

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP

Métronidazole

Solution à 5 mg/mL et perfusion intraveineuse

USP

Antibactérien – Antiprotozoaire

ATC J01XD01

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
10 mars 1987

Date de révision :
04 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272318

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-06
----------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.3 Interactions médicament-comportement.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament	14

9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	20
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'emploi de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP (métronidazole) est indiqué pour les usages suivants :

- **Traitement des infections bactériennes**

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

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

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 limiter l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP et d'autres antibactériens, MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP doit uniquement être utilisé pour traiter ou prévenir des infections que l'on sait causées ou que l'on soupçonne fortement qu'elles soient 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 et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au métronidazole, à d'autres dérivés nitro-imidazolés ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est contre-indiqué chez les patients atteints du syndrome de Cockayne. Des cas d'hépatotoxicité/insuffisance hépatique aiguë sévères et irréversibles à issue fatale ont été signalés après l'instauration du traitement par le métronidazole chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (*voir* [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- MÉTRONIDAZOLE 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

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP doit être administré par perfusion intraveineuse.

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement des infections anaérobies

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

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

Prévention dans le cadre de la chirurgie colorectale

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

Bien que MÉTRONIDAZOLE 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 sévère

Les patients atteints d'une affection hépatique sévère métabolisent lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites. En conséquence, chez ces patients, il faut administrer des doses de métronidazole plus faibles que les doses habituelles 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Altération sévère 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 plus élevée). Par conséquent, même si le métronidazole ne s'accumule pas chez ces patients, on peut s'attendre à une accumulation de ses métabolites. Le potentiel toxique de ces métabolites est inconnu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Hémodialyse

Dans ces cas, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale ne semble pas entraîner de réduction des concentrations sériques des métabolites du métronidazole. Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale et qui ne suivent pas de traitement d'hémodialyse doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler l'apparition de signes de toxicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

4.4 Administration

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

Risque d'embolie gazeuse : Il ne faut pas raccorder les contenants en plastique souple en série, car de l'air résiduel pourrait être aspiré dans le contenant primaire et causer une embolie gazeuse. Le fait de comprimer la solution pour administration i.v. présente dans les contenants en plastique souple en vue d'augmenter le débit peut provoquer une embolie gazeuse si l'air présent dans le contenant n'est pas complètement évacué avant l'administration. L'utilisation d'une tubulure d'administration avec prise d'air en position ouverte pourrait provoquer une embolie gazeuse. Les tubulures d'administration avec prise d'air en position ouverte ne doivent pas être utilisées avec les contenants en plastique souple.

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

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

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

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

Avant d'ajouter une substance ou un médicament à la solution, il faut vérifier que cette substance ou ce médicament est soluble et stable dans la solution de métronidazole et que le pH du métronidazole est approprié (pH de la solution : de 4,50 à 7,00). Les additifs peuvent être incompatibles. Avant d'incorporer des additifs, les directives d'utilisation du médicament à ajouter et tout autre document pertinent doivent être consultés ([voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Bien mélanger la solution après l'ajout d'additifs.

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

Ne pas conserver les solutions contenant des additifs. Jeter toute portion non utilisée. N'utiliser qu'une seule fois.

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

MÉTRONIDAZOLE 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 omise

La procédure à suivre en cas de dose omise doit être supervisée par un professionnel de la santé qualifié.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Une ingestion massive peut causer un surdosage dont les signes et les symptômes comprennent des nausées, des vomissements et des effets neurotoxiques, y compris l'ataxie, la confusion, la désorientation, les convulsions et la neuropathie périphérique. Des effets neurotoxiques, notamment des convulsions et une neuropathie périphérique, ont été signalés après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré à raison de 6 à 10,4 g tous les 2 jours.

Traitement

Les effets d'un surdosage peuvent nécessiter 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 des quantités importantes de métronidazole et de ses métabolites de la circulation générale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution, 5 mg/mL	Acide citrique anhydre, phosphate de sodium dibasique anhydre, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables USP

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est une solution isotonique stérile, apyrogène, jaune pâle pour perfusion intraveineuse, conditionnée dans un sac de PVC à usage unique. Chaque millilitre de solution renferme : métronidazole (5 mg), chlorure de sodium (7,90 mg) pour l'ajustement de la tonicité, et phosphate de sodium dibasique anhydre et acide citrique anhydre comme tampons. Cent millilitres (100 mL) de solution renferment 14 mEq de sodium. L'osmolarité et le pH de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP sont approximativement de 290 mOsm/L et de 5,7, respectivement.

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est offert en sac de PVC de 100 mL (numéro de référence : 7811).

Incompatibilité : MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP ne doit pas être mélangé à du lactate de sodium à 5 % p/v et à du dextrose à 10 % p/v injectables.

Reconstitution : MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est une solution prête à l'emploi qui ne nécessite aucune dilution ni aucun tamponnage.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

MÉTRONIDAZOLE 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 à la fois aérobies et anaérobies, il faut envisager l'administration concomitante d'antibiotiques actifs contre les aérobies responsables.

Alcool

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

Disulfirame

L'administration concomitante du métronidazole et du disulfirame peut entraîner des réactions psychotiques et de la 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Teneur en sodium

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

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Certaines données obtenues dans le cadre d'études chez les rats et les souris ont montré que le métronidazole pourrait causer des tumeurs chez ces espèces lorsqu'il est administré par voie orale pendant une longue période et à doses élevées. Le métronidazole s'est révélé mutagène lors des épreuves in vitro effectuées sur des bactéries. Dans le cadre d'études menées sur des cellules de mammifères in vitro, les données probantes relatives à l'effet mutagène du métronidazole étaient insuffisantes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La pertinence de ces résultats pour les humains est inconnue. L'utilisation inutile de ce médicament doit être évitée. Son utilisation doit être réservée aux conditions décrites (voir [1 INDICATIONS](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets indésirables du métronidazole tels que les convulsions, les étourdissements et la neuropathie optique peuvent affecter la capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Appareil 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 par conséquent recommandé que dans le traitement de la trichomonase, l'utilisation du métronidazole soit restreinte aux patients chez qui une infection à *T. vaginalis* importante a été confirmée par des techniques diagnostiques appropriées.

Système sanguin et lymphatique

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les patients atteints d'une maladie hépatique sévère, 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 administrer des doses de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP plus faibles que les doses habituelles recommandées et user de prudence.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une surveillance clinique et en laboratoire (y compris un hémogramme) 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 les patients recevant du métronidazole, la détermination des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), d'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT), de lactico-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 quand 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 faussement basses ([voir 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

Système nerveux

Des troubles neurologiques sévères (y compris des convulsions et des neuropathies périphérique et optique) ont été signalés chez certains patients traités par le métronidazole (administré par voie orale ou intraveineuse). Il faut cesser le traitement par le métronidazole à l'apparition de n'importe quel symptôme neurologique anormal tel que l'ataxie, les étourdissements, la confusion ou tout autre effet indésirable sur le système nerveux central (SNC).

Une encéphalopathie a été signalée 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 touchant le 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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

On a rapporté un cas isolé de détérioration neurologique profonde, mais réversible, après une dose orale unique de métronidazole; il est donc recommandé qu'un patient prenant MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP pour la première fois ne soit pas laissé sans surveillance 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 sévères, une attention médicale immédiate.

Fonction rénale

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère qui ne sont pas sous hémodialyse doivent faire vérifier leurs taux sanguins de métronidazole et des métabolites du métronidazole, et il faut surveiller les signes de toxicité.

L'hémodialyse élimine des quantités importantes de métronidazole et de ses métabolites de la circulation générale. Il pourrait donc être nécessaire d'administrer une dose supplémentaire 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 et résistance

Apparition de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'être bénéfique pour le patient et risque d'entraîner l'apparition 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, si l'administration de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP à une patiente enceinte est considérée comme nécessaire, il faut sopeser les bienfaits potentiels pour la mère par rapport aux risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune étude n'a été effectuée chez les enfants par Pfizer Canada SRI; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir [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 maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (*voir [1.2 Personnes âgées](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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.

Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, éosinophilie.

Affections cardiaques : tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée. Des cas de prolongation de l'intervalle QT ont été rapportés, en particulier lorsque le métronidazole était administré en concomitance avec des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*). On pourrait observer un aplatissement de l'onde T sur les tracés de l'électrocardiogramme.

Affections oculaires : neuropathie optique.

Affections gastro-intestinales : pancréatite, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, vomissements, nausées, anorexie, glossite, sécheresse de la bouche, décoloration de la langue, dyspepsie, rares cas de colite pseudo-membraneuse.

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

Affections hépatobiliaires : ictère. Des cas d'hépatotoxicité sévère ou d'insuffisance hépatique aiguë, dont certains d'issue fatale et survenus très subitement après l'instauration du traitement par le métronidazole à action générale, ont été signalés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (la période de latence entre l'instauration du traitement et l'apparition de signes d'insuffisance hépatique était aussi courte que 2 jours) (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité.

Évaluations : Une augmentation des enzymes hépatiques et un abaissement réversible des concentrations plasmatiques de lipides ont été observés.

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, arthralgie, myalgie.

Affections du système nerveux : encéphalopathie, méningite aseptique, convulsions, neuropathie périphérique, ataxie, somnolence, dysarthrie, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie, céphalées.

Des neuropathies périphériques ont été signalées chez quelques sujets ayant pris des doses orales modérément élevées ou 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 détérioration neurologique profonde a été rapporté moins de 2 heures après l'administration de métronidazole. Cet incident n'est pas relié directement à l'importance de la dose.

Affections psychiatriques : dépression, état confusionnel, insomnie.

Affections des reins et des voies 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.

Affections des organes de reproduction et du sein : prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse vaginale, 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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), enflure du visage, prurit, urticaire, hyperhidrose, érythème, éruption cutanée.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : L'administration de métronidazole à des patients buvant de l'alcool est associée à des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des céphalées et/ou une tachycardie. Ce résultat est probablement attribuable à l'inhibition de l'ALDH par le métronidazole, entraînant l'accumulation

d'acétaldéhyde, un métabolite toxique de l'alcool (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments présentés ci-dessous est fondé sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Busulfan : Un traitement concomitant par le métronidazole peut accroître les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui peut augmenter le risque d'effets toxiques graves associés à ce dernier et entraîner notamment un syndrome d'obstruction sinusoidale, une inflammation des muqueuses gastro-intestinales et une maladie veino-occlusive hépatique.

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

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. Selon certains rapports, le métronidazole est métabolisé plus rapidement lorsqu'il est administré en concomitance avec le phénobarbital. Dans un tel cas, il est recommandé d'envisager une augmentation des doses de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP.

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

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

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : Des cas de prolongation de l'intervalle QT ont été rapportés, en particulier lorsque le métronidazole était administré en concomitance avec des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

5-fluorouracile : Le métronidazole diminue la clairance du 5-fluorouracile, ce qui peut causer des effets toxiques associés à ce dernier.

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

Autrement, des contrôles fréquents des taux 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 coumariniques, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine et une augmentation du risque d'hémorragie. Chez les patients prenant du métronidazole en concomitance avec la warfarine ou d'autres agents coumariniques oraux, il faut surveiller attentivement le temps de prothrombine et le ratio international normalisé (RIN), ajuster la 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

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire : Le métronidazole fausse les résultats de certaines analyses sanguines (taux sériques d'ASAT [SGOT] et d'ALAT [SGPT], taux sérique de LDH, de triglycérides ou de glucose-hexokinase). La détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption UV qui se produit quand le NADH est oxydé en NAD. Cette interférence est attribuable à la similarité entre les pics d'absorption du NADH (340 nm) et du métronidazole (322 nm) à un pH de 7 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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 inactif sur le système nerveux central. Aux doses de 0,5 g/kg et plus, on a observé une certaine activité anticonvulsivante chez la souris et le rat, les réflexes rachidiens ont été inhibés chez le chat anesthésié et on a noté de l'hypnose chez le rat.

Le métronidazole administré par perfusion intraveineuse à des doses de 40 à 50 mg/kg à 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque pendant 30 à

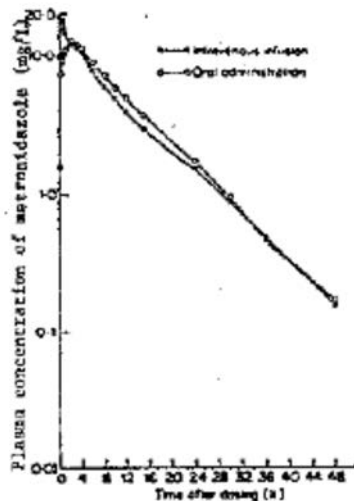
60 minutes après la perfusion. On n'a noté que peu ou pas d'effets sur les tracés de l'électrocardiogramme. Avec le métronidazole et le véhicule utilisés, les chiens traités ont eu tendance à saigner plus facilement que les chiens non traités, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

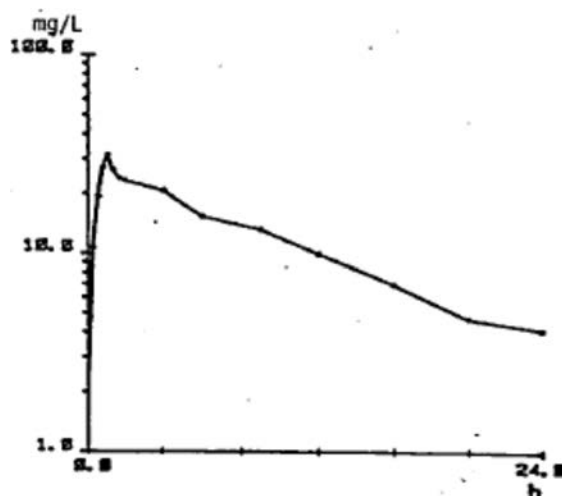
Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en 1 à 2 heures. Après l'administration de doses orales uniques de 500 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont atteint approximativement 13 mg/L. Avec une posologie de 500 mg administrés 3 fois par jour par voie i.v., un état d'équilibre a été atteint après environ 3 jours. Les moyennes des concentrations maximales et minimales établies à ce moment-là étaient respectivement de 26 et de 12 mg/L; la demi-vie d'élimination était d'environ 7 à 8 heures. La comparaison de la pharmacocinétique du métronidazole administré par voie orale et par voie i.v. a révélé que pour les 2 voies, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps était essentiellement identique. Veuillez consulter la figure 1.

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



Dans le cadre de 2 études cinétiques au cours desquelles une dose unique de 1,5 g de 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 de 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 représentant de 6 % à 15 % de la dose. Les métabolites qui apparaissent dans l’urine sont produits surtout par l’oxydation de la chaîne latérale [1-(β -hydroxyéthyl)-2-hydroxyméthyl-5-nitro-5-imidazole et acide 2-méthyl-5-nitro-imidazole-1-ylacétique] et par la glucuroconjugaison, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

Le métronidazole est la principale substance qui apparaît 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 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 le liquide	Concentration plasmatique
Bile	500 mg 4 f.p.j. par voie orale x 10 jours	26 mg/L (le 5 ^e jour) 20 mg/L (le 15 ^e jour)	s.o.* s.o.
Salive	500 mg par voie orale dose unique	7 mg/L (après 2-3 heures)	s.o.
Placenta	250 mg par voie orale dose unique	0-1,4 mg/kg (après 4-5 heures)	3,0-6,9 mg/L (maternelle)
Embryon	250 mg par voie orale dose unique	0-1,0 mg/kg	3,0-6,9 mg/L (maternelle)
Lait maternel	200 mg par voie orale	1,3-3,4 mg/L	1,8-3,9 mg/L
Liquide céphalo- rachidien	500 mg par voie orale 2 f.p.j.	11,0-13,9 mg/L	8,3-15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg par voie orale 3 f.p.j.	35 mg/L Méninges enflammées	s.o.
	600 mg i.v. 3 f.p.j.	43 mg/L	s.o.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg par voie orale 4 f.p.j.	24,2 mg/L	s.o.

* Non disponible

f.p.j. : fois par jour; s.o. : sans objet

Fonction rénale diminuée

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

Hémodialyse

Au cours de l'hémodialyse, le métabolite hydroxylé du métronidazole est éliminé 3 fois plus rapidement du plasma que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses 2 métabolites est présentée dans le tableau 3.

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

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

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

Dialyse péritonéale continue ambulatoire

On a administré 750 mg de métronidazole par voie i.v. à 5 patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). On a observé des changements non significatifs en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques du métronidazole (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance corporelle totale). La dialyse péritonéale ne semble pas diminuer les concentrations plasmatiques des métabolites du métronidazole.

Fonction hépatique altérée

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP doit être conservé à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C), et à l'abri de la lumière et du gel.

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, entre autres, avec :

- 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 médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (voir [4.4 Administration](#)).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

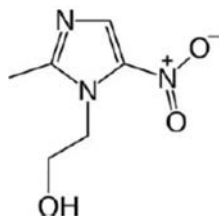
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : métronidazole

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

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

Formule développée :



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

On ne dispose pas de renseignements sur les études cliniques.

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.

Tableau 4 – Activité* du métronidazole contre les bactéries anaérobies

	N ^{bre} de souches testées	POURCENTAGE CUMULATIF DE MICROORGANISMES SENSIBLES À LA CONCENTRATION INDIQUÉE (mg/L)										
		0,1	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128,0	256
Bacteroides du groupe fragilis	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 CMI.

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

Tests de sensibilité

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Le tableau 5 indique les DL₅₀ du métronidazole

Tableau 5 – Valeurs de la DL₅₀ pour le métronidazole

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

F : femelle; i.p. : intrapéritonéale; i.v. : intraveineuse; M : mâle

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

Des doses totales de 125, 200 et 250 mg/kg de métronidazole ont été administrées en 4 ou 5 injections à des intervalles d'une heure à des couples de chiens Beagle, mâles et femelles, sauf dans le cas de la

dose de 125 mg/kg, dont les injections ont été administrées toutes les demi-heures. À la dose de 200 mg/kg, le mâle s'est mis à trembler pendant la troisième injection; quant à la femelle, elle a semblé légèrement léthargique après la troisième injection, et son rythme cardiaque s'est accéléré au cours de l'injection finale. Après l'administration des doses de 125 et de 250 mg/kg, aucun signe ou symptôme d'intolérance au point d'injection n'a été observé.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

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

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

Cependant, à l'examen microscopique, la structure de la glande thyroïde des animaux traités était restée dans les limites de la normale. Lors d'une autre étude effectuée dans les mêmes conditions, l'évaluation de la fonction thyroïdienne avant et après la période d'administration des doses n'a pas révélé d'effet du métronidazole sur cette fonction chez les rats.

Des doses quotidiennes orales de 0, 25 et 50 mg/kg de métronidazole ont été administrées à des chiens pendant 1 mois. Ceux-ci n'ont présenté aucun changement physique ou biologique ni de modification tissulaire. D'autres chiens, qui avaient reçu des doses orales de 75, 110 et 225 mg/kg pendant 6 mois, ont présenté une ataxie, une rigidité musculaire et des 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 4 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 la femelle).

Cancérogénicité

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène du métronidazole ont été effectuées chez 2 lignées différentes de souris. Dans les 2 expériences, des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture, ont été utilisées. L'étude menée sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, sur des souris CF1, s'est poursuivie pendant 92 semaines. On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

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

Des tests ont aussi été effectués sur des rats auxquels des doses de 75, 150 et 300 mg/kg par jour incorporés au régime alimentaire pendant 80 semaines consécutives ont été administrées; une dose de 600 mg/kg par jour a été administrée pendant 13 semaines seulement. Aucun effet délétère uniforme sur les plans du comportement, des examens de laboratoire et des examens physique ou post mortem n'a été observé aux doses de 75 et de 150 mg/kg ingérées pendant 28 à 80 semaines. À la dose de 300 mg/kg, après 13 semaines ou plus, une dystrophie testiculaire qui s'est révélée non réversible après une période de récupération (sans administration de médicament) de 28 semaines a été observée régulièrement; une atrophie prostatique a également été observée après 26 semaines. Dans le groupe ayant reçu 600 mg/kg par jour, une fréquence élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie prostatique, ainsi qu'une réduction marquée de l'augmentation du poids ont été notées. Une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes a été observée, mais seulement chez les rates qui avaient reçu la dose de 300 mg/kg par jour.

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

Génotoxicité

La possibilité d'un effet mutagène du métronidazole a été évaluée à l'aide de 2 techniques différentes. La première de ces techniques consistait à utiliser une souche bactérienne indicatrice servant à déceler les effets mutagènes : les résultats obtenus ont été positifs. Cependant, la propriété antibactérienne inhérente au métronidazole ne fait que compliquer davantage l'extrapolation des risques génétiques ou carcinogènes possibles chez l'humain. L'autre technique, le test de létalité dominante, consistait à mesurer l'effet du métronidazole sur les cellules germinales de mammifères. Des rats mâles traités à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg par jour pendant 5 jours consécutifs ont été accouplés à des rates non traitées. Le nombre de mortalités fœtales, principale mesure de létalité dominante, n'a pas augmenté chez les rates accouplées à des mâles traités.

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. Dans 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 gestation. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au produit n'a été observé.

Durant une étude, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des lapines (groupes de 18) à la dose de 15 ou 30 mg/kg par jour, du 6^e au 18^e jour inclusivement de la gestation. 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.

Dans 5 études menées chez la rate, le métronidazole a été administré soit par incorporation à la nourriture à la concentration de 0,13 % pendant 18 jours au cours de la gestation, soit par intubation gastrique à des doses variant de 50 à 200 mg/kg par jour pendant des périodes allant de 10 jours (milieu de la période de gestation) à 40 jours (avant et pendant la gestation). Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament n'a été observé au cours de ces 5 études.

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

Dans une étude sur les souris, 2 groupes ont été traités du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le métronidazole était administré par intubation gastrique à des doses de 10 et 20 mg/kg par jour. Aux doses utilisées, le métronidazole n'a présenté aucune activité tératogène.

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE, USP (solution, 5 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 263478. Corporation Baxter (Canada). (20 septembre 2022).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrMÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP?

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est utilisé pour :

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

Les médicaments antibactériens comme MÉTRONIDAZOLE 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, MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP doit être utilisé exactement comme il a été prescrit. Une mauvaise utilisation ou la surutilisation de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP peut entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP (résistance). Cela signifie qu'il est possible que MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP ne soit plus efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP agit-il?

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'*antibactériens*. Il tue les bactéries qui causent l'infection.

Quels sont les ingrédients de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP?

Ingrédient médicinal : métronidazole

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique et eau pour préparations injectables

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution à 5 mg/mL

N'utilisez pas MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) :
 - au métronidazole;
 - à d'autres médicaments comme le métronidazole (appelés *dérivés nitro-imidazolés*);
 - à l'un des ingrédients non médicaux contenus dans la préparation (voir la section « Quels sont les ingrédients de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP? ») ou à l'un des composants du contenant souple en PVC;
- vous avez :
 - un trouble héréditaire appelé syndrome de Cockayne. Des dommages sévères au foie qui peuvent être mortels ont été rapportés après l'administration de métronidazole à des patients atteints du syndrome de Cockayne;
 - une maladie du système nerveux;
 - des antécédents de maladie du sang;
 - une maladie qui empêche votre glande thyroïde de produire suffisamment d'hormones (hypothyroïdie);
 - une maladie (insuffisance surrénale) due à la production insuffisante de certaines hormones (cortisol et aldostérone).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez d'autres infections;
- vous avez consommé de l'alcool;
- vous prenez du disulfirame (un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme) ou avez pris ce médicament au cours des 2 semaines précédentes;
- vous avez des troubles des reins;
- vous avez des troubles du foie;
- vous avez une maladie active ou chronique sévère 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 hyposodé (faible en sel) ou vous prenez des corticostéroïdes (des médicaments qui servent à atténuer l'enflure);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé déterminerez ensemble si vous devriez recevoir du métronidazole pendant que vous allaitez.

Autres mises en garde

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Après avoir reçu du métronidazole, vous pourriez vous sentir étourdi ou confus, ou être victime de convulsions ou de problèmes de vue passagers (comme une vision brouillée ou double). Attendez de voir comment vous réagissez à MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP avant de conduire ou d'utiliser une machine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP :

- l'alcool;
- le disulfirame, un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme;
- la warfarine (Coumadin®), un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins;
- le phénobarbital, la phénytoïne (Dilantin^{MD}) et la carbamazépine, des médicaments utilisés pour traiter les convulsions (épilepsie);
- le vécuronium, un médicament utilisé pour relâcher les muscles;
- le lithium, un médicament utilisé pour traiter les troubles de l'humeur;
- le busulfan (Myleran®), un médicament utilisé pour traiter certains cancers du sang;
- la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter certains troubles d'estomac;
- l'amiodarone et la quinidine, des médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers;
- la cyclosporine et le tacrolimus, des médicaments utilisés pour prévenir le rejet des organes transplantés;
- le 5-fluorouracile, un médicament utilisé pour traiter le cancer;
- les médicaments pouvant causer une variation du rythme cardiaque (prolongation de l'intervalle QT), comme certains antiarythmiques (des médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque), certains antibiotiques et les médicaments utilisés dans le traitement de problèmes de santé mentale.

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

Comment MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé injectera le métronidazole lentement dans une de vos veines (perfusion intraveineuse);
- Cessez de consommer de l'alcool avant, pendant et jusqu'à 72 heures après l'administration de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP afin de prévenir des effets secondaires tels que des crampes abdominales, des nausées, des vomissements, des battements cardiaques très rapides ou irréguliers (palpitations), des maux de tête et des bouffées de chaleur.

Dose habituelle

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

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez de recevoir une dose 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 MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP?

Lorsque vous prenez ou recevez MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- constipation;
- indigestion (estomac dérangé);
- perte d'appétit;
- maux d'estomac;
- diarrhée;
- nausées, vomissements;
- sécheresse buccale;
- enflure ou changement de couleur de la langue (langue villeuse);
- goût métallique désagréable dans la bouche;
- urine foncée;
- miction (action d'uriner) douloureuse;
- bouffées de chaleur;
- maux de tête;
- difficulté à dormir, sensation de fatigue;
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée.

MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP peut fausser les résultats des épreuves sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer des tests sanguins et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire, éruption cutanée ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
Problèmes cardiaques : battements de cœur très rapides ou irréguliers, douleur à la poitrine,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
étourdissements, faiblesse, vision brouillée, perte de conscience. Cela peut aussi se produire lorsque MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP est administré avec des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque).			
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, des rassemblements, de la famille et des amis, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou idées suicidaires.		√	
Neuropathie optique : (enflure à l'intérieur de l'œil qui endommage le nerf optique) : douleur lors des mouvements oculaires, vision brouillée ou perte de la vue.		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.			√
Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps.		√	
Encéphalopathie (trouble du cerveau) : les symptômes peuvent comprendre une altération de l'état mental causant notamment : confusion, difficulté à penser, désorientation, évanouissements, hallucinations, spasmes musculaires, tremblements, mouvements brusques.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Ataxie : incapacité à coordonner des mouvements volontaires, difficultés à utiliser ses bras et ses jambes.			√
Neuropathie périphérique : engourdissement, sensation de brûlure, picotements, douleurs aux mains ou aux pieds, sensibilité au toucher.		√	
Dysarthrie (difficulté à parler)		√	
Crises convulsives : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			√
Méningite : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque, grande sensibilité à la lumière vive, confusion, convulsions, somnolence ou difficulté à se réveiller, absence d'appétit ou de soif, éruption cutanée.			√
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée sévère) : rougeurs, cloques et/ou desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des ganglions.			√
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée sévère) : rougeurs, cloques et/ou desquamation (peau qui pèle) touchant de grandes surfaces de peau.			√
Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) (une réaction cutanée grave pouvant toucher un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sévère, desquamation de la peau, enflure des ganglions, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise dans la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite.			
Infection vaginale à levures : sécheresse, sensation de brûlure et pertes vaginales.		√	
Troubles musculaires : spasmes musculaires, douleurs et courbatures d'origine musculaire, raideur dans les articulations.		√	
Thrombophlébite (caillots de sang dans les bras ou les jambes) : enflure et rougissement le long d'une veine qui devient extrêmement sensible ou douloureuse au toucher.		√	
Sensation de gêne généralisée (malaise), enflure du visage (œdème facial), enflure des jambes ou des mains (œdème périphérique), frissons, douleur, sensation de brûlure ou enflure au point d'injection.		√	
Leucopénie/neutropénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs, courbatures, symptômes rappelant ceux de la grippe.		√	
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : tendance à faire des bleus et à saigner plus longtemps en cas de blessure, fatigue, faiblesse.		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez ce produit à la température ambiante (20 °C à 25 °C), à l'abri de la lumière et du gel.

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

Pour en savoir plus sur MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.pfizer.ca/>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 04 juillet 2023