également été signalés.

**Troubles généraux et touchant le point d'administration** : Thrombophlébite après administration i.v., fièvre.

**Troubles hépatobiliaires** : On a signalé une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline), une hépatite cholestatique ou mixte et des dommages hépatocellulaires, parfois accompagnés de jaunisse.

Des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une greffe de foie ont été signalés chez les patients traités avec le métronidazole associé à d'autres médicaments antibiotiques.

Des cas graves d'hépatotoxicité ou d'insuffisance hépatique aiguë, ayant parfois mené au décès, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole chez des patients atteints du

syndrome de Cockayne.

**Troubles du système immunitaire** : Œdème angioneurotique, choc anaphylactique.

**Infections et infestations** : On a rapporté de rares cas de colite pseudomembraneuse.

**Troubles métaboliques et alimentaires** : Quelques investigateurs ont rapporté un effet antithyroïdien, mais 3 études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet. Des cas d'anorexie ont été signalés.

**Troubles neurologiques** : Crises convulsives, neuropathie périphérique sensorielle, ataxie transitoire, étourdissements, somnolence, insomnie, céphalées, méningite aseptique.

De très rares cas d'encéphalopathie (p. ex., de la confusion) et de syndrome cérébelleux subaigu (notamment caractérisé par de l'ataxie, une dysarthrie, une démarche anormale, un nystagmus et des tremblements) ont été signalés. Ces manifestations peuvent cependant céder à l'arrêt du traitement.

On a rapporté des neuropathies périphériques chez quelques sujets soumis à des doses orales modérément élevées ou très élevées de métronidazole pendant une période prolongée. Il semble 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.

On a rapporté un cas de profonde détérioration neurologique moins de 2 heures après l'administration d'Apo-Metronidazole. Cet incident n'est pas relié directement à l'importance de la dose.

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

Une coloration foncée de l'urine a été rapportée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique (voir la section **PRÉCAUTIONS**). Un abaissement réversible des concentrations lipidiques plasmatiques a aussi été observé.

**Troubles psychiatriques** : Troubles psychotiques, y compris confusion, hallucinations, humeur dépressive.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires** : Un seul cas de gynécomastie a été rapporté; le problème s'est résolu de lui-même à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

**Affections cutanées et sous-cutanées** : Réactions d'hypersensibilité comprenant des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, un prurit et de très rares cas d'éruption pustuleuse, et une éruption médicamenteuse fixe. On a signalé des cas du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NÉT). Plusieurs de ces rapports de cas ont révélé l'usage de médicaments concomitants communément associés avec le SJS ou la NÉT.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### **Symptômes**

On fait état de tentatives de suicide et de surdosages accidentels comportant la prise orale de doses de métronidazole atteignant 12 g. Les symptômes se sont limités aux

vomissements, à de l'ataxie et à une légère désorientation. Des réactions neurotoxiques, notamment convulsions et neuropathie périphérique, ont été signalées après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré 1 jour sur 2 à raison de 6 à 10,4 g.

### **Traitement**

Il n'existe pas d'antidote spécifique. On peut administrer du charbon activé pour contribuer au retrait du médicament qui n'a pas été absorbé. On recommande d'appliquer des mesures de soutien générales.

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **TRAITEMENT DE LA TRICHOMONASE**

Remarque : Le comprimé de métronidazole 250 mg n'est pas commercialisé par Apotex Inc.

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

Administration orale :

Traitement à dose unique

Chez les femmes et chez les hommes, 2 g administrés en 1 seule dose après un repas.

#### Traitement standard de 10 jours

Femmes : 1 comprimé dosé à 250 mg, 2 fois par jour, matin et soir, pendant 10 jours consécutifs.

Hommes : 1 comprimé dosé à 250 mg, 2 fois par jour, pendant 10 jours consécutifs.

Tant chez les hommes que chez les femmes, il peut parfois être nécessaire d'administrer un second traitement de 10 jours, de 4 à 6 semaines après le premier.

### **TRAITEMENT DE L'AMIBIASE**

#### Adultes :

Amibiase intestinale : 3 comprimés dosés à 250 mg, 3 fois par jour, pendant 5 à 7 jours.

Abcès amibien du foie : 2 ou 3 comprimés dosés à 250 mg, 3 fois par jour, pendant 5 à 7 jours.

Pédiatrie : Administrer de 35 à 50 mg/kg par jour, en 3 prises fractionnées, pendant 5 à 7 jours.

### **TRAITEMENT DE LA GIARDIASE**

#### Adultes :

1 comprimé dosé à 250 mg, 2 fois par jour, pendant 5 à 7 jours.

#### Pédiatrie :

Administrer de 25 à 35 mg/kg par jour, en 2 prises fractionnées, pendant 5 à 7 jours.

Note : L'efficacité des doses recommandées dans le traitement de l'amibiase et de la giardiose a été prouvée. Cependant, la dose optimale, la durée du traitement et le risque de récurrence n'ont pas encore été complètement établis.

## **TRAITEMENT DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE**

### Adultes :

500 mg par voie orale, 2 fois par jour, durant 7 jours.

Le traitement concomitant du partenaire sexuel n'est habituellement pas indiqué.

## **TRAITEMENT DES INFECTIONS ANAÉROBIES**

### Adultes :

#### Traitement

Le métronidazole est habituellement administré par voie intraveineuse en première intention dans les cas d'infections anaérobies plus graves. Cette mesure thérapeutique initiale pourra être suivie d'un traitement par voie orale reposant sur les capsules Apo-Metronidazole si le médecin le juge nécessaire.

La durée du traitement dépendra de l'évaluation clinique et bactériologique. Pour la plupart des malades, 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 à craindre, un traitement plus long peut s'avérer nécessaire.

#### Administration orale

500 mg, toutes les 8 heures.

#### Affection hépatique grave

Les sujets souffrant d'une affection hépatique grave ne métabolisent que lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces sujets, il faut administrer des doses d'Apo-Metronidazole plus faibles que celles qui sont habituellement recommandées, et user de prudence. Toutefois, en raison du manque de données pharmacocinétiques, il est impossible de recommander des doses spécifiques pour ces patients. Ainsi, une surveillance étroite des concentrations

sanguines de métronidazole et de l'apparition de signes de toxicité est recommandée (voir les sections **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

#### Affection rénale grave et anurie

La demi-vie d'élimination du métronidazole chez les patients anuriques ne subit pas de modification significative. Cependant, la demi-vie d'élimination de ses métabolites augmente de façon significative (de 3 à 13 fois). En conséquence, même si le métronidazole ne s'accumule pas chez ces patients, ses métabolites le font. Le potentiel toxique de ces métabolites est inconnu.

#### Hémodialyse

On n'a pas besoin de réduire expressément la dose d'Apo-Metronidazole étant donné que l'on peut enlever rapidement par hémodialyse les métabolites qui se sont accumulés.

#### Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale ne semble pas entraîner de réduction des concentrations sériques des métabolites du métronidazole.

Chez les patients qui présentent une altération grave de la fonction rénale, mais qui ne sont pas sous hémodialyse, on doit exercer une surveillance étroite de l'apparition de signes de toxicité.

#### Pédiatrie :

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

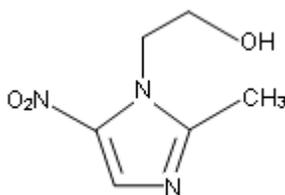
## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Nom propre : Métronidazole

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

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_6H_9O_3N_3$

Masse moléculaire : 171,15 g/mol

Description : Poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle.

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

pKa : 2,6

pH : 5,8

Point de fusion : 159 °C à 163 °C

### COMPOSITION

Capsules : En plus de l'ingrédient actif (métronidazole), chaque capsule APO-METRONIDAZOLE

(capsules de métronidazole) à 500 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide

stéarique, croscarmellose sodique et silice colloïdale. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, jaune D&C n° 10, rouge D&C n° 33, vert FD&C n° 3 et talc (agent antistatique). L'encre comestible utilisée pour imprimer les inscriptions sur l'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 2, gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol et rouge FD&C n° 40

### **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE**

APO-METRONIDAZOLE (capsules de métronidazole) doit être conservé à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

### **PRÉSENTATION**

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

### **MICROBIOLOGIE**

#### **BACTÉRIOLOGIE**

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

Lors d'une étude, on a déterminé les concentrations minimales inhibitrices du métronidazole sur 730 souches de bactéries anaérobies isolées à partir de spécimens cliniques. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau qui suit.

**Tableau 1 – ACTIVITÉ\* DU MÉTRONIDAZOLE CONTRE LES BACTÉRIES ANAÉROBIES**

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

\* Déterminée au moyen d'une méthode de dilution en gélose décrite dans le *Wadsworth Anaerobic*

*Bacteriology Manual*, 2<sup>e</sup> édition, Université de Californie, Los Angeles, Extension Division, 1975.

À de rares exceptions près, les coques et les bacilles gram-négatifs 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-positifs non sporulés.

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

Des augmentations de  $10^3$  de l'inoculum de *Bacteroides fragilis* ont augmenté de 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.

#### Test de sensibilité :

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

## **PARASITOLOGIE**

#### Activité trichomonacide :

*In vitro*, cette activité a été évaluée en utilisant des concentrations décroissantes de métronidazole ajoutées à une série de cultures de *Trichomonas vaginalis* conservées à 37 °C. Une dilution de 1:400 000 de métronidazole détruit jusqu'à 99 % des *Trichomonas* en 24 heures.

*In vivo*, on a injecté 0,5 mL d'une culture de 48 heures de *Trichomonas vaginalis* sous la peau du dos de 2 groupes de souris : un groupe témoin et un groupe qui a reçu du métronidazole par voie

orale, à la dose quotidienne de 12,5 mg/kg de poids corporel. Au bout de 7 jours, les souris non traitées présentaient des lésions étendues semblables à des abcès et gorgées de *Trichomonas*, tandis que chez les souris traitées, le tissu sous-cutané était resté normal et ne présentait aucun *Trichomonas*.

#### Activité amibicide :

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

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

On a provoqué une infestation intestinale chez de jeunes rats par inoculation dans le cæcum d'une culture amibienne ou d'un homogénat de cæcum provenant de jeunes rats préalablement infestés de la même manière. Le métronidazole, administré par voie orale à la dose de 100 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs – la première dose ayant été administrée 24 heures après l'infestation – a protégé tous les animaux. D'autre part, quand le produit était administré pendant 4 jours consécutifs, mais dès le jour où les animaux avaient été infestés, la DC<sub>50</sub> de l'amibiase intestinale du jeune animal était de 22 mg/kg par jour. Enfin, quand le produit était administré en une seule dose 24 heures après l'infestation, la DC<sub>50</sub> était de 49 mg/kg par jour par voie orale.

Chez le hamster, on a provoqué une amibiase hépatique en inoculant une culture d'amibes sous la capsule de Glisson; le métronidazole administré par voie orale à la dose de 35 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs a protégé tous les animaux, alors que la DC<sub>50</sub> était de 15 mg/kg par jour.

#### Activité contre la giardiase :

L'activité du métronidazole contre la giardiose a été démontrée chez des souris infestées par *Lamblia muris*. La  $DC_{50}$  du produit administré 1 fois par jour 2 jours de suite a été de 30 mg/kg chaque jour, alors que son indice thérapeutique était de 1/100.

## **PHARMACOLOGIE**

### **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 témoins, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

### **PHARMACOLOGIE ET CINÉTIQUE HUMAINES**

#### **Pharmacocinétique :**

Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en 1 ou 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., on a atteint l'état d'équilibre 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, et

la demi-vie d'élimination, d'environ 7 à 8 heures. La comparaison de la pharmacocinétique du métronidazole par voie orale et par voie i.v. a révélé que pour les 2 voies, les surfaces sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps étaient essentiellement identiques.

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

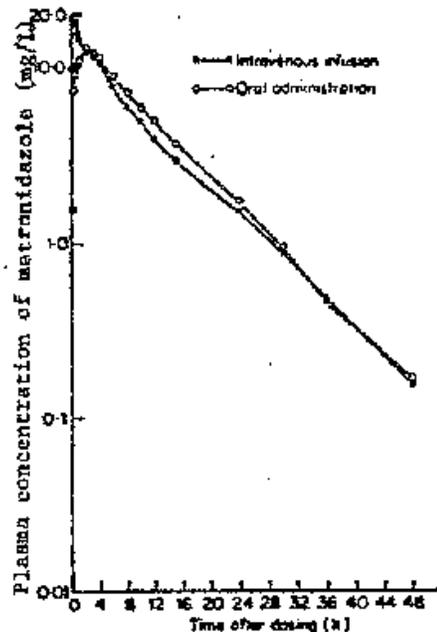
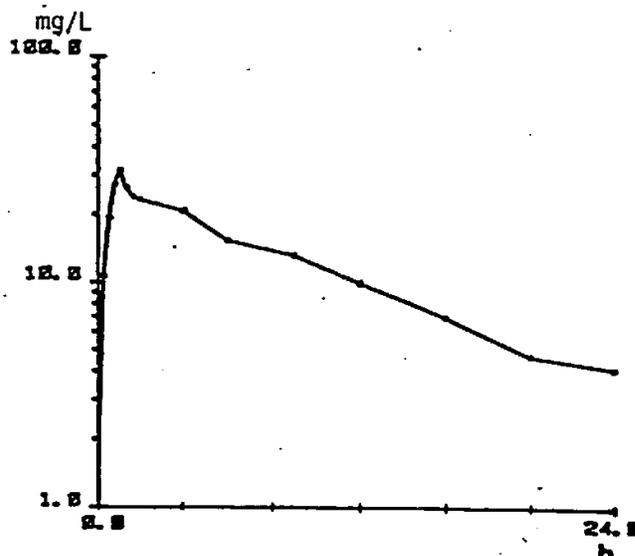


Figure 1. Concentration plasmatique moyenne de métronidazole après l'administration d'une dose unique (500 mg) par voie orale ou intraveineuse ( $n = 9$  femmes)

Durant 2 études cinétiques au cours desquelles on a administré une dose unique de 1,5 g de métronidazole en perfusion intraveineuse de 50 à 60 minutes à des volontaires, on a obtenu un pic plasmatique de 30 à 40 mg/L 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 glycuconjugaison, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

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

représente environ 20 % de la  $C_{max}$  du métronidazole lors de l'administration orale.

Liaison aux protéines :

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

Distribution tissulaire :

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

**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, 1 f.p.j. v.o. x 10 j.	26 mg/L (le 5 <sup>e</sup> jour) 20 mg/L (le 15 <sup>e</sup> jour)	N.D.* N.D.
Salive	500 mg v.o. dose unique	7 mg/mL (après 2-3 h)	N.D.
Placenta	250 mg v.o. dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 h)	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Embryon	250 mg v.o. dose unique	0 à 1 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Lait maternel	200 mg v.o. dose unique	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo-rachidien	500 mg v.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg v.o. 3 f.p.j.	35 mg/L (méninges enflammées) 43 mg/L	N.D.
	600 mg i.v. 3 f.p.j.		N.D.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg v.o. 1 f.p.j.	24,2 mg/L	N.D.

\* Données non disponibles

### Fonction rénale diminuée :

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

### HÉMODIALYSE

Toutefois, au cours de l'hémodialyse, le métabolite hydroxylé du métronidazole est épuré 3 fois plus rapidement que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses 2 métabolites est exposée dans le tableau ci-après.

**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**

Composé	DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (heure)		
	Patients		
	Sujets normaux	Sujets en dialyse	Sujets entre dialyse
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 sujets anuriques soumis à une dialyse régulière.

### **DIALYSE PÉRITONÉALE AMBULATOIRE CONTINUE**

On a administré 750 mg de métronidazole i.v. à 5 patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Aucun changement significatif n'a été observé en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance totale). La dialyse péritonéale ne semble pas altérer les concentrations plasmatiques

des métabolites du métronidazole.

#### Fonction hépatique diminuée :

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

### **TOXICOLOGIE**

#### **Toxicité aiguë**

Le tableau suivant indique les DL<sub>50</sub> du métronidazole.

**Tableau 4 – Valeurs des DL<sub>50</sub> du métronidazole**

<b>ESPÈCES</b>	<b>SEXE</b>	<b>VOIE D'ADMINISTRATION</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	--	v.o.	435
	M	i.p.	365
	M	i.v.	117
	F	i.v.	126
Rat	--	v.o.	500
	M	i.p.	500
	M	i.v.	157
	F	i.v.	157

Les signes de toxicité observés après l'administration orale ou intraveineuse du métronidazole ont été la sédation et l'ataxie suivies de la mort chez la souris, et la sédation suivie de 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, 1000, 1500, 3000 et 5000 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 1500 et 5000 mg/kg ont été sacrifiés, respectivement, 48

heures et 2½ heures après l'administration du produit.

On a administré à des couples de chiens Beagle, mâles et femelles, des doses totales de 125, 200 et 250 mg/kg de métronidazole en 4 ou 5 injections à des intervalles d'une heure, 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, on n'a observé aucun signe d'anomalie ni d'intolérance au point d'injection.

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

### **Toxicité subaiguë et toxicité chronique**

On a administré à des rats des doses orales quotidiennes de 0, 25 et 50 mg/kg pendant 1 mois, de 100 mg/kg pendant 15 jours, ou de 1000 mg/kg pendant 30 jours. À l'exception d'atteintes testiculaires consistant en une desquamation épithéliale mineure et une diminution des spermatoctytes dans l'épididyme dans les groupes soumis aux doses de 100 et de 1000 mg/kg

par jour, on n'a noté aucune anomalie apparente. On n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité ou l'embryogenèse.

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. On n'a observé aucun signe d'intolérance au point d'injection. Chez les mâles seulement, on a noté une diminution statistiquement significative du gain normal de poids, 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 (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.

On a administré à des chiens des doses quotidiennes orales de 0, 25 et 50 mg/kg de poids 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 quotidiennes orales de 75, 110 et 225 mg/kg pendant 6 mois, ont présenté des signes d'ataxie, de rigidité musculaire et de tremblements. On n'a observé aucun émoussement apparent de la conscience.

On a administré à 4 chiens, 2 mâles et 2 femelles, des doses quotidiennes intraveineuses de 37,5 mg/kg de métronidazole, 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 lapine (groupes de 18) à la dose de 15 ou 30 mg/kg par jour, du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour inclusivement de la grossesse. On n'a pas observé de différence statistiquement significative 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. On n'a pas observé d'effets embryotoxiques ni tératogènes.

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 produit n'a été observé au cours de ces 5 études.

Durant une autre étude sur des rats, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des doses quotidiennes de 15 ou 30 mg/kg du 5<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la grossesse inclusivement. On a observé une augmentation statistiquement significative du nombre moyen d'implantations et de fœtus vivants par portée 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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 2500 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**

On a évalué à l'aide de 2 techniques différentes la possibilité d'un effet mutagène du métronidazole. La première de ces techniques consistait à utiliser une souche bactérienne indicatrice servant à déceler les effets mutagènes, et 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 la 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 des mortalités foetales, principale mesure de la létalité dominante, n'a pas augmenté chez les rates accouplées à des mâles traités.

### **Études sur l'effet tumorigène**

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène possible du métronidazole ont été effectuées chez 2 lignées différentes de souris. Dans les 2 expériences, on a utilisé des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture.

L'étude faite sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, faite sur des souris CF<sub>1</sub>, s'est poursuivie pendant 92 semaines.

On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que

ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

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

Des tests ont aussi été effectués sur des rats auxquels on a administré des doses de 75, 150 et 300 mg/kg par jour incorporés au régime alimentaire pendant 80 semaines consécutives; une dose de 600 mg/kg par jour a été administrée pendant 13 semaines seulement. Aux doses de 75 et de 150 mg/kg ingérées pendant 28 à 80 semaines, on n'a pas observé d'effet délétère uniforme sur le comportement, durant les examens de laboratoire, ni lors des examens physique, clinique ou post- mortem. À la dose de 300 mg/kg, on a observé régulièrement après 13 semaines ou plus une dystrophie testiculaire qui s'est révélée non réversible après une période de récupération (sans administration de produit) de 28 semaines; on a observé également de l'atrophie prostatique après 26 semaines. Dans le groupe ayant reçu 600 mg/kg par jour, on a noté une fréquence élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie prostatique, ainsi qu'une réduction marquée de l'augmentation normale du poids. On a observé une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes, mais seulement chez les rates qui avaient reçu la dose de 300 mg/kg 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. Bost RG. Metronidazole: Toxicology and Teratology. *Excerpta Medica, I.C.S. 438 Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976, pp. 112-118.*
4. Brass C, Richard GK, Ruedy J, Prentis J, Hincey EJ. The Effect of Metronidazole on the Incidence of Postoperative Wound Infection in Elective Colon Surgery. *Am J Surg* 1978; 135: 91-96.
5. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metronidazole in Anaerobic Infections: A Review of its Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. *Drugs* 1978; 16: 386-417.
6. Cerat GA, Cerat LL, Mchenry MC, Wagner JG, Hall PM, Gavan TL. Metronidazole in Renal Failure. *Excerpta Medica, I.C.S. 1977; 438: Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. 404-414.*
7. Chow AW, Bednorz D, Guze LB. Susceptibility of Obligate Anaerobes to Metronidazole: An Extended Study of 1,054 Clinical Isolates. *Excerpta Medica, 1977 I.C.S. 438: Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. 286-292.*
8. Corey WA, Doebbeling BN, Dejong KJ, Britigan BE. Metronidazole-induced acute pancreatitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1213-1215.
9. Cosar C, Ganter P, Julou L. Etude expérimentale du métronidazole (8823 R.P.). Activités trichomonacide et amœbicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. *Presse Méd* 1961; 69: 1069.
10. Darbon A, Portal A, Girier L, Pantin J, Leclaire C. Traitement de la giardiase (lamblia) par le métronidazole - À propos de cent observations. *Presse Méd* 1962; 70: 15.
11. Davis JL, Schultz TA, Moseley CA. Metronidazole lowers serum lipids. *Am Int Med* 1983; 99: 43-44.
12. Durel P, Roiron V, Siboulet A, Borel LJ. Systemic treatment of trichomoniasis with nitro-imidazole derivative, R.P. 8823. Presented at the Canadian Symposium on non- gonococcal urethritis, held in Montreal, September 1959.
13. Dykers Jr MD, John R. Single-Dose Metronidazole for Trichomonal Vaginitis. *New Eng J of Med* 1975; 293 23.
14. Fagan TC, Johnson DG, Grosso DS. Metronidazole-induced gynecomastia. *JAMA* 1985;

254: 3217.

15. Feo LG, Fetter TR. Apo-Metronidazole in treatment of male trichomoniasis. *J Urol (Baltimore)* 1961; 86: 154-156.
16. Fleury FJ, Van Bergen WS, Prentice RL, Russell JG, Singleton JA, Standard JV. Single Dose of two grams of metronidazole for trichomonas vaginalis infection. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 320-322.
17. Gabriel R, Page CM, Weller IVD, Collier J, Houghton CW, Templeton R, Thorne PS. The Pharmacokinetics of Metronidazole in Patients with Chronic Renal Failure. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 49-54.
18. 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.
19. Houghton GW, Thorne PS, Smith J, Templeton R, Collier J, Moesgaard F, Lukkegaard-Nielsen M. The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing). The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 35-40.
20. 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.
21. Ingham HF, Selkon JB, Roxby CM. The bacteriology and chemotherapy of cerebral abscesses secondary to middle ear disease and dental sepsis. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 91-96.
22. Jennison RF, Stenton P, Eatt L. Laboratory studies with the systemic trichomonacide, metronidazole. *J Clin Path* 1961; 14: 431.
23. Jensen JC, Guglar R. Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 407-410.
24. McNaught W. Metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Excerpta Medica, I.C.S.* 438. Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. p. 347.
25. Miller MJ, Scott F, Foster EF. Community control of amebic disease by periodic mass treatment with metronidazole. *Am J Tropical Med Hygiene* 1972; 21: 400-403.
26. Muller M. Mode of action of metronidazole on anaerobic micro-organisms. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes

du 2e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. p. 223.

27. Peterson WF, Stauch JE, Ryder CD. Metronidazole in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 243-249.
28. 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.
29. Richards GK, Dion YM, Wink I, Hinchey EJ. Effect of oral and parenteral metronidazole on the incidence of post-operative wound infection in elective colonic surgery. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 161- 166.
30. Robinson SC, Mirchandani G. *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 502- 515.
31. Rubidge CJ, Scragg JN, Powell SJ. Treatment of children with acute amoebic dysentery. *JAMA*, 1970; 211: 118.
32. Schneider J. Traitement de la giardiase (lamblia) par le métronidazole. *Bull Soc Path Exot* 1961; 54: 84.
33. Scott F, Miller MJ. Trials with metronidazole in amebic dysentery. *JAMA* 1970; 211: 118.
34. Squires S, McFadzean JA. Strain sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Brit J Vener Dis* 1962; 38: 218.
35. Sutter VL, Finegold SM. In Vitro Studies with Metronidazole against anaerobic bacteria. *Excerpta Medica, I.C.S. 438. Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. pp. 279-285.*
36. Templeton, R. Metabolism and Pharmacokinetics of Metronidazole: A Review. *Excerpta Medica, I.C.S. 438. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal, May 1976. pp. 28-49.*
37. Teicher MH, Altesman RI, Cole JO, Schatzberg AF. Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987; 257: 3365-3366.
38. Product Monograph <sup>Pi</sup>FLAGYL®- (Metronidazole Capsule) 500 mg. ODAN LABORATORIES LTD. Date of Revision: janvier 29 2018, Control No. 209684.

## IMPORTANT : À LIRE

### **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOmmATEUR**

**Pr APO-METRONIDAZOLE  
(capsules de métronidazole à 500 mg)  
Norme Apotex**

**Le présent dépliant est publié et conçu spécialement à l'attention des consommateurs. Ce dépliant ne constitue qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements relatifs à APO-METRONIDAZOLE. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions à poser à propos de ce médicament.**

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **Dans quels cas ce médicament est-il utilisé :**

Les médicaments antibactériens comme APO-METRONIDAZOLE traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, APO-METRONIDAZOLE devrait être utilisé exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de APO-METRONIDAZOLE pourrait conduire à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par APO-METRONIDAZOLE (résistance). Cela signifie que APO-METRONIDAZOLE peut ne pas fonctionner pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

APO-METRONIDAZOLE appartient au groupe de médicaments appelé antibactériens - antiprotozoaires.

Il peut être utilisé pour traiter :

- des infections du tractus génital (comme la trichomonase : une infection sexuellement transmise, les vaginoses bactériennes);
- des infections de l'estomac, du foie et des intestins (amibiase, giardiase);
- des infections (par ex. des infections intra-abdominales, du cerveau ou des poumons), causées par des bactéries anaérobies (bactéries qui sont capables de survivre en l'absence d'oxygène).

#### **Les effets de ce médicament :**

APO-METRONIDAZOLE agit en tuant les bactéries et les parasites qui causent des infections dans votre organisme.

#### **Cas où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas APO-METRONIDAZOLE et avertissez votre médecin si :

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

Ne prenez pas APO-METRONIDAZOLE si l'un des éléments ci-dessus s'applique à vous. Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre APO-METRONIDAZOLE.

#### **Ingrédient médicinal :**

Chaque capsule APO-METRONIDAZOLE contient du Métronidazole.

#### **Ingrédients non médicinaux :**

**Capsules :** En plus de l'ingrédient actif (métronidazole), chaque capsule APO-METRONIDAZOLE (capsules orales de métronidazole) à 500 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique et silice colloïdale. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, jaune D&C n° 10, rouge D&C n° 33, vert FD&C n° 3 et talc (agent antistatique). L'encre comestible utilisée pour imprimer les inscriptions sur l'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 2, gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol et rouge FD&C n° 40

#### **Les formes posologiques :**

APO-METRONIDAZOLE est offert sous la forme suivante : APO-METRONIDAZOLE (capsules orales de métronidazole) à 500 mg : Chaque

## IMPORTANT : À LIRE

capsule vert pâle et gris pâle portant l'inscription « 500 » contient 500 mg de métronidazole. Offert en bouteilles de 100 capsules.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser APO-METRONIDAZOLE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte, pensez que vous l'êtes ou envisagez de devenir enceinte
- allaitez, ou prévoyez d'allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel.
- avez des problèmes hépatiques
- avez des allergies à ce médicament ou à ses ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux) ou une allergie connue aux nitroimidazoles (p. ex., tinidazole)
- avez une grave maladie active ou chronique du système nerveux
- avez une maladie du sang (p. ex. leucémie, hémophilie ou autre). Votre médecin pourrait exiger des prises de sang régulières.
- souffrez d'une maladie thyroïdienne ou d'hypoadrénalisme (glandes surrénales hypoactives).

#### Communiquez avec votre médecin si l'un des cas suivants se produit en prenant APO-METRONIDAZOLE:

- vous pouvez vous sentir somnolent(e), étourdi(e), confus(e), voir ou entendre des choses qui ne sont pas là (hallucinations), avoir des crises (convulsions) ou des problèmes passagers de la vue (comme une vision brouillée ou double). Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines ou d'outils.
- APO-METRONIDAZOLE peut causer des engourdissements, des douleurs, des fourmillements, ou un sentiment de faiblesse dans les bras ou les jambes.

Il faut éviter d'utiliser APO-METRONIDAZOLE lorsque ce n'est pas nécessaire et tout traitement prolongé doit être soigneusement évalué par votre médecin. Son utilisation doit être limitée aux affections décrites dans la section « Dans quels cas ce médicament est-il utilisé ».

Éviter de prendre de l'alcool pendant le traitement avec APO-METRONIDAZOLE et pendant au moins un jour à la suite du traitement, afin d'éviter une réaction indésirable.

Si un(e) partenaire sexuel(le) présente des signes d'infection, il(elle) doit être également examiné(e) et traité(e) par le médecin.

Si vous avez des problèmes de foie, votre médecin peut vous dire d'utiliser une dose plus faible ou d'utiliser le médicament moins souvent. métronidazole peut rendre votre urine foncée, ce que l'on ne considère pas préoccupant. Des cas de toxicité hépatique grave ou d'insuffisance hépatique aiguë ayant parfois mené à décès ont été signalés avec des produits à base de métronidazole chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Si vous êtes atteint du syndrome de Cockayne, votre médecin doit aussi surveiller votre fonction hépatique fréquemment pendant et après un traitement par le métronidazole.

Dites-le immédiatement à votre médecin et cessez de prendre du métronidazole si vous commencez à présenter l'un des symptômes suivants : maux de ventre, perte d'appétit, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, jaunisse (jaunissement de la peau et les yeux), urine foncée, selles de la couleur du mastic ou démangeaisons.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les produits de phytothérapie. La raison en est qu'APO-METRONIDAZOLE peut affecter la manière dont agissent les autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent affecter la manière dont agit APO-METRONIDAZOLE. Surtout, dites à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme la warfarine (CoumadinMC);
- Lithium;
- Phénobarbital;
- Phénytoïne (DilantinMD);
- 5-fluorouracile (ou 5-FU);
- Busulfan (MyleranMD);

## IMPORTANT : À LIRE

- Cyclosporine (NeoralMD);
- Disulfirame;
- Vécuronium.

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre APO-METRONIDAZOLE.

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez APO-METRONIDAZOLE et pendant au moins un jour après avoir terminé votre traitement. Toute ingestion d'alcool pendant que vous prenez APO-METRONIDAZOLE peut causer des effets secondaires désagréables, comme d'avoir des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, des bouffées de chaleur, des battements de coeur rapides ou irréguliers (palpitations) et des maux de tête.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Remarque : Le comprimé de métronidazole 250 mg n'est pas commercialisé par Apotex Inc.**

**Dose habituelle pour adultes :**

#### TRAITEMENT DE LA TRICHOMONASE

**Administration par voie orale :**

##### Traitement monoprise

Pour les femmes comme pour les hommes, 2 g (4 capsules) administrées en une seule prise après un repas.

##### Traitement standard de dix jours

- Femmes : Un comprimé de 250 mg deux fois par jour, matin et soir pendant 10 jours consécutifs.
- Hommes : Un comprimé de 250 mg deux fois par jour pendant 10 jours consécutifs.

Pour les hommes comme pour les femmes, il peut être nécessaire à l'occasion de donner un second traitement de dix jours après 4 à 6 semaines.

#### TRAITEMENT DE L'AMIBIASE

**Adultes :**

Amibiase intestinale – trois comprimés de 250 mg trois fois par jour quotidiennement pendant 5 à 7

jours.

Abcès amibiens du foie – deux à trois comprimés de 250 mg trois fois par jour pendant 5 à 7 jours.

**Enfants :**

Administer 35 à 50 mg/kg par jour en trois doses divisées pendant 5 à 7 jours.

#### TRAITEMENT DE LA GIARDIASE

**Adultes :**

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

**Enfants :**

Administer 25 à 35 mg/kg par jour en deux doses divisées pendant 5 à 7 jours.

#### TRAITEMENT DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

**Adultes :**

500 mg en prise orale deux fois par jour pendant 7 jours.

Le traitement concomitant des partenaires sexuels n'est généralement pas indiqué.

#### INFECTIONS ANAÉROBIES

**Adultes :**

Dans le traitement des infections anaérobies les plus graves, c'est par voie intraveineuse que le métronidazole est généralement administré pour commencer. Cela peut être suivi d'un traitement par voie orale, avec des capsules de métronidazole.

**Administration par voie orale :**

500 mg toutes les 8 heures. Un traitement d'une durée de sept jours devrait s'avérer satisfaisant chez la plupart des patients.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre APO-

## IMPORTANT : À LIRE

METRONIDAZOLE, prenez-le dès que vous vous en souvenez. Cependant, si c'est presque le moment de prendre votre dose suivante, omettez la dose oubliée. N'utilisez pas une dose double pour compenser une dose oubliée.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-METRONIDAZOLE peut causer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les subisse pas nécessairement.

Ces effets secondaires peuvent inclure :

- Goût désagréable en bouche
- Langue fourrée
- Nausées, vomissements, dérangement ou maux d'estomac ou diarrhée
- Perte de l'ouïe
- Bruit, comme un bourdonnement, un tintement ou un sifflement entendu dans l'oreille
- Perte d'appétit
- Somnolence ou étourdissements

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet secondaire inattendu en prenant APO-METRONIDAZOLE, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique avec des symptômes comme un gonflement de la bouche, de la gorge, des mains, des difficultés à respirer ou à avaler, des démangeaisons, des éruptions, des taches			√

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
rouges et des cloques			
Diarrhée	√		
Des problèmes au foie, y compris des cas d'insuffisance hépatique avec des symptômes comme une fatigue intense, un jaunissement de la peau et des yeux, de l'urine foncée, des douleurs abdominales.			√
Problèmes du système nerveux avec des symptômes comme l'incapacité à coordonner des mouvements volontaires, des difficultés à utiliser vos bras et vos jambes, des difficultés à parler ou une sensation de confusion, des convulsions, une sensation de fourmillement sur la peau, une raideur de la nuque associée au mal de tête, une extrême sensibilité à la lumière vive			√
Fièvre, infections inattendues, ulcères buccaux, ecchymoses,		√	

## IMPORTANT : À LIRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
saignements de gencives ou fatigue extrême.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) avec des symptômes comme des douleurs abdominales sévères qui peuvent atteindre le dos, particulièrement associées à des nausées, des vomissements et de la fatigue.			√
Problèmes de la vue comme une vision brouillée ou double		√	
Sentiment de dépression		√	
Douleurs dans les yeux		√	
Problèmes mentaux, comme le fait de se sentir confus(e) et de voir ou entendre des choses qui ne sont pas là (hallucinations)	√		
Engourdissements, fourmillements, douleurs ou sentiment de faiblesse dans les bras ou les jambes		√	

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

APO-METRONIDAZOLE (capsules de métronidazole) doit être conservé à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut obtenir la présente notice ainsi que la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex inc. au :

1-800-667-4708.

On peut également se procurer la notice au : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>

Cette notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9  
Dernière révision : 09 avril 2018.