

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP

Métronidazole

Solution, 5 mg/mL et perfusion i.v.

USP

Antibactérien – Antiprotozoaire

ATC J01XD01

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

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1990

Date de révision :
20 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263478

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 Contre-indications	09/2022
----------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
Table des matières	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.3 Interactions médicament-comportement	14

9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	21
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	21
14	ESSAIS CLINIQUES	21
15	MICROBIOLOGIE	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est indiqué pour :

- **Traitement des infections bactériennes**

Le traitement des infections anaérobies intra-abdominales graves causées par des bactéries anaérobies sensibles, telles que *Bacteroides fragilis* (et autres espèces du genre *Bacteroides*) et les espèces appartenant aux groupes *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* et *Peptostreptococcus*. On doit faire une culture et un antibiogramme afin d'identifier les organismes en cause et de déterminer leur sensibilité au métronidazole. Selon le jugement clinique et les résultats bactériologiques prévus, on peut commencer le traitement en attendant les résultats de ces tests. Ces résultats pourraient toutefois entraîner la modification du traitement.

En présence d'une infection mixte par des agents aérobies et anaérobies, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être envisagée (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales et pulmonaires (certaines d'entre elles accompagnées d'abcès) causées par des bactéries anaérobies.

- **Prévention des infections bactériennes**

La prévention des infections postopératoires chez des patients subissant une chirurgie colorectale non urgente. En présence de signes d'infection, il convient d'obtenir des échantillons pour culture afin d'identifier les micro-organismes responsables, de telle sorte qu'un traitement approprié soit administré.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés nitro-imidazolés ou à tout ingrédient de la préparation ou toute composante du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est contre-indiqué chez les patients atteints du syndrome de Cockayne. Une hépatotoxicité grave irréversible/une insuffisance hépatique aiguë parfois mortelles ont été signalées après l'instauration du traitement par le métronidazole chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).
- METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP ne doit pas être administré aux patients présentant des troubles neurologiques évolutifs ou des antécédents de dyscrasie sanguine, d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP doit être administré par perfusion intraveineuse.
- La posologie, le débit et la durée de l'administration doivent être personnalisés et dépendent de l'indication d'emploi, de l'âge et du poids du patient, de son état clinique et de ses traitements concomitants, et de sa réponse au traitement sur le plan clinique ainsi qu'en laboratoire.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement des infections anaérobies :

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

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

Prévention dans le cadre de la chirurgie colorectale :

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

Bien que METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP ait été administré en monothérapie, il convient d'envisager sérieusement l'administration concomitante d'un antibiotique actif contre les bactéries aérobies pour diminuer les possibilités d'une infection postopératoire.

Affection hépatique grave :

Les patients atteints d'une affection hépatique grave métabolisent lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces patients, il faut administrer des doses de métronidazole 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 précises pour ces patients. Ainsi, une surveillance étroite des concentrations sanguines de métronidazole et de l'apparition de signes de toxicité est recommandée (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Altération grave de la fonction rénale et anurie :

La demi-vie d'élimination du métronidazole chez les patients anuriques ne subit pas de modification significative. Cependant, la demi-vie d'élimination de ses métabolites augmente de façon significative (de 3 à 13 fois). Par conséquent, même si le métronidazole ne s'accumule pas chez ces patients, ses métabolites le font. Le potentiel toxique de ces métabolites est inconnu (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Patients en hémodialyse :

Les doses de métronidazole n'ont pas à être réduites de façon particulière puisque l'accumulation des métabolites est rapidement résorbée par l'hémodialyse (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Patients en dialyse péritonéale :

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

Les patients présentant une altération grave de la fonction rénale et qui ne suivent pas de traitement d'hémodialyse doivent être étroitement surveillés afin de pouvoir déceler toute apparition de signes de toxicité (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Enfants (< 18 ans) :

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [1.1 Enfants](#)).

4.4 Administration

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

Risque d'embolie gazeuse : Ne pas connecter les récipients souples en plastique en série afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse due à l'air présent dans le récipient primaire. Le fait de comprimer la solution i.v. présente dans les contenants souples en plastique en vue d'augmenter le débit peut provoquer une embolie gazeuse si l'air présent dans le contenant n'est pas complètement évacué avant l'administration. L'utilisation d'une tubulure i.v. d'administration avec prise d'air en position ouverte pourrait provoquer une embolie gazeuse. Les tubulures i.v. d'administration avec prise d'air en position ouverte ne doivent pas être utilisées avec les contenants souples en plastique.

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

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

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

Les additifs reconnus pour être incompatibles ne doivent pas être utilisés.

On doit vérifier que la substance ou le médicament à ajouter est soluble et stable dans le métronidazole et que la plage de pH du métronidazole est appropriée (pH de la solution : de 4,50 à 7,00). L'addition d'autres ingrédients peut être à l'origine d'incompatibilités. Avant d'ajouter des additifs, les directives d'utilisation du médicament à ajouter et tout autre document pertinent doivent être consultés (voir la section [11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

Bien mélanger la solution après l'injection des additifs.

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

Ne pas conserver les solutions contenant des additifs.
Jeter toute solution inutilisée.
À usage unique seulement.

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

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est une solution prête à l'emploi ne nécessitant aucune dilution.

L'osmolarité théorique calculée du métronidazole est de 297 mOsmol/L.

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, un professionnel de la santé approprié doit examiner la prise en charge du traitement.

5 SURDOSAGE

Symptômes :

Une ingestion massive peut entraîner une surdose. Les signes et symptômes comprennent notamment : nausées, vomissements et effets neurotoxiques, y compris l'ataxie, la confusion, la désorientation, les crises et la neuropathie périphérique. Des réactions neurotoxiques, dont des crises et la neuropathie périphérique, ont été signalées après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré tous les deux jours à raison de 6 à 10,4 g.

Traitement :

Les effets d'un surdosage requièrent l'intervention immédiate d'un professionnel de la santé et un traitement. Il n'existe pas d'antidote précis. Un traitement symptomatique est recommandé. Arrêter l'administration du métronidazole en cas de surdosage. L'hémodialyse élimine d'importantes quantités de métronidazole et de ses métabolites de la circulation générale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Perfusion i.v.	Injection de 0,5 % p/v Chaque poche de plastique Viaflex® de 100 mL contient 500 mg de métronidazole pour perfusion i.v. Boîtes de 48.	Acide citrique Azote Chlorure de sodium Phosphate de sodium Eau pour injection
----------------	--	--

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est une solution stérile, apyrogène, jaune pâle pour perfusion i.v.

Il s'agit d'une solution prête à l'emploi ne nécessitant aucune dilution.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Alcool

Cesser de consommer des boissons alcoolisées ou des produits contenant de l'alcool avant, pendant et jusqu'à 72 heures après la prise du métronidazole à cause du risque de crampes abdominales, de nausées, de vomissements, de bouffées vasomotrices, de céphalées et de tachycardie (voir la section [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Disulfirame

L'administration concomitante du métronidazole et du disulfirame peut entraîner des réactions psychotiques et une confusion chez les patients buvant de l'alcool ou prenant des produits contenant de l'alcool. Le métronidazole ne doit pas être administré à des patients qui ont reçu du disulfirame dans les deux dernières semaines (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Teneur en sodium

Ce produit médicamenteux contient de 12,8 à 14,2 mmol de sodium par 100 mL. Il faut en tenir compte lors du traitement des patients soumis à un régime faible en sodium. L'administration de solutions contenant des ions sodium risque d'entraîner une rétention sodique. On doit donc administrer avec précaution METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP aux patients qui reçoivent des corticostéroïdes en même temps ou aux patients qui ont une prédisposition à l'œdème.

Cancérogenèse et mutagenèse

Selon les études effectuées chez le rat et la souris, le métronidazole peut provoquer des tumeurs chez ces espèces lorsqu'il est administré à forte dose par voie orale pendant de

longues périodes. Le métronidazole a fait preuve d'effets mutagènes sur des bactéries *in vitro*. Des études menées *in vitro* sur des cellules mammaliennes n'ont pas permis de conclure avec certitude que le métronidazole exerce des effets mutagènes (voir la section [16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La pertinence de ces résultats chez l'humain demeure inconnue. On doit éviter l'emploi superflu de ce médicament. Son emploi doit être strictement réservé aux affections décrites plus haut (voir la section [1. INDICATIONS](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets indésirables du métronidazole tels que les crises, les étourdissements et la neuropathie optique peuvent nuire à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Génito-urinaire

Après un traitement par le métronidazole, les symptômes d'une candidose déjà diagnostiquée ou non encore décelée peuvent devenir plus prononcés. Il est recommandé que dans le traitement de la trichomonase, l'utilisation du métronidazole soit restreinte aux patients chez qui une infection à *T. vaginalis* importante a été confirmée par des techniques diagnostiques appropriées.

Hématologique

L'agranulocytose, l'éosinophilie transitoire, la leucopénie et la neutropénie ont été observées au cours de traitements par le métronidazole. Il est recommandé d'obtenir régulièrement un hémogramme avec numération leucocytaire s'il s'avère nécessaire de poursuivre le traitement pendant plus de 10 jours ou d'instaurer un second traitement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients atteints d'une maladie hépatique grave, particulièrement ceux atteints d'encéphalopathie hépatique, métabolisent lentement le métronidazole et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces patients, il faut réduire les doses de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP par rapport à celles habituellement recommandées; administrer avec prudence.

Surveillance et tests de laboratoire

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

Chez des sujets recevant du métronidazole, la détermination des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), d'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT), de lactate déshydrogénase (LDH), de triglycérides et de glucose-hexokinase peut être faussée. En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption UV qui se produit lorsque le nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (NADH) est oxydé en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH

(340 nm), ce qui peut révéler des valeurs anormalement basses (voir la section [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

Neurologique

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

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

Une méningite aseptique peut survenir avec l'emploi du métronidazole. Les symptômes peuvent apparaître dans les heures suivant l'administration d'une dose, et se résolvent généralement après l'arrêt du traitement par le métronidazole (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

Rénal

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

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

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

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

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation du fœtus. On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation du métronidazole chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Dans le cas d'infections anaérobies graves, l'administration de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP aux patientes enceintes ne sera jugée nécessaire que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune étude n'a été réalisée par Baxter Healthcare Corporation chez les enfants; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : En général, le choix de la dose pour les patients âgés doit être effectué avec précaution afin de tenir compte de l'incidence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux (voir les sections [1.2 Personnes âgées](#), [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie.

Troubles cardiaques : tachycardie, palpitations, douleur thoracique, dyspnée. Un allongement de l'intervalle QT a été signalé, en particulier lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). On a observé un aplatissement de l'onde T sur les tracés de l'électrocardiogramme.

Troubles de la vue : neuropathie optique.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, douleur abdominale, diarrhée, constipation, vomissements, nausées, anorexie, glossite, sécheresse de la bouche, changement de couleur de la langue, dyspepsie, rares cas de colite pseudo-membraneuse.

Troubles généraux et réactions au site d'administration : réactions au site d'injection, malaise, œdème facial, œdème périphérique, frissons, asthénie.

Troubles hépatobiliaires : jaunisse. Des cas d'hépatotoxicité grave et irréversible/d'insuffisance hépatique aiguë parfois mortels, apparaissant très rapidement après l'instauration du métronidazole à action générale, ont été signalés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (délai entre le début du traitement et les signes d'insuffisance hépatique, parfois aussi peu que 2 jours) (voir la section [2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité.

Évaluations : une augmentation des enzymes hépatiques et une diminution réversible des lipides sériques ont été signalées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit. Quelques chercheurs ont rapporté un effet antithyroïdien, mais trois études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires, arthralgie, myalgie.

Troubles du système nerveux : encéphalopathie, méningite aseptique, crises, neuropathie périphérique, ataxie, somnolence, dysarthrie, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie, céphalées. Des neuropathies périphériques ont été rapportées chez quelques sujets soumis à des doses orales modérément élevées ou très élevées de métronidazole pendant une période prolongée. Il semblerait que ces incidents ne soient pas reliés directement à la dose quotidienne, mais que l'un des facteurs importants de prédisposition soit plutôt la poursuite du traitement par voie orale et/ou intraveineuse pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Un cas de profonde détérioration neurologique a été rapporté moins de

2 heures après l'administration de métronidazole. Cet incident n'est pas directement relié au niveau de la dose.

Troubles psychiatriques : dépression, état de confusion, insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie, dysurie. Une coloration foncée de l'urine a été signalée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse vaginale et sensation de brûlure. Un seul cas de gynécomastie a été rapporté ; le problème s'est résolu de lui-même à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), enflure du visage, prurit, urticaire, hyperhidrose, érythème, éruption cutanée.

Troubles vasculaires : thrombophlébite après administration i.v., bouffées vasomotrices et céphalées occasionnelles, en particulier avec l'ingestion concomitante d'alcool ; altération du goût des boissons alcoolisées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : l'administration de métronidazole chez les patients qui boivent de l'alcool est associée à une réaction du type disulfirame (nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, céphalées et/ou tachycardie). Ce résultat est probablement attribuable à l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) par le métronidazole, entraînant l'accumulation d'acétaldéhyde, un métabolite toxique de l'alcool (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant ci-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

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

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

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

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

Disulfirame : l'administration concomitante du métronidazole et du disulfirame peut entraîner des réactions psychotiques et une confusion chez les patients buvant de l'alcool. Cette interaction est probablement attribuable à l'effet additif de l'inhibition à l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : Un allongement de l'intervalle QT a été signalé, en particulier lorsque le métronidazole a été administré avec des médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les plantes n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Interférence avec les tests de laboratoire : Le métronidazole nuit à certains types d'analyses sanguines (taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), d'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT), de lactate déshydrogénase (LDH), de triglycérides et de glucose-hexokinase). En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption UV qui se produit lorsque le NADH est oxydé en NAD. L'effet négatif est dû à la similarité des pics d'absorption du NADH (340 nm) et du métronidazole (322 nm) à un pH de 7 (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Le métronidazole à la dose de 40 à 50 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse chez 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque 30 à 60 minutes après la perfusion. On n'a noté que peu ou pas d'effets sur les tracés de l'électrocardiogramme. Avec le métronidazole et le véhicule utilisés, les chiens traités ont eu

tendance à saigner plus facilement que les chiens non traités, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en 1 à 2 heures. Après l'administration de doses orales uniques de 500 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont atteint approximativement 13 mg/L. À la posologie de 500 mg administrés trois fois par jour par voie i.v., on a atteint l'état d'équilibre après environ trois jours. Les moyennes des concentrations maximales et minimales établies à ce moment-là étaient respectivement de 26 et de 12 mg/L, et la demi-vie d'élimination, d'environ 7 à 8 heures. La comparaison de la pharmacocinétique du métronidazole par voie orale et par voie i.v. a révélé que pour les deux voies, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps était essentiellement identique. Consulter la Figure 1.

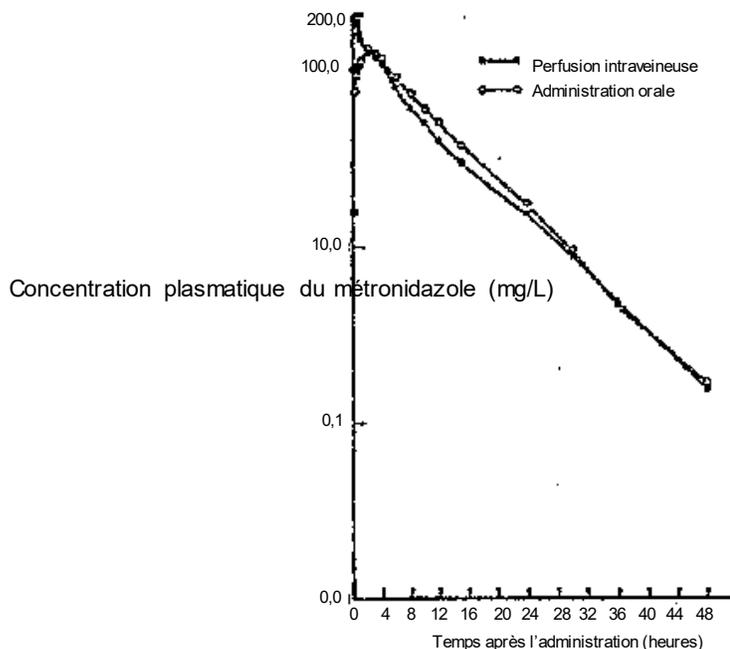


Figure 1. Concentration plasmatique moyenne du métronidazole après l'administration d'une dose unique (500 mg) par voie orale ou intraveineuse (n = 9 femmes)

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

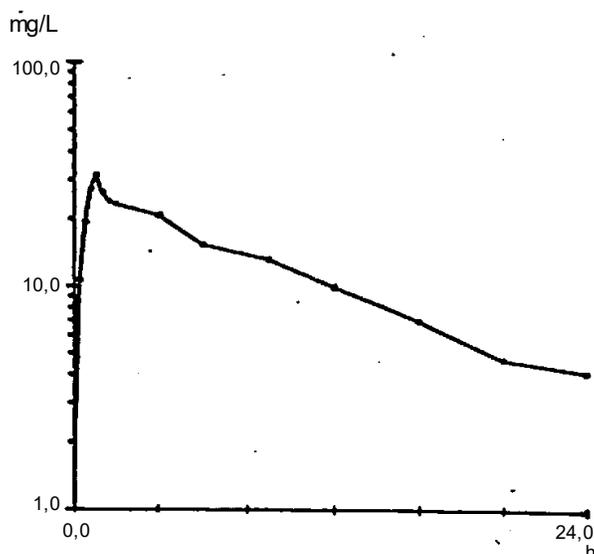


Figure 2. Concentration plasmatique moyenne du métronidazole après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse (1,5 g) (n = 10)

Métabolisme et élimination :

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

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

Liaison aux protéines :

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

Distribution tissulaire :

Le tableau 2 suivant indique les concentrations retrouvées dans les divers tissus et liquides de l'organisme.

Tableau 2 : Concentrations de métronidazole dans les divers tissus et liquides de l'organisme

Tissu ou liquide	Dose administrée	Concentration dans le tissu ou liquide	Concentration dans le plasma
Bile	500 mg 4 f.p.j. p.o. x 10 jours	26 mg/L (le 5 ^e jour) 20 mg/L (le 15 ^e jour)	s.o.* s.o.

Salive	500 mg p.o. dose unique	7 mg/L (après 2-3 heures)	s.o.
Placenta	250 mg p.o. dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 heures)	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Embryon	250 mg p.o. dose unique	0 à 1,0 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Lait maternel	200 mg p.o.	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo-rachidien	500 mg p.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg p.o. 3 f.p.j.	35 mg/L	s.o.
	600 mg i.v. 3 f.p.j.	méninges enflammées 43 mg/L	s.o.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg p.o. 4 f.p.j.	24,2 mg/L	s.o.

* Non disponible

p.o. : par voie orale

i.v. : par voie intraveineuse

2 f.p.j. : deux fois par jour

3 f.p.j. : trois fois par jour

4 f.p.j. : quatre fois par jour

Fonction rénale diminuée :

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

Hémodialyse

Au cours de l'hémodialyse, le métabolite hydroxylé du métronidazole est éliminé environ trois fois plus rapidement que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses deux métabolites est présentée dans le tableau 3 suivant.

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

Substance	Demi-vie d'élimination (heures)		
	Patients		
	Sujets normaux	Patients en dialyse	Patients entre dialyses
Métronidazole	7,3 ± 1,0	2,6 ± 0,7	7,2 ± 2,4
(hydroxy-2 éthyl)- 1-hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole	9,8 ± 1,3	7,8 ± 4,1	34 ± 43
acide méthyl-2 nitro-5 imidazole- acétique-1	-	7,9 ± 4,1	138 ± 82

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

Dialyse péritonéale continue ambulatoire

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

Fonction hépatique altérée :

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP doit être conservé à température ambiante (de 15 °C à 25 °C).

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

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

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

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux (voir la section [4.4 Administration](#)).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

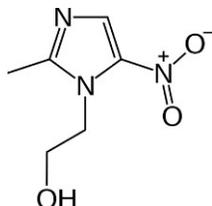
Aucune instruction spéciale de manipulation requise.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Métronidazole
Nom chimique : (hydroxyéthyl-2)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_9N_3O_3$; 171,15
Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

Aucun renseignement sur les essais cliniques n'est disponible.

15 MICROBIOLOGIE

Bactériologie

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

Lors d'une étude, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du métronidazole ont été déterminées sur 730 souches de bactéries anaérobies isolées à partir de spécimens cliniques. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 4 qui suit.

Tableau 4 : Activité* du métronidazole contre les bactéries anaérobies

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

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

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

nécessaires. Le métronidazole a été relativement inefficace contre les souches de streptocoques et les bacilles Gram positif non sporulés.

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

Des augmentations de 10^3 de l'inoculum de *Bacteroides fragilis* ont haussé de 2 à 4 fois les valeurs des CMI et des CMB. L'effet bactéricide du métronidazole n'est pas beaucoup affecté par des changements de pH entre 5,5 à 8,0.

Tests de sensibilité

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Le tableau 5 suivant indique les DL₅₀ du métronidazole.

Tableau 5 : Valeurs de la DL₅₀ pour le métronidazole

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	-	p.o. :	4 350
	M	i.p.	3 650
	M	i.v.	1 170
	F	i.v.	1 260
Rat	-	p.o. :	5 000
	M	i.p.	5 000
	M	i.v.	1 575
	F	i.v.	1 575

M : mâle

F : femelle

p.o. : par voie orale

i.p. : par voie intrapéritonéale

i.v. : par voie intraveineuse

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

La toxicité aiguë du métronidazole a également été étudiée chez le chien. On a administré par intubation gastrique à des chiens Beagle (mâles ou femelles, 1 chien par dose) des doses orales uniques de 500, 750, 1 000, 1 500, 3 000 et 5 000 mg/kg de métronidazole. La dose orale la plus élevée n'ayant pas entraîné de troubles neurologiques ni de vomissements graves a été de 500 mg/kg. Aux doses plus élevées, on a observé de l'ataxie, la perte du sens de l'orientation spatiale, l'assoupissement, une démarche à l'aveuglette, un état général d'inconscience, des convulsions, des nausées avec ou sans vomissements. Aucun animal n'est mort, mais, par compassion, les chiens qui avaient reçu 1 500 et 5 000 mg/kg ont été sacrifiés, respectivement, 48 heures et 2½ heures après l'administration du médicament.

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.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

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

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. On n'a observé aucun signe d'intolérance locale 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 deux 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 pendant un mois. Ils n'ont présenté aucun changement physique ou biologique, ni aucune modification tissulaire. D'autres chiens, qui avaient été soumis à des doses orales de 75, 110 et 225 mg/kg pendant six mois, ont présenté des signes d'ataxie, de rigidité musculaire et de tremblements. Aucun émoussement apparent de la conscience n'a été observé.

Des doses quotidiennes intraveineuses de 37,5 mg/kg de métronidazole ont été administrées à quatre chiens (2 mâles et 2 femelles) 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Chez les 2 mâles et chez l'une des 2 femelles, les poids relatifs de la thyroïde sont devenus inférieurs aux valeurs témoins (diminution de 31 % chez les mâles et de 26 % chez les femelles).

Cancérogénicité :

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène du métronidazole ont été effectuées chez deux lignées différentes de souris. Dans les deux expériences, on a utilisé des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture. L'étude menée sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, sur des souris CF1, s'est poursuivie pendant 92 semaines. On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

L'analyse statistique des données macroscopiques et microscopiques de l'autopsie, réalisée à l'aide de tables de mortalité et d'autres techniques, a révélé une augmentation significative du taux de tumeurs bénignes du poumon dans le groupe des souris ayant reçu 600 mg/kg par jour. Aux doses plus faibles, 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 type de tumeur était observé 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. Aucun effet délétère uniforme sur le comportement, durant les examens de laboratoire, ni lors des examens physique, clinique ou post-mortem, n'a été observé aux doses de 75 et de 150 mg/kg ingérées pendant 28 à 80 semaines. À la dose de 300 mg/kg, après 13 semaines ou plus, une dystrophie testiculaire qui s'est révélée non réversible après une période de récupération (sans administration de médicament) de 28 semaines a été observée régulièrement; une atrophie prostatique a également été observée après 26 semaines. Dans le groupe ayant reçu 600 mg/kg par jour, 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.

Génotoxicité :

On a évalué à l'aide de deux 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 cancérigènes possibles chez l'humain. L'autre technique, le test de létalité dominante, consistait à mesurer l'effet du métronidazole sur les cellules germinales de mammifères. Des rats mâles traités à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg par jour pendant cinq jours consécutifs ont été accouplés à des rates non traitées. Le nombre des mortalités fœtales, principale mesure de létalité dominante, n'a pas augmenté chez les rates accouplées à des mâles traités.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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. Lors de quatre 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.

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

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

Lors d'une autre étude sur des rates, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des doses quotidiennes de 15 ou 30 mg/kg du 5^e au 17^e jour de la grossesse inclusivement. 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.

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

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP**.

Pour quoi **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP** est-il utilisé?

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est utilisé pour :

- traiter les infections suivantes :
 - région de l'estomac (cavité abdominale)
 - cerveau
 - poumons
- prévenir les infections chez les patients subissant une chirurgie colorectale.

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

Comment **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP** agit-il?

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP appartient à une classe de médicaments appelés antibactériens. Il tue les bactéries qui causent l'infection.

Quels sont les ingrédients dans **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP**?

Ingrédients médicinaux : métronidazole

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, azote, chlorure de sodium, eau pour injection et phosphate de sodium

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution : 5 mg/mL

Ne prenez pas METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP si :

- vous êtes allergique (hypersensible) :
 - au métronidazole
 - à d'autres médicaments de la classe du métronidazole (appelés dérivés du nitroimidazole)
 - à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans la préparation (voir la section « Quels sont les ingrédients dans **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP** ») ou l'un des composants du contenant de plastique VIAFLEX

- Vous avez :
 - un trouble génétique appelé syndrome de Cockayne (des lésions graves au foie pouvant être mortelles sont apparues chez certaines personnes atteintes du syndrome de Cockayne ayant reçu le métronidazole)
 - une maladie du système nerveux
 - des antécédents de maladie du sang
 - une affection altérant la production d'hormones par votre thyroïde sous des niveaux insuffisants (hypothyroïdie)
 - une affection altérant la production des hormones cortisol et aldostérone sous des niveaux insuffisants (hyposurréalisme)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez d'autres infections;
- vous consommez de l'alcool;
- vous prenez du disulfirame (un médicament servant à traiter l'alcoolisme) ou avez pris du disulfirame au cours des deux dernières semaines;
- vous avez des troubles rénaux;
- vous avez des troubles hépatiques;
- vous avez une grave maladie active ou chronique du système nerveux;
- vous avez un trouble sanguin quel qu'il soit (p. ex., éosinophilie transitoire, leucopénie ou autre);
- vous avez déjà présenté de l'œdème (enflure des jambes, des chevilles ou des pieds);
- vous suivez un régime alimentaire faible en sodium ou prenez des corticostéroïdes (médicaments servant à réduire les zones enflées du corps);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Le métronidazole est excrété dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous devez prendre le métronidazole pendant l'allaitement.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Après avoir reçu le métronidazole, vous pourriez vous sentir étourdi ou confus, ou souffrir de convulsions (crises) ou de problèmes de vision temporaires (comme une vision floue ou double). Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, attendez pour voir comment vous vous sentez après avoir reçu **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP**.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP :

- alcool
- disulfirame (un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme)
- warfarine (Coumadin) [un médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang]
- phénobarbital, phénytoïne (Dilantin), carbamazépine (des médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- vécuronium (un médicament utilisé pour détendre les muscles)
- lithium (un médicament utilisé pour traiter les troubles de l'humeur)
- busulfan (Myleran®) [un médicament utilisé pour traiter certains cancers du sang]
- cimétidine (un médicament utilisé pour soulager certains problèmes d'estomac)
- amiodarone et quinidine (des médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers)
- cyclosporine et tacrolimus (des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe après une greffe)
- 5-fluoro-uracile (utilisé pour traiter le cancer)
- médicaments pouvant causer des changements du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), comme certains antiarythmiques (médicaments pour les troubles du rythme cardiaque), certains antibiotiques, et les médicaments pour les troubles de santé mentale

Si vous n'êtes pas certain, parlez-en à votre professionnel de la santé avant d'utiliser le métronidazole.

Comment prendre METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP :

- Votre professionnel de la santé injectera lentement le métronidazole dans votre veine (perfusion intraveineuse).
- NE buvez PAS d'alcool avant, pendant et jusqu'à 72 heures après avoir reçu METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP. Le fait d'éviter de consommer de l'alcool aidera à prévenir les effets secondaires comme les douleurs à l'estomac, les nausées, les

vomissements, les battements de cœur très rapides ou irréguliers (palpitations), les maux de tête et les bouffées vasomotrices.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de métronidazole qui vous convient.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre perfusion prévue, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour organiser votre prochain traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- constipation
- indigestion (maux d'estomac)
- perte d'appétit
- douleur à l'estomac
- diarrhée
- nausées et vomissements
- sécheresse de la bouche
- enflure ou changement de couleur de la langue (langue chargée)
- goût métallique désagréable dans la bouche
- urine foncée
- miction douloureuse
- bouffées vasomotrices
- maux de tête
- difficulté à dormir, fatigue
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée

METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP peut fausser les résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Problèmes cardiaques : battements de cœur très rapides ou irréguliers, douleur thoracique, étourdissements, faiblesse, vision floue, évanouissement. Ces symptômes peuvent également se produire lorsque METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP est pris avec des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque)			√
Dépression (humeur dépressive qui perdure) : difficulté à dormir ou trop dormir, changements dans l'appétit ou le poids, faible estime de soi, culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et activités avec les amis, diminution de la libido (appétit sexuel) et pensées de mort ou de suicide.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Neuropathie optique (enflure de l'œil qui endommage le nerf optique) : douleur lors du mouvement de l'œil, vision floue, perte de vision		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, sensibilité au toucher de l'abdomen			√
Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles de couleur claire, démangeaisons sur tout le corps		√	
Encéphalopathie (affection du cerveau) : les symptômes peuvent comprendre un changement de l'état mental accompagné de problèmes, tels que confusion, difficulté à penser, désorientation, évanouissement, hallucinations, mouvements musculaires soudains et involontaires, tremblements ou contractions			√
Ataxie : incapacité à coordonner les mouvements volontaires, problèmes d'utilisation des bras et des jambes			√
Neuropathie périphérique : Engourdissement, brûlure, picotements, douleurs aux mains ou aux pieds, sensibilité au toucher		√	
Dysarthrie (difficulté à parler)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Crises (convulsions) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			√
Méningite : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur au cou, très grande sensibilité à la lumière vive, confusion, crises, somnolence ou difficulté à se réveiller, perte d'appétit ou de soif, éruption cutanée			√
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruptions cutanées graves) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation touchant la peau et/ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions.			√
Nécrolyse épidermique toxique (NET) (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques et/ou desquamation de grandes zones du corps			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (réaction cutanée grave pouvant toucher plus d'un organe) : fièvre, éruption cutanée grave, desquamation de la peau, enflure des ganglions lymphatiques, sensation pseudogrippale, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort à la poitrine, sensation de soif, mictions (fait d'uriner) moins fréquentes, volume réduit d'urine			√
Infection vaginale à la levure : sécheresse vaginale, brûlure et pertes vaginales		√	
Troubles musculaires : spasmes musculaires, douleurs et courbatures musculaires, raideur articulaire		√	
Thrombophlébite (caillot de sang dans une veine de la jambe ou du bras) : enflure et rougeur le long de la veine qui est très sensible ou douloureuse au toucher		√	
Sensation générale d'inconfort (malaise), enflure du visage, enflure des jambes ou des mains (œdème périphérique), frissons, douleur, sensation de brûlure ou enflure au point d'injection		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Leucopénie / neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		√	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymose ou saignement plus long que la normale après une blessure, fatigue et faiblesse		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 courriel ou par télécopieur; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345. <p><i>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.</i></p>

Entreposage :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de METRONIDAZOLE INJECTABLE, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.baxter.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 719-9955.

Le présent dépliant a été rédigé par Corporation Baxter.

Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Dernière révision : 20 septembre 2022

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