MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrFLAGYL MD

(métronidazole)

Crème dosée à 10 % p/p

Antibactérien – Antiprotozoaire

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto, ON
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1970

Date de révision :
08 mai 2025

version sanofi 13 datée du 08 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293271

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, gastro-intestinales	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, neurologique	2025-05

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 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6

7.1 Populations particulières 11

7.1.1 Femmes enceintes 11

7.1.2 Allaitement 12

7.1.3 Enfants 12

7.1.4 Personnes âgées 12

8 EFFETS INDÉSIRABLES 12

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 12

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 14

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses ..... **Error! Bookmark not defined.**
9.3 Interactions médicament-comportement..... **Error! Bookmark not defined.**
9.4 Interactions médicament-médicament..... 14
9.5 Interactions médicament-aliment..... 15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 15
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
10.1 Mode d'action 16
10.2 Pharmacodynamie..... 16
10.3 Pharmacocinétique..... 17
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 21
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 21
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 22
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 22
14 ESSAIS CLINIQUES..... 22
15 MICROBIOLOGIE..... 22
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 25
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... 29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLAGYL (métronidazole) est indiqué pour :

Protozooses

FLAGYL est indiqué pour le traitement des infections à *Trichomonas* chez la femme (infection à protozoaires causée par *Trichomonas vaginalis*).

Vaginose bactérienne

FLAGYL est indiqué pour le traitement de la vaginose bactérienne.

FLAGYL a des propriétés antibactériennes et antiprotozoaires. Pour réduire le développement de bactéries/protozoaires résistants aux médicaments et maintenir l'efficacité de FLAGYL et d'autres médicaments antibactériens/antiprotozoaires, FLAGYL ne doit être utilisé que pour traiter des infections avérées ou fortement suspectées d'être causées par des bactéries/protozoaires.

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.

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.

2 CONTRE-INDICATIONS

FLAGYL (métronidazole) est contre-indiqué chez les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés du nitroimidazole, ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de la préparation ou de son contenant. Pour une liste complète de ces ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

FLAGYL ne doit pas être administré aux malades présentant des troubles neurologiques actifs, des antécédents de dyscrasie, d'hypothyroïdie ou d'hyposurrénalisme.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas graves d'hépatotoxicité ou d'insuffisance hépatique aiguë, ayant parfois mené au décès, survenus très rapidement après le début du traitement, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à action générale chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Dans cette population, il convient donc d'utiliser FLAGYL seulement après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages et uniquement s'il n'existe aucun autre choix de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il ne faut envisager l'instauration d'un traitement par FLAGYL chez les femmes que dans les cas où l'infection à *Trichomonas* a été confirmée par les techniques diagnostiques appropriées. Chez les hommes, il est recommandé d'administrer le métronidazole par voie orale à ceux qui, de toute évidence, sont la source de la réinfection de leur partenaire sexuelle, ainsi qu'à ceux qui souffrent d'une trichomonase génito-urinaire reconnue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement vaginal

Crème – Introduire dans le vagin le contenu entier de l'applicateur de crème FLAGYL 1 ou 2 fois par jour pendant 10 ou 20 jours consécutifs, même pendant les règles. L'applicateur ne doit pas être utilisé après le 7e mois de grossesse.

Affection hépatique grave
Les sujets souffrant d'une affection hépatique grave ne métabolisent que lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces sujets, il faut administrer des doses de Flagyl plus faibles que celles qui sont habituellement recommandées, et user de prudence. Toutefois, en raison du manque de données pharmacocinétiques, il est impossible de recommander des doses spécifiques pour ces patients. Ainsi, une surveillance étroite des concentrations sanguines de métronidazole et de l'apparition de signes de toxicité est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

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

Enfants (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de FLAGYL chez les enfants ne sont pas connues. En raison du manque de données pharmacocinétiques, aucune recommandation d'ordre posologique ne peut être faite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées :
L'innocuité et l'efficacité de FLAGYL dans la population gériatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit omettre la dose oubliée et le schéma posologique régulier doit être repris. Les patients doivent être informés de **ne jamais appliquer une double dose**.

5 SURDOSAGE

Symptômes

On fait état de tentatives de suicide et de surdosages accidentels comportant la prise orale de doses de métronidazole atteignant 12 g.

Traitement

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

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
Crème vaginale	Tube : métronidazole à 10 % p/p dans une base de crème. Un applicateur plein administre 500 mg de métronidazole.	Glycérine, monostéarate de glycéryle, méthylparaben, eau purifiée, acide stéarique, propylparaben et trolamine

Crème vaginale FLAGYL (métronidazole) : Offerte en tube de 60 g avec applicateur.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

On a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut éviter d'employer inutilement ce médicament. Son emploi doit être réservé au traitement des affections décrites dans la section 1 INDICATIONS.

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

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

L'efficacité des condoms ou des diaphragmes pourrait être réduite par les corps gras contenus dans la crème vaginale à base de métronidazole. Leur emploi n'est donc pas recommandé durant le traitement par FLAGYL.

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

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

L'administration de produits contenant des ions sodium risque d'entraîner une rétention sodique. On doit donc administrer avec précaution le métronidazole en préparation injectable aux patients qui reçoivent des corticostéroïdes en même temps ou aux patients qui ont une prédisposition à l'œdème.

Cancérogenèse et mutagenèse

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

La tumorigenèse pulmonaire est l'un des plus importants effets du métronidazole chez la souris. Cet effet a été observé dans le cadre des 6 études réalisées chez cette espèce, y compris une étude où les animaux ont été traités au moyen d'un schéma posologique intermittent (toutes les 4 semaines seulement). Chez les sujets exposés à de très fortes doses (environ 1500 mg/m^2, soit environ 3 fois la dose recommandée le plus souvent chez l'humain dans le cas d'un adulte pesant 50 kg), on a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs hépatiques malignes chez les mâles. De plus, les résultats publiés de l'une des études réalisées chez la souris font état d'une augmentation de la fréquence des lymphomes malins et des néoplasmes pulmonaires associés à l'administration par voie orale du médicament pendant toute la vie du sujet. Les différences observées au chapitre de la fréquence de ces effets sont significatives sur le plan statistique.

Plusieurs études dans le cadre desquelles le métronidazole a été administré par voie orale de façon

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

Comme on a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat, on doit soupeser soigneusement les bienfaits éventuels compte tenu des risques pour le patient avant d'administrer le métronidazole pendant une période plus longue que celle qui est habituellement requise.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser des machines en raison du risque de confusion, d'étourdissements, de vertiges, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles oculaires lorsqu'ils sont traités avec le métronidazole.

Gastro-intestinal

L'utilisation du métronidazole peut augmenter le risque de maladie inflammatoire de l'intestin (MII) subséquente.

Génito-urinaire

On doit aviser les patients que FLAGYL peut donner une coloration foncée à l'urine. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Hématologique

On a observé de l'éosinophilie et de la leucopénie transitoires pendant le traitement par FLAGYL. Il est recommandé de procéder à des épreuves hématologiques, particulièrement à un hémogramme avec numération leucocytaire s'il s'avère nécessaire de poursuivre le traitement pendant plus de 10 jours ou d'instaurer un second traitement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le métronidazole doit être utilisé avec la plus grande prudence chez des patients ayant des antécédents d'activité accrue des enzymes hépatiques ou de dommage hépatique associé à l'administration antérieure de métronidazole (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

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

de lésions hépatiques possibles et de cesser de prendre FLAGYL (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les sujets souffrant d'infection hépatique grave (notamment d'une encéphalopathie hépatique) ne métabolisent que lentement le métronidazole et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma.

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

Surveillance et tests de laboratoire

Chez des sujets recevant FLAGYL, la détermination des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de lactate déshydrogénase (LDH), de triglycérides, et de glucose-hexoquinase peut être faussée. En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption dans l'ultra-violet qui se produit quand le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) est oxydé en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Or, le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH (340 nm), ce qui peut révéler des valeurs anormalement basses (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Neurologique

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

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

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

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

On a signalé que des patients traités par le métronidazole ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Si les patients prenant du métronidazole présentent des symptômes indiquant un SEPR comme des maux de tête, une altération de l'état mental, des convulsions et des troubles visuels, une procédure radiologique (p. ex., IRM) doit être effectuée. Si un PRES est diagnostiqué, une maîtrise adéquate de la tension artérielle et l'arrêt immédiat du métronidazole sont conseillés. La plupart des patients se rétablissent complètement après la prise des

mesures appropriées.

Psychiatrique

Des cas d'idées suicidaires avec ou sans dépression ont été rapportés pendant le traitement par FLAGYL. Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter immédiatement leur professionnel de la santé s'ils présentent des symptômes psychiatriques pendant le traitement.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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

- **Fertilité**

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

Sensibilité/résistance

Développement d'organismes pharmacorésistants
La prescription de FLAGYL en l'absence d'infection bactérienne ou à protozoaire avérée ou fortement suspectée est peu susceptible de procurer des avantages au patient, et risque de développer des organismes résistants.

Potentiel de prolifération microbienne
L'utilisation prolongée de FLAGYL peut entraîner une prolifération de bactéries et de protozoaires non sensibles. Si l'infection n'est pas améliorée après 2 traitements de 10 jours, il faut obtenir des cultures pour guider le traitement ultérieur. Si de telles infections surviennent, cesser l'utilisation et instaurer un autre traitement.

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

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

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

Peau

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NÉT) ou la pustulose exanthémateuse généralisée aiguë (PEAG), ont été signalés avec le métronidazole (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). En cas de symptômes de SJS, de NÉT ou de PEAG, le traitement par FLAGYL doit être interrompu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

résulteront l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 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.

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

7.1.4 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables suivants ont été annoncés avec l'utilisation du métronidazole :

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

Troubles cardiovasculaires : Palpitations et douleurs thoraciques.

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Déficience auditive/perte de l'ouïe (y compris hypoacousie, surdité, surdité neurosensorielle), acouphène.

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

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

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

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

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

Troubles du système immunitaire : Œdème angioneurotique, choc anaphylactique.

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

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

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

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

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

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

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

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

Affections cutanées et sous-cutanées : Réactions d'hypersensibilité comprenant des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, un prurit, de très rares cas d'éruption pustuleuse, une pustulose

exanthémateuse généralisée aiguë (PEAG), et une éruption médicamenteuse fixe. On a signalé des cas du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NÉT). Plusieurs de ces rapports de cas ont révélé l'usage de médicaments concomitants communément associés avec le SJS ou la NÉT.

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

Une coloration foncée de l'urine a été rapportée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Un abaissement réversible des concentrations lipidiques plasmatiques a aussi été observé.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles cardiaques : Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés, plus particulièrement lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Troubles du système nerveux : vertiges.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les médicaments apparaissant dans ce tableau 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 ces interactions (celles qui constituent des contre-indications).

Il faut garder à l'esprit que les interactions médicamenteuses généralement associées à l'administration orale de métronidazole peuvent se produire avec l'administration vaginale de FLAGYL.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

Disulfiram : L'administration concomitante de disulfiram et du métronidazole a été associée à des

psychoses aiguës et à de la confusion chez certains patients. Pour cette raison, ces 2 produits ne doivent pas être associés.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés, plus particulièrement lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

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

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Interférence avec les tests de laboratoire : Le métronidazole peut interférer avec le dosage de

certaines substances dans le sang (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], lactate déshydrogénase [LDH], triglycérides, glucose), ce qui peut produire des résultats faussement négatifs ou des taux anormalement bas. Cette détermination analytique repose sur une diminution de l'absorption dans l'ultraviolet, un phénomène qui se produit lorsque l'hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) est oxydé pour former le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Cette interférence est attribuable à la similitude entre le pic d'absorption du NADH (340 nm) et celui du métronidazole (322 nm) à un pH de 7 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Flagyl (métronidazole) exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies, est doté d'une activité trichomonacide et agit également contre *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*. On n'a pas encore réussi à déterminer de façon précise le mécanisme de son action. Des auteurs ont avancé l'hypothèse que dans la réduction du métronidazole, mais seulement en présence de bactéries anaérobies ou de protozoaires, il y a formation d'un corps intermédiaire qui se fixe à l'acide désoxyribonucléique et aux protéines, entraînant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

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

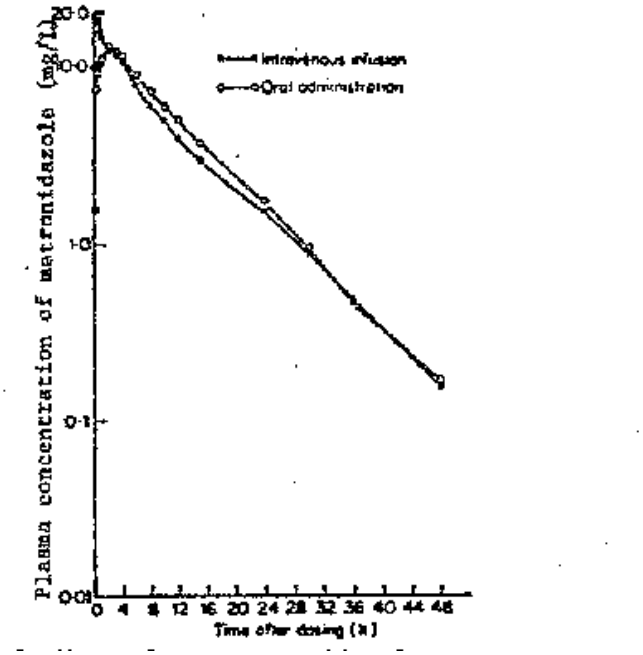
10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

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

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

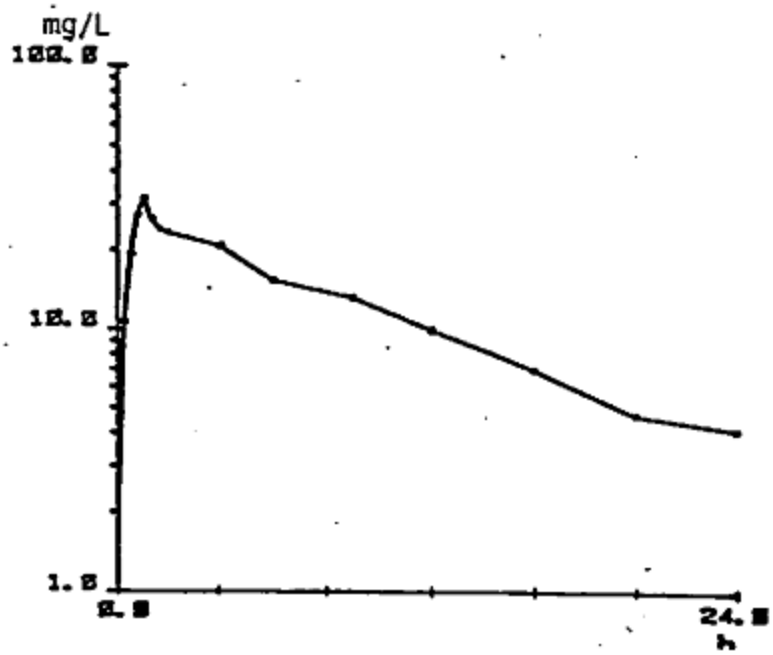
Figure 1 – Concentration plasmatique moyenne de métronidazole après l'administration d'une dose unique (500 mg) par voie orale ou intraveineuse (n = 9 femmes)



Durant 2 études cinétiques au cours desquelles on a administré une dose unique de 1,5 g de

métronidazole en perfusion intraveineuse de 50 à 60 minutes à des volontaires, on a obtenu un pic plasmatique de 30 à 40 mg/L 1 heure après le début de la perfusion. Les concentrations ont baissé à 10 mg/L après 12 heures et à 4 mg/L après 24 heures.

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



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 glycuroconjugaison, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

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

Liaison aux protéines :

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

Distribution tissulaire :

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

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

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

f.p.j. = fois par jour; i.v. = par voie intraveineuse; v.o. = par voie orale
* Données non disponibles

Fonction rénale diminuée :

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

Hémodialyse

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

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

	DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (heure)		
	Patients		
Composé	Sujets normaux	Sujets en dialyse	Sujets entre dialyse
Métronidazole	7,3 ± 1,0	2,6 ± 0,7	7,2 ± 2,4
(hydroxy-2' éthyl)- 1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole	9,8 ± 1,3	7,8 ± 4,1	34 ± 43

acide méthyl-2 nitro-5 imidazole acétique-1	--	7,9 ± 4,1	138 ± 82

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

Dialyse péritonéale ambulatoire continue

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

Fonction hépatique diminuée :

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver la crème vaginale FLAGYL (métronidazole) à une température se situant entre 15 et 30 °C.

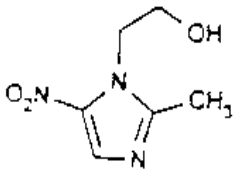
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction spéciale de manipulation requise.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

Propriétés physicochimiques :

Description :	Cristaux ou poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle.
Solubilité :	Modérément soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans l'éther et le chloroforme
pKa :	2,6
pH :	5,8 (solution saturée)
Point de fusion :	159-163 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose d'aucune donnée sur les essais cliniques.

15 MICROBIOLOGIE

Bactériologie

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

Lors d'une étude, on a déterminé les concentrations minimales inhibitrices du métronidazole sur 730 souches de bactéries anaérobies isolées à partir de spécimens cliniques. Les résultats de cette étude sont résumés dans le Tableau 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)**										
BACTÉRIE		**0,1`**	**0,5**	**1,0**	**2,0**	**4,0**	**8,0**	**16,0**	**32,0**	**64,0**	**128**	**256**
Bacteroides fragilis	77	1	12	27	56	84	97	99	100			
Bacteroides melaninogenicus	69	15	81	93	99	100						
Autres espèces du genre *Bacteroides*	72	6	42	68	85	93	96	96	99			100
Fusobacterium nucleatum	19	58	95			100						
Autres espèces du genre *Fusobacterium*	46	15	76	100								
Peptococcus et *Gaffkya*	73	3	69	88	96						96	100
Peptostreptococcus	41	29	66	76	81	83	88	90				100
Streptocoques micro-aérophiles et anaérobies	11		27			36					46	100
Coques à Gram négatif (*Acidaminococcus, Megasphaera, Veillonella*)	28	4	57	89	96	100						
Eubacterium	59	7	44	61	66		71		75	80	86	100
Arachnia	3		33									100
Propionibacterium	12		8			17						100
Actinomyces	16					13		19	50	56	63	100
Bifidobacterium	8					36		66	75	87		100
Lactobacillus	20	10	35	55		65	75			80	90	100
Clostridium perfringens	12		25	67	100							
Autres espèces du genre *Clostridium*	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*, 2e édition, Université de Californie, Los Angeles, Extension Division, 1975.

À de rares exceptions près, les coques et les bacilles gram-négatifs anaérobies non sporulés ainsi que les espèces du groupe Clostridium étaient sensibles à des concentrations de 16 mg/L ou moins de métronidazole. Pour l'inhibition de quelques souches de Peptococcus et de Peptostreptococcus, des concentrations de 128 mg/L ou plus de métronidazole ont été nécessaires. Le métronidazole a été relativement inefficace contre les souches de streptocoques et les bacilles gram-positifs non sporulés.

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

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

Test de sensibilité :
Ce sont les méthodes quantitatives qui sont les plus précises pour évaluer la sensibilité aux

antibactériens. On recommande d'utiliser la méthode de dilution en gélose ou la méthode de microdilution en bouillon. Un isolat bactérien peut être considéré comme sensible si la CMI du métronidazole ne dépasse pas 16 mg/L. Un organisme est considéré comme résistant si la CMI est supérieure à 16 mg/L.

Parasitologie

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

In vivo, on a injecté 0,5 mL d'une culture de 48 heures de Trichomonas vaginalis sous la peau du dos de 2 groupes de souris : un groupe témoin et un groupe qui a reçu du métronidazole par voie orale, à la dose quotidienne de 12,5 mg/kg de poids corporel. Au bout de 7 jours, les souris non traitées présentaient des lésions étendues semblables à des abcès et gorgées de Trichomonas, tandis que chez les souris traitées, le tissu sous-cutané était resté normal et ne présentait aucun Trichomonas.

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

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

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

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Le Tableau 5 suivant indique les DL_{50} du métronidazole.

Tableau 5 – Valeurs des DL_{50} du métronidazole

ESPÈCES	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL_{50} (mg/kg)
Souris	-- M M F	v.o. i.p. i.v. i.v.	4350 3650 1170 1260
Rat	-- M M F	v.o. i.p. i.v. i.v.	5000 5000 1575 1575

DL_{50} = dose létale médiane; i.p. = par voie intrapéritonéale; i.v. = par voie intraveineuse; v.o. = par voie orale

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

La toxicité aiguë du métronidazole a également été étudiée chez le chien. On a administré par intubation gastrique à des chiens Beagle (mâles ou femelles, 1 chien par dose) des doses orales uniques de 500, 750, 1000, 1500, 3000 et 5000 mg/kg de métronidazole. La dose orale la plus élevée n'ayant pas entraîné de troubles neurologiques et de vomissements graves a été de 500 mg/kg. Aux doses plus élevées, on a observé de l'ataxie, la perte du sens de l'orientation spatiale, l'assoupissement, une démarche à l'aveuglette, un état général d'inconscience, des convulsions, des nausées avec ou sans vomissements. Aucun animal n'est mort, mais, par compassion, les chiens qui avaient reçu 1500 et 5000 mg/kg ont été sacrifiés, respectivement, 48 heures et 2½ heures après l'administration du produit.

On a administré à des couples de chiens Beagle, mâles et femelles, des doses totales de 125, 200 et 250 mg/kg de métronidazole en 4 ou 5 injections à des intervalles d'une heure, sauf dans le cas de la dose de 125 mg/kg dont les injections ont été administrées toutes les demi-heures. À la dose de 200 mg/kg, le mâle s'est mis à trembler pendant la troisième injection; quant à la femelle, elle a semblé légèrement léthargique après la troisième injection, et son rythme cardiaque s'est accéléré au cours de l'injection finale. Après l'administration des doses de 125 et de 250 mg/kg, on n'a observé aucun signe d'anomalie ni d'intolérance au point d'injection.

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

animaux soumis à cette étude.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

On a administré à des rats des doses orales quotidiennes de 0, 25 et 50 mg/kg pendant 1 mois, de 100 mg/kg pendant 15 jours, ou de 1000 mg/kg pendant 30 jours. À l'exception d'atteintes testiculaires consistant en une desquamation épithéliale mineure et une diminution des spermatocytes dans l'épididyme dans les groupes soumis aux doses de 100 et de 1000 mg/kg par jour, on n'a noté aucune anomalie apparente. On n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité ou l'embryogenèse.

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. On n'a observé aucun signe d'intolérance au point d'injection. Chez les mâles seulement, on a noté une diminution statistiquement significative du gain normal de poids, l'augmentation globale ne représentant que 90 % de celle des sujets témoins. Chez les 2 sexes des groupes traités, les moyennes de poids absolus et relatifs (par rapport au poids corporel) de la thyroïde ont été significativement plus faibles (environ 25 %) que les moyennes témoins. Cependant, à l'examen microscopique, la structure de la glande thyroïde des animaux traités était restée dans les limites de la normale. Lors d'une autre étude effectuée dans les mêmes conditions d'expérience, l'évaluation de la fonction thyroïdienne avant et après la période d'administration des doses n'a révélé aucun effet du métronidazole sur cette fonction chez les rats.

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

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

Cancérogénicité :

Études sur l'effet mutagène

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

Études sur l'effet tumorigène

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

de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture.

L'étude faite sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, faite sur des souris CF_1, s'est poursuivie pendant 92 semaines.

On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

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

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

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

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. Durant 4 études sur les lapines, le produit a été administré en capsules par voie orale, par intubation buccale ou par intubation gastrique à des doses variant de 30 à 200 mg/kg par jour, pendant des périodes de 3 à 13 jours, au cours de la grossesse. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au produit n'a été observé.

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

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

Durant une autre étude sur des rats, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des doses quotidiennes de 15 ou 30 mg/kg du 5^{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.

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

Chez l'humain, on a analysé les dossiers de 2500 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

[Pr]FLAGYL[MD]

(métronidazole, crème dosée à 10 % p/p)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre FLAGYL et lors de chaque renouvellement de prescription. 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 FLAGYL.

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas d'insuffisance hépatique grave (ayant parfois mené au décès) ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à action générale chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Si vous êtes atteint de syndrome de Cockayne, votre médecin doit surveiller votre fonction hépatique fréquemment pendant et après votre traitement.

Pour quoi FLAGYL est-il utilisé?

FLAGYL appartient au groupe de médicaments appelé antibactériens - antiprotozoaires.

Il peut être utilisé pour traiter :

- des infections du tractus génital (comme la trichomonase : une infection sexuellement transmise, les vaginoses bactériennes : une infection bactérienne du vagin).

Les médicaments antibactériens et antiprotozoaires, comme FLAGYL, ne traitent que les infections bactériennes et à protozoaires. Ils ne traitent pas les infections virales, telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début de votre traitement, FLAGYL doit être utilisé exactement tel qu'indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de FLAGYL pourrait entraîner la prolifération de bactéries/protozoaires qui ne seront pas détruits par FLAGYL (résistance bactérienne/protozoaire). Cela signifie que FLAGYL pourrait ne pas fonctionner pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament avec personne.

Comment FLAGYL agit-il?

FLAGYL agit en tuant les bactéries et les parasites (protozoaires) qui causent des infections dans votre organisme.

Quels sont les ingrédients dans FLAGYL?

Ingrédient médicinal : métronidazole.
Ingrédients non médicinaux : glycérine, monostéarate de glycérine, méthylparabène, eau purifiée, acide stéarique, propylparabène et trolamine.

FLAGYL est disponible sous la forme posologique suivante :

Crème vaginale, 10% p/p.

Ne prenez pas FLAGYL si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) au métronidazole, aux nitro-imidazoles (p. ex. tinidazole) ou à n'importe lequel des ingrédients de FLAGYL ou à l'un des constituants du contenant (voir « Quels sont les ingrédients dans FLAGYL? »).
- Vous avez une maladie du système nerveux.
- Vous avez des antécédents des problèmes sanguins.
- Vous avez d'hypothyroïdie (déficit de la glande thyroïde) ou d'insuffisance surrénale (glandes surrénales hypoactives).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLAGYL, 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 :

- êtes enceinte, pensez que vous l'êtes ou envisagez de devenir enceinte;
- allaitez, ou prévoyez d'allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel;
- avez des problèmes hépatiques;
- avez une grave maladie active ou chronique du système nerveux;
- avez une maladie du sang (p. ex. leucémie, hémophilie ou autre). Votre médecin pourrait exiger des prises de sang régulières.

Autres mises en garde à connaître :

Communiquez avec votre médecin si l'un des cas suivants se produit en prenant FLAGYL :

- Vous avez des problèmes de santé mentale. Certaines personnes prenant FLAGYL peuvent éprouver des problèmes de santé mentale tels que des pensées irrationnelles, des hallucinations, un sentiment de confusion ou de dépression, des pensées d'automutilation ou de suicide. Cela peut arriver à des personnes qui n'ont jamais eu de problèmes de santé mentale auparavant.
- Vous pouvez vous sentir somnolente, confuse, éprouver des étourdissements ou des vertiges (sensation de rotation de votre environnement) voir ou entendre des choses qui ne sont pas là (hallucinations), avoir des crises (convulsions) ou des problèmes passagers de la vue (comme une vision brouillée ou double). Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines ou d'outils.
- FLAGYL peut causer des engourdissements, des douleurs, des fourmillements, ou un sentiment de faiblesse dans les bras ou les jambes.
- Vous présentez des cas de réactions cutanées sévères (Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre »).
- L'utilisation à long terme de FLAGYL doit être soigneusement évaluée par votre médecin. Son utilisation doit être limitée aux affections décrites dans la section « Pour quoi FLAGYL est-il utilisé? ».
- FLAGYL peut rendre votre urine foncée, ce que l'on ne considère pas préoccupant.

<u>Troubles du foie</u>

- Si vous avez des problèmes de foie, avisez votre médecin.
- Des cas de toxicité hépatique grave ou d'insuffisance hépatique aiguë ayant parfois mené au décès ont été signalés avec des produits à base de métronidazole chez des patients atteints du syndrome de Cockayne.
- Si vous êtes atteint du syndrome de Cockayne, votre médecin doit aussi surveiller votre

fonction hépatique fréquemment pendant et après un traitement par le métronidazole.
- Dites-le immédiatement à votre médecin et cessez de prendre du métronidazole si vous commencez à présenter tout signe ou symptôme d'un problème de foie. Ceux-ci peuvent comprendre les suivants : maux de ventre, perte d'appétit, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, jaunisse (jaunissement de la peau et les yeux), urine foncée, selles de la couleur du mastic (jaunâtre à verdâtre) ou démangeaisons.

Santé reproductive
- Si un(e) partenaire sexuel(le) présente des signes d'infection, il(elle) doit être également examiné(e) et traité(e) par le médecin.
- Les condoms ou les diaphragmes pourraient être moins efficaces lorsque vous utilisez la crème vaginale FLAGYL. Veuillez discuter avec votre professionnel de la santé sur le choix d'une autre méthode contraceptive quand vous utilisez ce médicament.

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 de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FLAGYL :

- Anticoagulants, comme la warfarine;
- Lithium (p. ex. Carbolith[MD], Duralith[MD], Lithane[MD], Lithmax[MD]), un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- Phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété ou maîtriser l'épilepsie;
- Phénytoïne (Dilantin[MD]), un médicament utilisé pour maîtriser l'épilepsie;
- 5-fluorouracile (p. ex. fluorouracile ou « 5-FU » injectable), un médicament utilisé dans le traitement du cancer;
- Busulfan (Myleran[MD]), un médicament utilisé dans le traitement du cancer;
- Cyclosporine (Neoral[MD]), un médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire;
- Disulfirame, un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme;
- Vécuronium, un agent utilisé pour détendre les muscles pendant les interventions chirurgicales;
- Médicaments pouvant modifier le rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), comme certains antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque), certains antibiotiques et les psychotropes.

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

FLAGYL peut fausser les résultats de certaines analyses de sang. Prévenez votre professionnel de la santé si vous devez subir des analyses de sang pendant votre traitement par FLAGYL.

Comment prendre FLAGYL :

Un applicateur rempli de crème FLAGYL (500 mg) une ou deux fois par jour dans le vagin, 10 ou 20 jours consécutifs, même pendant la période des règles.

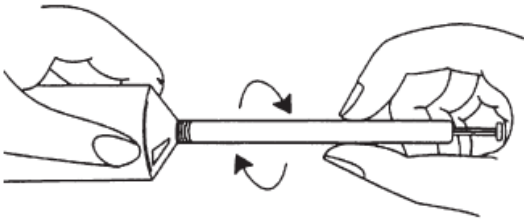
L’applicateur ne doit pas être utilisé après le 7e mois de grossesse.

Dose habituelle :

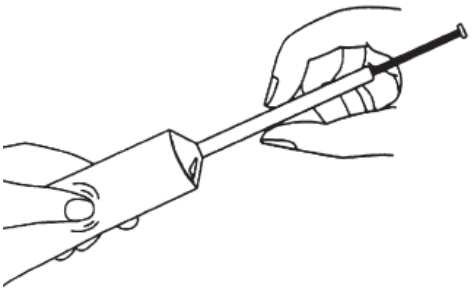
Un applicateur complet délivre 500 mg de métronidazole.

Mode d’emploi :

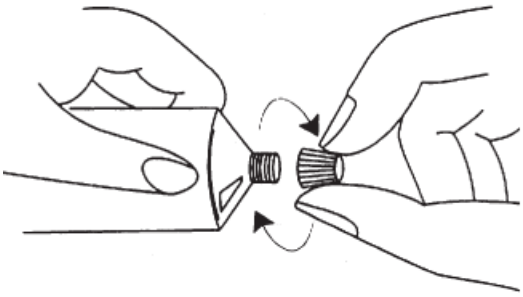
1. Retirez le bouchon du tube de crème et brisez le sceau avec la pointe du bouchon. Vissez l'extrémité ouverte de l'applicateur sur l'extrémité filetée du tube.



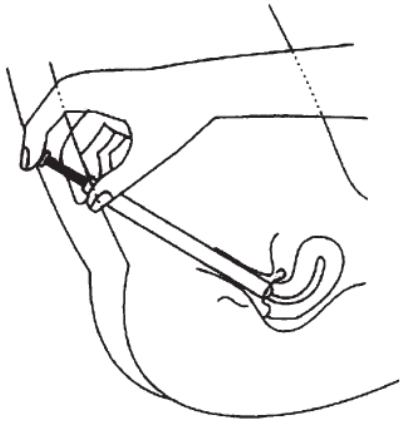
2. En pressant le tube à la base, remplissez l'applicateur jusqu'à ce que le trait rouge sur le piston soit visible.



3. Retirez l'applicateur du tube de crème une fois qu'il est plein. Remettez le bouchon sur le tube de crème.



4. Allongez-vous sur le dos, les jambes levées. Insérez l'applicateur profondément dans le vagin et déposez la crème en appuyant sur le piston.



5. Retirez l'applicateur et lavez-le avec du savon et de l'eau tiède. Rincez abondamment.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FLAGYL, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLAGYL?

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

Ces effets secondaires peuvent inclure :

- Goût désagréable en bouche
- Langue blanche ou décoloration de la langue
- Nausées, vomissements, dérangement ou maux d'estomac ou diarrhée
- Perte de l'ouïe
- Bruit, comme un bourdonnement, un tintement ou un sifflement entendu dans l'oreille
- Perte d'appétit
- Somnolence ou étourdissements
- Sécheresse du vagin et sensation de brûlure

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; baisse de la pression artérielle; avoir mal au ventre et vomir; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Réactions cutanées sévères (qui peuvent également affecter d'autres organes) : - Desquamation de la peau ou cloques (avec ou sans pus) pouvant également affecter les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, coloration violacée) - Enflure et rougeur des yeux ou du visage - Sensation de grippe, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux - Essoufflement, douleur thoracique ou inconfort			✓
Diarrhée	✓		
Troubles du foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urines foncées inhabituelles, fatigue inhabituelle			✓
Troubles du système nerveux : incapacité à coordonner des mouvements volontaires, des difficultés à utiliser vos bras et vos jambes, des difficultés à parler ou une sensation de confusion, des convulsions, une sensation de			✓

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**	
fourmillement sur la peau, une raideur de la nuque associée au mal de tête, une extrême sensibilité à la lumière vive			
Fièvre, infections inattendues, ulcères buccaux, ecchymoses, saignements de gencives ou fatigue extrême		✓	
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (gonflement du cerveau) : maux de tête, confusion, troubles visuels et convulsions			✓
Méningite (inflammation du mince tissu qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière) : forte fièvre d'apparition soudaine, maux de tête sévères, raideur au cou, confusion, nausées et vomissements			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales sévères qui peuvent atteindre le dos, particulièrement associées à des nausées, des vomissements et de la fatigue			✓
Problèmes de la vue : vision brouillée ou double		✓	
Sentiment de dépression		✓	
Douleurs dans les yeux		✓	
Irritation à l'endroit de l'application		✓	
Problèmes de santé mentale : pensées irrationnelles, hallucinations, sentiment de confusion ou de dépression			✓
Pensées ou gestes d'automutilation ou de suicide			✓
Vertiges (sensation de rotation de votre environnement)		✓	
Engourdissements, fourmillements, douleurs ou		✓	

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**	
sentiment de faiblesse dans les bras ou les jambes			
Problèmes sanguins (modification du nombre de globules blancs ou de plaquettes sanguines) : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes pseudogrippaux, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez		✓	
Problèmes cardiaques : battements cardiaques très rapides ou irréguliers, douleurs à la poitrine, étourdissements, faiblesse, vision trouble, évanouissement Ces manifestations peuvent également survenir lorsque FLAGYL est administré en même temps que des médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque).			✓
Problèmes gastro-intestinaux : Douleurs abdominales, crampes, diarrhée avec possible selles sanglantes		✓	

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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

Entreposage :
FLAGYL doit être conservé entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de FLAGYL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant sanofi-aventis Canada Inc (www.sanofi.com/fr/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 08 mai 2025