

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

Pr**NORITATE**^{MD}
Métronidazole
Crème à 1 % p/p, topique

Agent anti-rosacée

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Quebec
H7L 4A8

Date d'approbation initiale:
7 juillet 1995

Date de révision :
27 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260705

TABLEAU DES MATIÈRES

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

TABLEAU 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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	8
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.3 Interactions médicament-comportement	10
9.4 Interactions médicament- médicament	10
9.5 Interactions médicament-aliment	10
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	10
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	10
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10

10.1	Mode d'action	10
10.2	Pharmacodynamique	11
10.3	Pharmacocinétique	11
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	11
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		13
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	13
14	ESSAIS CLINIQUES.....	14
14.1	Essais cliniques par indication	14
15	MICROBIOLOGIE.....	15
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	15
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NORITATE (métronidazole) est indiqué en application topique dans le traitement des papules, des pustules et de l'érythème inflammatoires de la rosacée.

NORITATE contient un agent antibactérien, le métronidazole. Afin de réduire le risque que des bactéries résistantes aux médicaments se développent et pour conserver l'efficacité du métronidazole, NORITATE doit être utilisé seulement pour les utilisations cliniques et les indications auxquelles il a été autorisé.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de NORITATE chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (*voir* [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- NORITATE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [6 FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- NORITATE est pour une utilisation topique seulement. NORITATE n'est pas pour un usage ophtalmique, oral ou vaginal.
- Évitez tous contact avec les yeux.
- Des résultats thérapeutiques significatifs devraient apparaître dès le premier mois de traitement, et des études cliniques contrôlées ont démontré une amélioration constante, tout au long des 8 semaines de traitement. La posologie requise pour une administration à long terme n'a pas été établie avec certitude (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les patients peuvent utiliser des produits de beauté après avoir appliqué NORITATE. Le médicament doit être absorbé par la peau (« sèche ») avant appliqué des produits de beauté.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).
- Nettoyer toutes les surfaces cutanées affectées.
- Faire sortir environ ½ cm de crème NORITATE.
- Appliquer sur toutes les surfaces affectées 2 fois par jour, matin et soir. Faire pénétrer en massant délicatement.

4.5 Dose oubliée

Si les patients oublient leur dose de NORITATE, ils devraient l'appliquer dès qu'ils constatent l'oubli. Toutefois, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, les patients devraient sauter la dose oubliée et revenir à leur horaire habituel d'application. Les patients ne devraient pas utiliser davantage de crème pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de NORITATE, crème, administrée par voie topique, n'a été rapporté. Le métronidazole en application topique peut être absorbé en quantité suffisante pour provoquer des effets généraux. Ne pas excéder la dose recommandée et la dose de traitement.

Symptômes

L'ingestion massive peut provoquer des vomissements et une légère désorientation.

Traitement

Il n'y a aucun antidote spécifique. Il est suggéré d'administrer du sirop d'ipéca ou de procéder à un lavage gastrique, puis d'administrer du charbon activé, suivi d'un purgatif isotonique. Le traitement doit tenir compte des symptômes et viser le maintien des fonctions vitales.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème topique à 1 % p/p	Acide stéarique, eau purifiée, glycérine, méthylparabène, monostéarate de glycéryle, propylparabène et triéthanolamine.

NORITATE est une crème molle, de couleur blanc à blanc cassé, renfermant 10 mg de métronidazole par gramme de crème (1 % p/p) et est présenté en tubes d'aluminium de 45 g.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Bien que la rosacée soit une maladie chronique, il n'y a pour l'instant aucune donnée sur l'emploi à longue échéance de NORITATE contre cette affection. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés effectués, les patients ont été traités pour une durée maximale de deux mois (*voir* [4.1 Considérations posologiques](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Selon les expériences effectuées sur les rats et les souris, le métronidazole peut provoquer des tumeurs chez ces espèces lorsqu'il est administré à forte dose par voie orale pendant de longues périodes. La portée de ces observations chez les êtres humains traités par application topique de métronidazole est inconnue.

Le potentiel mutagène du métronidazole a été testé de deux façons : par le test de létalité dominante appliqué aux cellules reproductrices des mammifères, qui a donné des résultats négatifs, et par un test utilisant une sonde bactérienne, qui a, quant à lui, donné des résultats positifs. La propriété antimicrobienne inhérente du métronidazole complique l'interprétation de ce résultat pour ce qui est d'un risque possible pour l'être humain (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

Hématologique

Le métronidazole est un nitroimidazole et doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des signes ou des antécédents de dyscrasies sanguines.

Ophtalmique

On a rapporté que le NORITATE peut provoquer le larmoiement. Par conséquent, le contact dans ou proche des yeux doit être évité.

Des conjonctivites associées à une utilisation topique sur le visage de métronidazole ont été

reportées.

Peau

Tout contact avec les yeux est donc à éviter. Si une irritation locale survient, les patients doivent être avisés d'utiliser le médicament moins fréquemment, d'en cesser temporairement l'emploi ou d'interrompre le traitement jusqu'à nouvel ordre.

L'exposition non nécessaire ou prolongée au soleil, incluant les lits de bronzage et les lampes solaires, devraient être évitées lors de l'utilisation du NORITATE. Le métronidazole pourrait accroître la sensibilité de la peau à la lumière du soleil.

Sensibilité dermatologique

Lors d'essais cliniques, trois cas présumés de dermatite de contact ont été recensés durant le traitement par NORITATE. La sensibilité au NORITATE a été confirmée chez un seul de ces patients lors d'une nouvelle exposition au produit. Chez les autres patients, aucun lien formel de cause à effet n'a pu être établi (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Néanmoins, les médecins doivent être conscients du risque de réaction de sensibilité dermatologique à NORITATE ou de sensibilisation croisée avec d'autres préparations à base d'imidazole, comme le clotrimazole et le tioconazole (voir [9.4 Interactions médicament- médicament](#)).

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de NORITATE en l'absence d'une indication autorisée est peu susceptible de procurer des bénéfices au patient et le rend à risque de développer des bactéries résistantes au métronidazole.

Potentiel de prolifération bactérienne

Une résistance au métronidazole a été documentée. S'il y a absence d'amélioration clinique après 8 semaines, le traitement par NORITATE doit être réévalué.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune expérience n'a à ce jour porté sur l'emploi de NORITATE chez des patientes enceintes. Le métronidazole administré par voie générale franchit la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation fœtale. Aucune toxicité fœtale n'a été observée après administration orale de métronidazole chez des rats ou des souris. Toutefois, comme les épreuves de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire quelle sera la réponse chez l'être humain, il ne faut utiliser ce médicament dans la grossesse qu'après avoir pesé soigneusement le pour et le contre.

7.1.2 Allaitement

Même si les taux sanguins de métronidazole sont nettement plus bas après l'administration topique qu'après l'administration orale, il faut choisir entre mettre fin à l'allaitement ou cesser l'administration du médicament en prenant en considération l'importance du médicament pour la mère. Après administration orale, le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on retrouve dans le plasma.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NORITATE chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 1.1 Enfants](#)).

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

8.1 Aperçu des effets indésirables

Après administration topique, l'absorption du métronidazole est minime et, par conséquent, la concentration plasmatique est faible. Des réactions indésirables semblent moins susceptibles de se produire en lien avec la prise de la forme orale du médicament avec NORITATE, mais la possibilité ne peut être exclue.

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 réactions indésirables déclarées ont été, entre autres, une irritation, une sécheresse et des picotements cutanés transitoires, de même que trois cas présumés de dermatite de contact. La fréquence de ces effets dermatologiques a été d'environ 3 à 4 % lors des essais cliniques.

Des effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, constipation, malaise digestif) ont été rapportés chez sept patients (moins de 2 % pour l'ensemble de l'expérience clinique effectuée avec NORITATE).

Le tableau suivant donne des renseignements spécifiques sur les réactions indésirables observées lors de deux essais cliniques contrôlés durant lesquels en tout, 99 patients ont reçu NORITATE.

Tableau 2 : Réactions indésirables observées lors de deux essais cliniques contrôlés

Réactions indésirables/système	Degré	Fréquence (N ^{bre} de patients)	Mesures correctrices
DERMATOLOGIQUES			
Sensation de brûlure	Léger	1	Non requises
	Modéré	1	Non requises
Prurit	Léger	2	Non requises
Prurit/érythème/ brûlure	Léger-modéré	1	Non requises
Érythème	Léger	1	Non requises
Peau huileuse	Léger	1	Non requises
Photosensibilité	Modéré	1	Non requises
Érythème papuleux	Léger	1	Médicament abandonné
Dermatite de contact	Modéré	1	Médicament abandonné
	Grave	2	Médicament abandonné
GASTRO-INTESTINALES			
Nausées	Léger	1	Non requises
	Modéré	1	Non requises
Éructations	Léger	1	Non requises
Malaise digestif	Léger	1	Non requises
	Grave	2	Médicament abandonné*
Crampes gastro-intestinales/anorexie	Modéré-grave	1	Médicament abandonné**

* L'un de ces patients avait probablement reçu un antibiotique par voie orale.

**Patients prédisposés aux malaises digestifs

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles cardiaques : des allongements de l'intervalle de QT ont été reportés particulièrement lorsque le métronidazole est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir [9.4 Interactions médicament- médicament](#)).

Troubles oculaires : troubles visuels transitoires, notamment diplopie, myopie, vision trouble,

diminution de l'acuité visuelle et altération de la vision en couleur. Des cas de neuropathie/névrite optiques ont été rapportés. Un larmoiement peut également survenir si NORITATE est appliqué trop près de la région oculaire.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : bouffées congestives, éruptions pustuleuses et urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : Le métronidazole par voie orale interagit avec l'alcool, produisant une réaction de type disulfirame. Bien que cette réaction n'ait pas été rapportée lors de l'administration topique, il est impossible d'écarter tout à fait l'éventualité d'une interaction avec l'alcool.

9.4 Interactions médicament- médicament

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : Des allongements de l'intervalle de QT ont été reportés particulièrement lorsque le métronidazole est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

Traitement anticoagulant oral (comme la warfarine): Les interactions médicamenteuses sont moins susceptibles de survenir lors de l'administration topique, mais il faut les garder à l'esprit lorsque NORITATE est prescrit à des patients qui prennent un traitement anticoagulant. Le métronidazole par voie orale pourrait potentialiser l'effet anticoagulant de la coumarine et de la warfarine, ce qui allonge le temps de prothrombine.

D'autres préparations à base d'imidazole, comme le clotrimazole et le tioconazole: Les médecins doivent être conscients du risque de réaction de sensibilité dermatologique à NORITATE ou de sensibilisation croisée avec d'autres préparations à base d'imidazole, comme le clotrimazole et le tioconazole.

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

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

NORITATE, crème topique, est particulièrement efficace contre la composante papulo-pustuleuse inflammatoire de la rosacée. Les mécanismes par lesquels NORITATE atténue les lésions inflammatoires de la rosacée sont inconnus, mais pourraient reposer sur un effet antibactérien ou sur un effet anti-inflammatoire.

10.2 Pharmacodynamique

Selon les observations cliniques et expérimentales, la rosacée apparaît par suite de changements dégénératifs qui affectent le collagène et le tissu élastique périvasculaire (et peut-être aussi vasculaire). Cette dystrophie dermique entraîne une dilatation des petits vaisseaux qui provoque une télangiectasie, de l'érythème et des bouffées de chaleur. Avec le temps, une incompetence des petits vaisseaux s'installe, s'accompagnant alors d'une infiltration de substances potentiellement inflammatoires dans l'espace périvasculaire, d'où l'apparition de papules, de pustules et de nodules lupoïdes. Selon une autre hypothèse, certains antigènes, y compris celui de la mite *Demodex folliculorum*, ou encore, une légère altération des composantes du collagène et du noyau, pourrait générer une réponse immunitaire qui s'accompagne de manifestations inflammatoires.

Étant donné que le métronidazole est particulièrement efficace contre les manifestations papulo-pustuleuses inflammatoires de la maladie, son mode d'action repose peut-être sur un effet anti-inflammatoire. Il a en effet été prouvé que le métronidazole exerce un effet pharmacologique direct sur la fonction cellulaire des neutrophiles, inhibant la génération des espèces productrices de superoxydes. D'autres chercheurs ont fourni des preuves d'activité anti-inflammatoire, de modification de la fonction des granulocytes et d'effets sélectifs sur certains aspects de l'immunité à médiation humorale et cellulaire.

10.3 Pharmacocinétique

Après administration orale, le métronidazole est rapidement et presque entièrement absorbé. Le médicament ne se fixe pas de façon significative aux protéines sériques et il diffuse bien dans tout l'organisme, la plus faible concentration s'observant dans les graisses. Le métronidazole est excrété principalement dans l'urine sous forme de molécule-mère, de métabolites oxydatifs et de conjugués.

L'absorption percutanée du métronidazole à partir d'une crème à 2 % a été étudiée chez 16 volontaires de sexe masculin en bonne santé, après une seule application de 100 mg de crème sur une zone de peau intacte et sur une zone de peau excoriée, à la région scapulaire. Après 12 heures d'exposition à la crème, il n'y avait pas de médicament décelable dans le plasma. Une moyenne d'environ 1,3 % de la dose a été récupérée dans l'urine (peau intacte et excoriée) et d'environ 0,1 à 0,2 %, dans les fèces.

Dans le cadre d'une autre étude, du métronidazole à 0,5 %, à 1 % et à 2 % a été appliqué à des volontaires, sur une zone de peau intacte ou excoriée, pendant 44 jours. Au terme de cette période, les taux plasmatiques se situaient sous le seuil de détection (< 20 ng/mL) chez six sujets sur 24, et jusqu'à un maximum de 58 ng/mL chez un sujet (moyenne pour les autres sujets : 31 ng/mL). Ces concentrations sont plus de 100 fois inférieures à celles que produit un seul comprimé de 250 mg. Par conséquent, utilisé normalement, NORITATE produit des concentrations générales minimales de métronidazole.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15 à 30 °C).

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

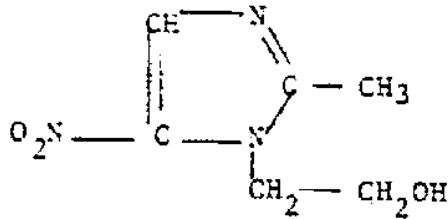
L'information n'est pas disponible pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Métronidazole
Nom chimique :	1-H-imidazole-1-éthanol, 2-méthyl-5-nitro ou 2-méthyl-5-nitroimidazole-1-éthanol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_6H_9N_3O_3$ 171,16 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Le métronidazole est une poudre cristalline, de couleur blanche à jaune pâle, inodore et son goût est amer et métallique.
Solubilité :	Il est peu soluble dans l'eau et dans l'alcool à 20 °C : 1,0 g/100 mL dans l'eau et 0,5 g/100 mL dans l'éthanol. Il est légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther (< 0,05 g/100 mL). Il est soluble dans les acides dilués.
pH :	Le pH de la solution aqueuse saturée est de 5,8.
Intervalle de fusion :	159-163°C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Le traitement des papules, des pustules et de l'érythème inflammatoires de la rosacée

Deux études randomisées, contrôlées et à double insu ont été effectuées auprès de patients atteints de rosacée pendant une période de huit semaines. Dans l'une de ces études, le groupe témoin recevait du placebo, alors que dans l'autre, le groupe témoin recevait de la tétracycline administrée par voie orale (250 mg, trois fois par jour) comme norme active de comparaison. Dans les deux études, la crème NORITATE a été appliquée aux zones affectées deux fois par jour. Les résultats sont résumés dans le tableau qui suit.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques dans les essais cliniques pour traitement des papules, des pustules et de l'érythème inflammatoires de la rosacée

No de l'étude	Nombre de patients évalués (n)	% de patients chez qui les lésions inflammatoires ont diminué substantiellement		% de patients chez qui l'érythème a diminué	
		NORITATE	Placebo	NORITATE	Placebo
CMT 1286	82 patients	NORITATE	Placebo	NORITATE	Placebo
		77%* (32/42)	57% (23/40)	Érythème léger avant le traitement dans les deux groupes, avec légère diminution	
		*p < 0,05 vs placebo (nombre de lésions)			
CMT 1487	101 patients	NORITATE	Tétracycline	NORITATE	Tétracycline
		86% (42/49)	87% (45/52)	Légère diminution lors des deux traitements	
		Aucune différence significative entre les traitements			

Des différences statistiquement significatives ont été observées entre la crème NORITATE et la crème placebo pour ce qui est du nombre des lésions, surtout après le premier mois. NORITATE s'est révélé statistiquement et cliniquement comparable à la tétracycline administrée par voie orale. Aucun des traitements n'a produit d'effet sur la composante télangiectasique de la maladie.

15 MICROBIOLOGIE

Cette information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Les valeurs de DL₅₀ pour le métronidazole sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Les valeurs de DL₅₀

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	--	p.o.	4350
	M	i.p.	3650
	M	i.v.	1170
	F	i.v.	1260
Rat	--	p.o.	5000
	M	i.p.	5000
	M	i.v.	1575
	F	i.v.	1575

M : mâle; F : femelle; p.o. : *per os*; i.p: intrapéritonéale; i.v.: intraveineux

Les signes de toxicité associés à l'administration orale et intraveineuse de métronidazole ont été sédation, ataxie et décès chez les souris, et sédation et décès chez les rats. Des doses uniques de 500, 750, 1000, 1500, 3000 ou 5000 mg/kg de métronidazole ont été administrées par sonde gastrique à des chiens ; des vomissements graves se sont produits avec toutes les doses de plus de 500 mg/kg, accompagnés d'ataxie, de désorientation dans la sphère spatiale, de somnolence, de déambulation à l'aveuglette et de convulsions.

Toxicité subaiguë et chronique

Le tableau suivant résume les résultats des épreuves de toxicité subaiguë et chronique.

Tableau 5 : Résultats des épreuves de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée (mois)	Résultats
Rat	0, 25, 50 100 1000	Orale Orale Orale	1 0,5 1	Aucune anomalie, à l'exception d'une desquamation épithéliale épидидymaire mineure dans les groupes sous 100 et 1000 mg/kg.
Rat : 20 M 20 F	30	i.v.	1	Diminution statistique du gain pondéral chez les mâles seulement.
Chien	0, 25, 50	Orale	1	Aucune anomalie
Chien	75, 110, 225	Orale	6	Ataxie, rigidité musculaire, tremblements
Chien : 2 M 2 F	37,5	i.v.	5 jours/ sem. x 1 mois	Poids relatif des thyroïdes inférieur à celui des témoins chez deux mâles et une femelle.
M : mâle; F : femelle; i.v.: intraveineux				

Cancérogénicité

Deux études de tumorigénicité distinctes ont été effectuées avec du métronidazole chez deux différentes souches de souris. Le métronidazole a été administré dans la nourriture des animaux, à des doses quotidiennes de 75, de 150 et de 600 mg/kg pour les deux expériences. L'une de ces expériences, sur des souris Swiss, a pris fin après 78 semaines, et l'autre, faite sur des souris CF1, a pris fin après 92 semaines. Rien n'a indiqué que l'administration de métronidazole à l'une ou l'autre de ces doses puisse exercer une quelconque réaction indésirable sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel et la consommation d'aliments de ces animaux. Toutefois, la survie des souris du groupe traité a été meilleure que celle des témoins.

L'analyse statistique, faite au moyen de la table de survie et d'autres techniques et appliquée aux données macroscopiques et microscopiques recueillies à l'autopsie, a révélé une augmentation significative du taux de tumeurs pulmonaires bénignes dans les groupes de souris traitées avec 600 mg/kg. À la posologie inférieure, une semblable tendance à la hausse a été notée. Toutefois, ces changements ne se sont pas révélés significatifs et il faut noter que ce type de tumeurs a également été observé chez jusqu'à 30 % des souris du groupe non traité.

Chez le rat, des doses de 75, de 150 et de 300 mg/kg/j ont été administrées par voie orale dans la nourriture pendant 80 semaines consécutives. Une dose de 600 mg/kg a été administrée pendant 13 semaines seulement. L'examen physique, l'examen du comportement, les épreuves de laboratoire et l'autopsie n'ont pas permis d'identifier le moindre effet délétère notable avec les doses de 75 et de 150 mg/kg, entre la 28^e et la 80^e semaines. À la dose de 300 mg/kg, une dystrophie testiculaire a régulièrement été observée après 13 semaines ou plus et elle n'est pas rentrée dans l'ordre après une période de récupération de 28 semaines (sans administration de médicament) ; une atrophie de la prostate a également été observée à 26 semaines. On a constaté une fréquence plus élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie de la prostate, accompagnée d'une réduction marquée du taux de gain pondéral dans le groupe recevant une dose de 600 mg/kg. Une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes a été notée chez les femelles seulement, dans le groupe recevant 300 mg/kg.

Deux études de tumorigénicité indépendantes effectuées sur des hamsters ont donné des résultats négatifs.

Génotoxicité

Le potentiel mutagène du métronidazole a été mesuré à l'aide de deux méthodes. Dans une étude au cours de laquelle une sonde bactérienne était utilisée pour déceler les effets mutagènes possibles, des résultats positifs ont été enregistrés. La propriété antimicrobienne inhérente du métronidazole vient compliquer l'interprétation du risque génétique et carcinogène que peut poser le produit pour l'être humain. L'autre méthode, le test de létalité dominante, a servi à mesurer l'effet du métronidazole sur les cellules reproductrices des mammifères. Des rats mâles ayant reçu des doses de métronidazole pouvant atteindre 600 mg/kg/j, cinq jours durant, ont été accouplés avec des femelles non traitées. La mortalité fœtale, mesure principale de la létalité dominante, n'a pas augmenté chez ces femelles accouplées aux mâles traités.

Toxicologie particulière

Irritation primaire de l'œil

Les effets irritants de la crème de métronidazole topique à 0,5 %, à 1 % et à 2 % sur l'œil ont été testés chez des lapins et comparés avec les résultats obtenus auprès d'un groupe témoin sous placebo. Chez trois animaux, un aliquot (0,1 mL) de l'une des présentations de crème a été placé dans la paupière inférieure d'un seul œil. On a vérifié l'aspect et la gravité des lésions oculaires au bout d'une heure et 1, 2, 3, 4 et 7 jours après instillation. Une légère irritation de la conjonctive a été observée chez plusieurs animaux, tant dans le groupe exposé à la substance active que dans le groupe exposé au placebo. Les yeux des animaux de tous les groupes traités sont revenus à la normale dans les trois jours suivant l'instillation. Aucun des lapins n'a manifesté d'inflammation de la cornée ou de l'iris.

Épreuves sur l'irritation dermatologique cumulative chez l'humain

Trois dosages de crème de métronidazole (0,5 %, 1 % et 2 %) ont été testés en administration quotidienne chez 24 sujets sains, pour une durée de 44 jours. Chaque dosage (0,2 g) a été appliqué sur une mince pellicule perforée de polyester non adhésive et fixé au moyen d'un

pansement adhésif hypoallergène sur la peau intacte de la région scapulaire. De la crème à 2 % a en outre été appliquée à une zone de peau excoriée, également à la région scapulaire. Une crème placebo a été utilisée auprès du groupe témoin. Les points d'application sont restés couverts en tout temps entre les applications.

On a pu observer de légères irritations réparties aléatoirement dans les deux groupes, mais aucun signe systématique d'irritation aiguë ou cumulative ou de réaction allergique à l'une ou l'autre des présentations n'a été noté. Après 44 jours, aucun signe de photosensibilité n'est apparu, à l'exception d'un cas d'érythème léger après exposition à de la lumière UV, à la région où la peau avait été dénudée. L'érythème est disparu en une journée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rNORITATE^{MD}

Crème de métronidazole topique

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **NORITATE** 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 **NORITATE**.

Pourquoi NORITATE est-il utilisé?

- NORITATE est utilisé pour traiter la rosacée.
- La rosacée est une affection chronique de la peau qui cause une rougeur persistante sur le visage et le nez qui rougissent naturellement.
- Le gel topique NORITATE contient un agent antibactérien appelé métronidazole et il devrait être utilisé exactement selon les directives de votre médecin. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation de NORITATE peut entraîner la croissance de bactéries que le métronidazole ne sera pas en mesure d'éliminer. Autrement dit, le NORITATE ou d'autres produits contenant du métronidazole pourraient devenir inefficace pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

Comment NORITATE agit-il?

NORITATE agit en réduisant l'inflammation, les boutons et la rougeur et/ou en détruisant les bactéries.

Quels sont les ingrédients dans NORITATE?

Ingrédients médicinaux : métronidazole

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, eau purifiée, glycérine, méthylparabène, monostéarate de glycéryle, propylparabène et triéthanolamine.

NORITATE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Crème; 1% p/p.

Ne prenez pas NORITATE si :

- vous êtes allergiques au métronidazole ou tout autres ingrédients contenus dans NORITATE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre [Marque nominative], 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 :

- avez des antécédents de maladie du sang;
- éprouvez une sensation de picotement ou de brûlure intense lorsque vous utilisez NORITATE. Il vous conseillera peut-être d'utiliser le médicament moins souvent, de cesser temporairement l'application du médicament ou de mettre fin au traitement;
- êtes enceinte ou planifiez l'être;
- allaitez ou planifiez allaiter;
- êtes âgés de moins de 18 ans.

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 les médicaments alternatifs.

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

- les médicaments qui contiennent de l'alcool et les boissons alcoolisées ;
- les anticoagulants oraux (médicaments qui éclaircissent le sang), comme la warfarine et la coumarine.
- des médicaments qui causent des perturbations d'ECG (certains antiarythmiques (médicaments pour les troubles du rythme cardiaque), certains antibiotiques, des médicaments psychotropiques).
- antifongiques (médicaments pour traiter les infections fongiques) comme la clotrimazole et le trioconazole.

Comment prendre NORITATE :

- NORITATE est réservé à l'application sur la peau.
- Respectez les directives de votre médecin quant à la durée du traitement par NORITATE et n'utilisez pas ce médicament plus longtemps qu'il ne vous l'a recommandé.
- Évitez toute exposition inutile ou prolongée au soleil. Ceci inclut les lits de bronzage et les lampes solaire Le métronidazole peut rendre votre peau plus sensible à la lumière du soleil.
- Ce médicament est destiné exclusivement à l'usage externe. N'utilisez pas la crème NORITATE pour traiter une infection de la peau si NORITATE n'a pas été prescrit expressément à cette fin. N'appliquez pas NORITATE dans les yeux ni dans la région oculaire. Si ce médicament pénètre dans les yeux, rincez-les sans tarder, soigneusement et abondamment à l'eau fraîche du robinet. Si vos yeux brûlent encore ou vous font mal, consultez votre médecin.

Dose habituelle

- Utilisez NORITATE exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. N'augmentez jamais la quantité de NORITATE prescrite ni la durée du traitement qui vous a été recommandée par votre médecin.
- Nettoyez votre peau et asséchez-la doucement avant d'appliquer NORITATE.
- Faites sortir environ ½ cm de crème NORITATE et appliquez le médicament sur toutes les surfaces affectées 2 fois par jour, matin et soir. Faites pénétrer en massant délicatement. Lavez-vous les mains après l'application.
- Vous pouvez appliquer des produits de beauté sur votre peau dès que la crème NORITATE est sèche.
- Vous devez utiliser ce médicament pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Des résultats devraient apparaître dès le premier mois de traitement, et une amélioration constante devrait être observée tout au long des 8 semaines de traitement.

Surdosage :

L'ingestion massive orale de NORITATE peut provoquer des vomissements et une légère désorientation (un état de confusion mentale).

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de NORITATE, appliquez-la dès que vous constatez votre oubli. Toutefois, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire habituel d'application. N'utilisez pas davantage de crème pour compenser la dose oubliée.

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

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

- sécheresse de la peau
- sensation de brûlure
- picotement
- inflammation ou rougeur de la peau
- éruption cutanée
- démangeaisons
- dermatite de contact (démangeaisons, cloques et rougeur de la peau)
- nausées
- malaises digestifs
- crampes

- constipation.
- vision trouble
- altération de la vision en couleur
- un larmoiement peut également survenir si NORITATE est appliqué trop près des yeux.

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	
PEU FRÉQUENT			
Irritation, sécheresse, sensation de brûlure, picotement, inflammation ou rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, dermatite de contact	√		
Nausées, malaises digestifs, crampes	√		
INCONNU			
Vision trouble et altération de la vision en couleur		√	
Allongement de l'intervalle QT (changement de l'activité électrique du cœur lors d'un ECG) : battements de cœur irréguliers, douleur thoracique, étourdissements, faiblesse, évanouissement			√

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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conserver à température ambiante (15 à 30 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de NORITATE :

- 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 www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 27 juin 2022