

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr} **MINT-METRONIDAZOLE**

Comprimés de métronidazole

Comprimés à 250 mg, voie orale

USP

ANTIBACTÉRIEN – ANTIPROTOZOAIRE

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L5T 2M3

Date d'homologation initiale :
27 FÉV 2023

Date de révision :
19 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278986

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite et utilisation de machines	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	01/2024

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8

7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1	Populations particulières	12
7.1.1	Femmes enceintes	12
7.1.2	L'allaitement	13
7.1.3	Pédiatrie.....	13
7.1.4	Gériatrie	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	13
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3	Interactions médicament-comportement	15
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		24
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ESSAIS CLINIQUES	25
15	MICROBIOLOGIE	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	27
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	31
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT.....		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MINT-METRONIDAZOLE (comprimés de métronidazole) est indiqué pour :

Infections bactériennes

Traitement : Une culture et des tests de sensibilité devraient être effectués afin d'identifier les organismes en cause et de déterminer leur sensibilité au métronidazole. Selon le jugement clinique et les résultats bactériologiques prévus, on peut commencer le traitement en attendant les résultats de ces tests. Cependant, une modification du traitement peut être nécessaire une fois que ces résultats sont disponibles.

En présence d'une infection mixte à la fois aérobie et anaérobie, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être envisagée.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#).

Le métronidazole a aussi été utilisé dans le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales et pulmonaires (certaines avec abcès) causées par des bactéries anaérobies.

Prophylaxie : En cas de signes d'infection, des échantillons doivent être prélevés pour être mis en culture afin d'identifier les organismes responsables et d'administrer le traitement approprié.

Vaginose bactérienne

MINT-METRONIDAZOLE est indiqué pour le traitement de la vaginose bactérienne.

Infections protozoaires

- Infections *trichomonales* chez les hommes et les femmes (infection protozoaire causée par *Trichomonas vaginalis*).
- Amibiase hépatique et intestinale.
- Giardiase.

Afin de réduire le développement de bactéries/protozoaires résistants aux médicaments et de maintenir l'efficacité de MINT-METRONIDAZOLE et d'autres médicaments antibactériens/antiprotozoaires, MINT-METRONIDAZOLE ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont il est prouvé ou fortement suspecté qu'elles sont causées par des bactéries/protozoaires sensibles. Lorsque des informations sur la culture et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les profils de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

1.1 Pédiatrie

Infections anaérobies, vaginose bactérienne et trichomonase

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique.

Amibiase et giardiase

Pédiatrie (< 18 ans) : Voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#).

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

MINT-METRONIDAZOLE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés du nitroimidazole, ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients atteints du syndrome de Cockayne. Une hépatotoxicité grave irréversible/une insuffisance hépatique aiguë parfois mortelles ont été signalées après l'instauration du traitement par le métronidazole chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Patients atteints de troubles neurologiques actifs ou ayant des antécédents de dyscrasie sanguine.
- Patients atteints d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Un cas rare de détérioration neurologique réversible mais profonde a été rapporté après une dose orale unique de métronidazole ; Il est donc conseillé de ne pas laisser un patient prenant du métronidazole pour la première fois sans surveillance pendant une période de deux heures.

Les patients dont le métronidazole a été administré pendant une période plus longue que celle qui est habituellement recommandée, on doit surveiller l'apparition d'effets indésirables tels qu'une neuropathie périphérique ou centrale (p. ex., paresthésie, ataxie, étourdissements, crises convulsives).

Le traitement par MINT-METRONIDAZOLE doit être interrompu si de l'ataxie ou tout autre symptôme affectant le système nerveux central (SNC) apparaît (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Maladie hépatique sévère: Les patients atteints d'une maladie hépatique sévère métabolisent lentement le métronidazole, ce qui entraîne une accumulation de métronidazole et de ses métabolites. Par conséquent, des doses inférieures à celles habituellement recommandées doivent être administrées avec prudence. Cependant, en raison du manque d'informations pharmacocinétiques, il n'est pas possible de donner des recommandations posologiques spécifiques pour ces patients. Il est donc recommandé de surveiller de près les taux sanguins de métronidazole et les signes de toxicité chez les patients. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

Affection rénale grave et anurie : 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. Un ajustement de la dose peut être nécessaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

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

Patients sous hémodialyse : les doses de métronidazole n'ont pas à être réduites de façon particulière puisque l'accumulation des métabolites est rapidement résorbée par l'hémodialyse.

Patients sous dialyse péritonéale : la dialyse péritonéale ne semble pas entraîner de réduction des concentrations sériques des métabolites du métronidazole.

INFECTIONS ANAÉROBIES

Adultes

Traitement : LE TRAITEMENT DOIT ÊTRE INSTAURÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE. On peut administrer plutôt un traitement oral si cela est possible ou pratique.

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

Administration par voie orale : 500 mg toutes les 8 heures.

Pédiatrie: L'innocuité et l'efficacité de métronidazole chez les enfants ne sont pas connues. En raison du manque de données pharmacocinétiques, aucune recommandation d'ordre posologique ne peut être faite. Voir [7.1.3 Pédiatrie](#).

VAGINOSE BACTÉRIENNE

Adultes

500 mg par voie orale deux fois par jour pendant sept jours.

Le traitement simultané des partenaires sexuels n'est pas habituellement indiqué.

TRICHOMONASE

On devrait considérer l'utilisation de la thérapie de métronidazole (orale ou vaginale) dans les patients seulement quand l'infection de trichomonas a été confirmée par des techniques diagnostiques appropriées. Chez les hommes, il est recommandé d'administrer 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. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#).

Traitement à dose unique: Pour les femmes et les hommes, 2g administré en dose unique après un repas.

Traitement standard de dix jours : Femmes – un comprimé de 250 mg deux fois par jour, matin et soir, pendant 10 jours consécutifs. Hommes – un comprimé de 250 mg deux fois par jour pendant 10 jours consécutifs.

Chez les hommes et les femmes, il peut parfois s'avérer nécessaire d'instaurer un second traitement de 10 jours après 4 à 6 semaines.

AMIBIASE

Adultes

Amibiase intestinale – trois comprimés de 250 mg (750 mg) trois fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Abcès amibien du foie – deux à trois comprimés de 250 mg (500 à 750 mg) trois fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Pédiatrie (< 18 ans) : Administrer de 35 à 50 mg/kg/jour en trois doses fractionnées pendant 5 à 7 jours.

Le dosage pédiatrique peut ne pas être possible pour tous les poids.

TRAITEMENT DE LA GIARDIASE

Adultes

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

Pédiatrie (< 18 ans) : Administrer de 25 à 35 mg/kg/jour en deux doses fractionnées pendant 5 à 7 jours.

Note :

- Le dosage pédiatrique peut ne pas être possible pour tous les poids.
- l'efficacité des posologies recommandées pour le traitement de l'amibiase et de la giardiose a été démontrée. Cependant, la dose optimale, la durée du traitement et le risque de récurrence n'ont pas été établis.

4.4 Administration

Les comprimés sont destinés à l'administration par voie orale.

Avertir les patients de ne pas prendre d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement au métronidazole et pendant au moins un jour après (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSAGE

Symptôme

Des doses orales uniques de métronidazole, à hauteur de 12 g, ont été rapportées dans des surdoses accidentelles. Les seuls symptômes étaient les vomissements, l'ataxie et une légère perte du sens de l'orientation. Des effets neurotoxiques, notamment des convulsions et une neuropathie périphérique, ont été signalés après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré à raison de 6 à 10,4 g tous les deux jours.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Un lavage gastrique précoce peut éliminer une quantité de médicament importante, sinon, un traitement symptomatique est recommandé.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé 250 mg de métronidazole	hydroxypropylcellulose, hypromellose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée (L-HPC LH 21), polyéthylène glycol, cellulose en poudre, acide stéarique, dioxyde de titane.

MINT-METRONIDAZOLE 250 mg : Comprimés blancs, ronds, pelliculés, biconvexes, portant l'inscription « U » d'un côté et « 226 » de l'autre, contenant 250 mg de métronidazole. Disponible en flacons de 100, 250 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le métronidazole n'a pas d'activité directe sur les bactéries aérobies ou anaérobies facultatives. Dans les patients présentant des infections aérobies-anaérobies mélangées, l'administration concomitante des antibiotiques actifs contre le composant aérobie devrait être considérée.

Cancérogénicité et mutagenèse

Il a été démontré que le métronidazole est cancérogène chez la souris et le rat. L'utilisation inutile du médicament doit être évitée. L'utilisation du métronidazole pour un traitement plus long que nécessaire doit être soigneusement évaluée.

L'activité cancérogène du métronidazole a été démontrée chez la souris et le rat. Cependant, 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 de mammifères *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 tumorigénèse 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). À des doses très élevées (environ 1 500 mg/m², soit environ 3 fois la dose la plus souvent recommandée chez l'humain pour un adulte de 50 kg en fonction du rapport mg/m²), 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. Tous ces effets sont statistiquement significatifs.

Plusieurs études sur la posologie orale à long terme chez le rat ont été réalisées. 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 sur la tumorigénicité réalisées pendant toute la durée de vie de hamsters ont donné des résultats négatifs.

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.

Appareil génito-urinaire

On doit aviser les patients que MINT-METRONIDAZOLE peut donner une coloration foncée à l'urine. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles rénaux et urinaires](#).

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

Hématologie

On a observé de l'éosinophilie, neutropénie, leucopénie, agranulocytose et de thrombopénie transitoires pendant le traitement par le métronidazole. Il est recommandé d'obtenir des épreuves hématologiques, particulièrement de procéder régulièrement 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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

MINT-METRONIDAZOLE doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'augmentation des enzymes hépatiques ou de lésions hépatiques associées à l'administration antérieure de métronidazole. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Foie et voies biliaires](#).

survenus très rapidement après le début du traitement, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à usage systémique chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Dans cette population, MINT-METRONIDAZOLE est contre-indiqué. (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients atteints d'une affection hépatique grave (dont l'encéphalopathie hépatique) métabolisent lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces patients, il faut administrer des doses de métronidazole plus faibles que les doses habituelles recommandées et faire preuve de prudence.

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

Surveillance et essais de laboratoire

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

Chez les patients recevant du métronidazole, la détermination des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de lactate déshydrogénase (LDH), de triglycérides et de glucose-hexokinase peut être faussée. En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption dans l'ultraviolet qui se produit quand le nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (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](#)).

Fonction neurologique

On a rapporté un cas isolé de détérioration neurologique profonde, mais réversible, après une seule dose orale de métronidazole ; il est donc recommandé qu'un patient prenant du métronidazole pour la première fois ne soit pas laissé sans surveillance pendant une période de deux heures.

L'apparition de signes neurologiques anormaux exige l'interruption immédiate du traitement par MINT-METRONIDAZOLE et, dans les cas sévères, une attention médicale immédiate. On peut procéder à un lavage gastrique si pas plus de deux ou trois heures ne se sont écoulées depuis l'administration du médicament.

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

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

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, crises convulsives).

Il faut conseiller aux patients de ne pas prendre d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement par le métronidazole et pendant au moins un jour après, en raison de la possibilité d'une réaction rappelant la réponse au disulfirame (effet antabuse).

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

Une méningite aseptique peut survenir avec l'emploi du métronidazole. Les symptômes peuvent apparaître dans les heures suivant l'administration d'une dose, et se résolvent généralement après l'arrêt du traitement par le métronidazole.

Psychiatrie

Des cas d'idées suicidaires avec ou sans dépression ont été signalés pendant le traitement par le métronidazole. Il faut conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé s'ils présentent des symptômes psychiatriques pendant le traitement.

Rénal

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

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

surveiller les signes de toxicité.

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

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les 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.

Sensibilité/Résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Prescrire MINT-METRONIDAZOLE en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'être bénéfique pour le patient et risque d'entraîner l'apparition d'organismes résistants.

Risque de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée de MINT-METRONIDAZOLE 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. En cas d'infection, il faut cesser d'administrer le médicament et instaurer un traitement de rechange.

Peau

Des cas graves de dermatoses bulleuses comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalés avec le métronidazole. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés](#). En présence de symptômes ou de signes de syndrome de SJS, de NET ou de PEAG, le traitement par MINT-METRONIDAZOLE doit être immédiatement interrompu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il est donc préférable de ne pas administrer le métronidazole aux femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse. Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation du fœtus. Bien que des femmes enceintes aient déjà reçu le métronidazole sans complication apparente, ses effets sur l'organogenèse fœtale humaine ne sont pas connus. Son utilisation pendant la grossesse doit être soigneusement évaluée. Dans le cas d'infections anaérobies graves, si l'administration de métronidazole à une patiente enceinte est considérée comme nécessaire, il faut soupeser les bienfaits potentiels pour la mère par rapport aux risques pour le fœtus.

7.1.2 L'allaitement

On ne doit donc pas administrer le MINT-METRONIDAZOLE aux mères qui allaitent.

Le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations voisines de celles que l'on retrouve dans le plasma.

7.1.3 Pédiatrie

Enfants (≤ 18 ans) : 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 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune donnée n'est à la disposition de Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation gériatrique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à la suite de l'utilisation du métronidazole :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie transitoire, neutropénie, leucopénie, de très rares cas d'agranulocytose et de thrombopénie ont été signalés.

Troubles cardiaques : palpitations et douleur thoracique.

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

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 gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, vomissements, détresse épigastrique, douleur épigastrique, dyspepsie, constipation. De rares cas réversibles de pancréatite ont également été signalés.

Langue saburrale, décoloration de la langue/langue chargée (p. ex. en raison d'une prolifération fongique), bouche sèche, troubles du goût, y compris un goût métallique désagréable, glossite, mucosite buccale.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : De la fièvre a été signalée.

Foie et voies biliaires : on a signalé une augmentation du taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline), une hépatite cholestatique ou mixte et une atteinte hépatique hépatocellulaire, parfois avec ictère.

Des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une greffe de foie ont été signalés chez des patients traités par le métronidazole en association avec d'autres antibiotiques.

Des cas d'hépatotoxicité grave ou d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne avec des produits contenant du métronidazole.

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke, cas exceptionnels de choc anaphylactique.

Infections et infestations : de rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés.

Examens : un abaissement réversible des taux sériques de lipides a été observé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : quelques investigateurs ont signalé un effet antithyroïdien, mais trois études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet. Une anorexie a été signalée.

Troubles du système nerveux : crises convulsives, neuropathie périphérique sensorielle, ataxie transitoire, étourdissements, somnolence, insomnie, céphalée, méningite aseptique.

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

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

Troubles mentaux : troubles psychotiques, y compris confusion et hallucinations, humeur dépressive.

Troubles rénaux et urinaires : dysurie. 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.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse vaginale et sensation de brûlure.

Un seul cas de gynécomastie a été signalé; le problème s'est résolu de lui-même à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions d'hypersensibilité, y compris bouffées vasomotrices, urticaire, éruption cutanée et prurit, éruptions pustuleuses très rares, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), éruption fixe d'origine médicamenteuse. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été

signalés. Plusieurs de ces rapports de cas ont révélé l'utilisation de médicaments concomitants connus pour être associés à un SJS ou une NET.

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Troubles cardiaques : un allongement de l'intervalle QT a été signalé, en particulier lorsque le métronidazole a été administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

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

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

Troubles du système nerveux : vertiges, somnolence, dysarthrie, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, érythème.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les médicaments énumérés sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. celles qui sont contre-indiquées).

Les patients sous métronidazole doivent être prévenus qu'ils doivent s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement et pendant au moins une journée après la fin de ce dernier (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Le métronidazole peut augmenter la puissance des substrats du CYP2C9 (par exemple, la phénytoïne et la warfarine dans le [tableau 2](#) de la section [9.4 Interactions médicamenteuses](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : Les patients sous MINT-METRONIDAZOLE doivent être prévenus qu'ils doivent s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement et pendant au moins une journée après la fin de ce dernier, car l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer une réaction rappelant la réponse au disulfirame (bouffées vasomotrices, vomissements, 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

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison

de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Busulfan	T	Le métronidazole peut hausser les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui risque d'entraîner une grave toxicité par ce dernier médicament.	L'utilisation concomitante peut entraîner une toxicité grave du busulfan.
Cyclosporine	T	Le métronidazole peut entraîner une augmentation des taux sériques de cyclosporine.	La cyclosporine sérique et la créatinine sérique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'une coadministration est nécessaire.
Inhibiteurs du cytochrome P450	T	L'administration concomitante de médicaments qui diminuent l'activité des enzymes microsomales hépatiques, telles que la cimétidine, peut entraîner une diminution du métabolisme et de la clairance plasmatique du métronidazole, ce qui peut entraîner une toxicité du métronidazole.	
Substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)	T	L'emploi concomitant du métronidazole et de substrats du CYP3A4 (p. ex., amiodarone, tacrolimus, cyclosporine, carbamazépine et quinidine) peut augmenter les taux plasmatiques des substrats respectifs du CYP3A4.	Il pourrait être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Disulfirame	É	L'administration de disulfirame et de métronidazole a été associée à des psychoses aiguës et à de la confusion chez certains patients.	Le disulfirame et MINT-METRONIDAZOLE ne doivent pas être utilisés en concomitance.
Médicaments qui allongent l'intervalle QT	T	Un allongement de l'intervalle QT a été signalé, en particulier lorsque le métronidazole a été administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.	
5-fluorouracile	EC	On signale que l'emploi du métronidazole réduit la clairance du 5-fluorouracile.	L'utilisation concomitante peut augmenter la toxicité du 5-fluorouracile.
Lithium	T	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 persistants risquent de survenir. Ainsi, si le métronidazole doit être administré à des patients qui reçoivent déjà du lithium, il est recommandé de diminuer progressivement les doses de lithium ou d'en arrêter l'administration de façon	Des contrôles fréquents des taux de lithium, de créatinine et d'électrolytes, ainsi que de l'osmolalité urinaire, doivent être effectués.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		temporaire, si possible.	
Phénobarbital	EC	Le métronidazole semble se métaboliser plus rapidement lorsqu'il est administré en concomitance avec le phénobarbital.	Il est recommandé d'envisager d'augmenter les doses de métronidazole injectable dans ce cas.
Phénytoïne	EC	Il a été rapporté que le métabolisme du métronidazole est augmenté par l'administration concomitante de phénytoïne. 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.	Les patients doivent être étroitement surveillés lorsqu'une co-administration est nécessaire.
Vécuronium	EC	Une faible potentialisation de l'activité inhibitrice neuromusculaire du vécuronium a été observée chez des patients recevant du métronidazole à raison	

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		de 15 mg/kg.	
Warfarine	EC	Il a été signalé que le métronidazole potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine. Il faut garder la possibilité de ce type d'interaction médicamenteuse à l'esprit quand on prescrit le métronidazole à des patients recevant ce type de traitement anticoagulant.	En cas de coadministration, le temps de prothrombine doit être surveillé plus fréquemment et le traitement anticoagulant doit être ajusté pendant le traitement par métronidazole. Le métronidazole potentialise la puissance d'autres substrats du CYP2C9.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Le métronidazole peut interférer avec le dosage de certaines substances dans le sang (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST], lactate déshydrogénase [LDH], triglycérides, glucose), ce qui peut entraîner 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 essais de laboratoire](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Le métronidazole administré par perfusion intraveineuse à des doses de 40 à 50 mg/kg à 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque pendant 30 à 60 minutes après la perfusion. On n'a noté que peu ou pas d'effets sur les tracés de l'électrocardiogramme. Avec le métronidazole et le véhicule utilisés, les chiens traités ont eu tendance à saigner plus facilement que les chiens témoins, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

Distribution :

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

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

Tableau 3 – Concentrations de métronidazole dans divers tissus et liquides de l'organisme

TISSU OU LIQUIDE	DOSE ADMINISTRÉE	CONCENTRATION DANS LE TISSU OU LIQUIDE	CONCENTRATION DANS LE PLASMA
Bile	500 mg 4 f.p.j. v.o. x 10 jours	26 mg/L (le 5 ^e jour) 20 mg/L (le 15 ^e jour)	N.D.* S. O.
Salive	500 mg v.o. dose unique	7 mg/L (après 2-3 heures)	S. O.
Placenta	250 mg v.o. dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 heures)	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Embryon	250 mg v.o. dose unique	0 à 1,0 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Lait maternel	200 mg v.o.	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo- rachidien	500 mg v.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg v.o. 3 f.p.j.	35 mg/L	S. O.
	600 mg v.o. 3 f.p.j.	inflammation des méninges 43 mg/L	S. O.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg v.o. 4 f.p.j.	24,2 mg/L	S. O.

* Données non disponibles.

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 [1-(β -hydroxyéthyl)-2-hydroxyméthyl-5-nitro-5-imidazole et acide 2-méthyl-5-nitro-imidazole-1ylacétique] et par la glycuconjugaison, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

Le métronidazole est la principale substance à apparaître dans le plasma, mais des quantités

moins importantes du métabolite 2-hydroxyméthylé s'y retrouvent aussi. La proportion de ces substances varie au fil du temps, mais la concentration maximale du métabolite ($C_{\max}$) représente environ 20 % de la $C_{\max}$ du métronidazole lors de l'administration orale.

Populations particulières et états pathologiques

- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients qui présentent une fonction hépatique altérée, le taux de clairance plasmatique du métronidazole est réduit, risquant ainsi d'entraîner une accumulation.
- **Insuffisance rénale** : Une fonction rénale diminuée ne semble pas altérer la pharmacocinétique d'une dose unique de métronidazole, bien que la demi-vie d'élimination des métabolites soit prolongée.

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

Tableau 4 – Élimination du métronidazole après l'administration d'une dose intraveineuse unique (500 mg) chez des sujets normaux et chez des patients atteints d'insuffisance rénale

Composé	DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (heures)		
	Patients		
	Sujets normaux	Sujets en dialyse	Sujets entre les dialyses
Métronidazole	$7,3 \pm 1,0$	$2,6 \pm 0,7$	$7,2 \pm 2,4$
1-(β -hydroxyéthyl)-2-hydroxyméthyl-5-nitroimidazole	$9,8 \pm 1,3$	$7,8 \pm 4,1$	34 ± 43
acide méthyl-2 nitro-5 imidazole acétique-1	—	$7,9 \pm 4,1$	138 ± 82

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

Dialyse péritonéale continue ambulatoire : On a administré 750 mg de métronidazole i.v. à cinq patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). 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 diminuer les concentrations plasmatiques des métabolites du métronidazole.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

MINT-METRONIDAZOLE doit être conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.
Protéger de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

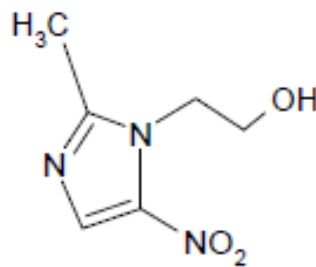
Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Métronidazole
Nom chimique : méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_9N_3O_3$ et 171,15 g/mol
Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Cristaux ou poudre cristalline inodores de couleur blanche à jaune pâle. Il est stable à l'air mais s'assombrit à la lumière.
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther. Soluble dans l'acide chlorhydrique dilué.
PKa :	2,6
Point de fusion :	159 à 163 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Les comprimés de MINT-METRONIDAZOLE 250 mg ont satisfait aux critères d'une évaluation de la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutiques par rapport à la concentration respective des comprimés de Metronidazole (AA Pharma Inc.).

15 MICROBIOLOGIE

BACTÉRIOLOGIE

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

Lors d'une étude, les concentrations minimales inhibitrices du métronidazole ont été déterminées sur 730 souches de bactéries anaérobies isolées à partir de spécimens cliniques. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 – Activité* du métronidazole contre les bactéries anaérobies

BACTÉRIE	N ^{bre} de souches soumises aux essais	POURCENTAGE CUMULATIF DE SOUCHES SENSIBLES À LA CONCENTRATION INDIQUÉE (mg/mL)										
		0,1	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128	256
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	77	1	12	27	56	84	97	99	100			
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	69	15	81	93	99	100						
Autres espèces du genre <i>Bacteroides</i>	72	6	42	68	85	93	96	96	99			100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	19	58	95			100						
Autres espèces du genre <i>Fusobacterium</i>	46	15	76	100								
<i>Peptococcus</i> et <i>Gaffkya</i>	73	3	69	88	96						96	100
<i>Peptostreptococcus</i>	41	29	66	76	81	83	88	90				100
Streptocoques microaérophiles et anaérobies	11		27			36					46	100
Coques gram négatif (<i>Acidaminococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Veillonella</i>)	28	4	57	89	96	100						

<i>Eubacterium</i>	59	7	44	61	66		71		75	80	86	100
<i>Arachnia</i>	3		33									100
<i>Propionibacterium</i>	12		8			17						100
<i>Actinomyces</i>	16					13		19	50	56	63	100
<i>Bifidobacterium</i>	8					36		66	75	87		100
<i>Lactobacillus</i>	20	10	35	55		65	75			80	90	100
<i>Clostridium perfringens</i>	12		25	67	100							
Autres espèces du genre <i>Clostridium</i>	164	32	54	65	74	84	93	98	100			

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

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

Une série de déterminations *in vitro* a démontré 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 10³ 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 altéré par des changements de pH entre 5,5 à 8,0.

Tests de sensibilité

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

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 a détruit jusqu'à 99 % des *Trichomonas* en 24 heures.

In vivo, on a injecté 0,5 mL d'une culture de 48 heures de *Trichomonas vaginalis* sous la peau du dos de deux 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 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 DC₅₀ 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 DC₅₀ 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 DC₅₀ 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 *Lambliamuris*. La DC₅₀ du produit administré une fois par jour deux 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 suivant indique les DL₅₀ du métronidazole.

Tableau 6 – Valeurs des DL₅₀ du métronidazole

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	—	p.o.	4 350
	M	i.p.	3 650
	M	i.v.	1 170
	F	i.v.	1 260

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat	—	p.o.	5 000
	M	i.p.	5 000
	M	i.v.	1 575
	F	i.v.	1 575

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

La toxicité aiguë du métronidazole a également été étudiée chez le chien. On a administré par intubation gastrique à des chiens Beagle (mâles ou femelles, un chien par dose) des doses orales uniques de 500, 750, 1 000, 1 500, 3 000 et 5 000 mg/kg de métronidazole. La dose orale la plus élevée n'ayant pas entraîné de troubles neurologiques ni de vomissements sévères a été de 500 mg/kg. Aux doses plus élevées, on a observé de l'ataxie, la perte du sens de l'orientation spatiale, l'assoupissement, une démarche à l'aveuglette, un état général d'inconscience, des convulsions, des nausées avec ou sans vomissements. Aucun animal n'est mort, mais, par compassion, les chiens qui avaient reçu 1 500 et 5 000 mg/kg ont été sacrifiés, respectivement, 48 heures et 2 ½ heures après l'administration du médicament.

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

On a étudié chez le lapin les effets irritants qu'exerce 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 d'un œil de chacun des trois 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 chronique

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

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. On n'a observé aucun signe d'intolérance au point d'injection. Chez les mâles seulement, une diminution statistiquement significative du gain de poids a été notée, l'augmentation de poids globale représentant environ 90 % de celle des témoins. Chez les deux sexes des groupes traités, les moyennes des poids absolus et relatifs (par rapport au poids corporel) de la thyroïde ont été significativement plus faibles (d'environ 25 %) que les moyennes chez les témoins. Cependant, à l'examen microscopique, la structure de la glande thyroïde des animaux traités était restée dans les limites de la normale. Lors d'une autre étude effectuée dans les mêmes conditions 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 orales de métronidazole de 0, 25 et 50 mg/kg pendant un mois. Ils n'ont présenté aucun changement physique ou biologique ni aucune modification tissulaire. D'autres chiens, qui avaient été soumis à des doses 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.

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

Cancérogénicité

Études sur la tumorigénicité

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

L'étude faite sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, faite sur des souris CF₁, s'est poursuivie pendant 92 semaines.

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

L'analyse statistique des données macroscopiques et microscopiques de l'autopsie, 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 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, après 13 semaines ou plus, une dystrophie testiculaire qui s'est révélée non réversible après une période de récupération (sans administration de médicament) de 28 semaines a été observée régulièrement; une atrophie prostatique a également été observée après 26 semaines. Dans le groupe ayant reçu 600 mg/kg, on a noté une fréquence élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie prostatique, ainsi qu'une réduction marquée de l'augmentation 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.

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

Génotoxicité

Études sur l'effet mutagène

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Études sur l'effet tératogène

Des études ont été effectuées sur des rates, des lapines et des souris femelles pour vérifier si le métronidazole pouvait avoir des effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans quatre études sur les lapines, le composé a été administré en capsules par voie orale, par intubation buccale ou par intubation gastrique à des doses variant de 30 à 200 mg/kg par jour, pendant des périodes de 3 à 13 jours, au cours de la gestation. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament administré n'a été observé.

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

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

études.

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

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

1. METRONIDAZOLE (comprimés de métronidazole; 250 mg), numéro de contrôle de la présentation. 216050, Monographie de produit, AA Pharma INC (01 JUIN 2023).

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

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

MINT-METRONIDAZOLE

Comprimés de métronidazole

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **MINT-METRONIDAZOLE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **MINT-METRONIDAZOLE**.

Quelles sont les raisons d'utiliser MINT-METRONIDAZOLE?

MINT-METRONIDAZOLE est utilisé pour traiter les adultes avec :

- des infections du tractus génital (comme la trichomonase : une infection sexuellement transmise; la vaginose bactérienne : une infection bactérienne du vagin).
- des infections du cerveau ou des poumons.

Il est également utilisé pour traiter les adultes et les enfants avec :

- Amibiase (une infection parasitaire du foie ou de l'intestin).
- Giardiase (une infection parasitaire dans les intestins).

Les médicaments antibactériens comme MINT-METRONIDAZOLE traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

Comment MINT-METRONIDAZOLE agit-il?

MINT-METRONIDAZOLE appartient à un groupe de médicaments appelés antibactériens - antiprotozoaires. MINT-METRONIDAZOLE agit en tuant les bactéries et les parasites (protozoaires) qui causent des infections dans votre organisme.

Quels sont les ingrédients de MINT-METRONIDAZOLE?

Ingrédients médicinaux : métronidazole.

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylcellulose, hypromellose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, polyéthylèneglycol, cellulose en poudre, acide stéarique et dioxyde de titane.

MINT-METRONIDAZOLE est offert dans les formes posologiques suivantes :

- Comprimés : 250 mg.

Ne prenez pas MINT-METRONIDAZOLE si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au métronidazole, aux nitro-imidazoles (p. ex. tinidazole) ou à n'importe lequel des ingrédients de MINT-METRONIDAZOLE ou à l'un des composants du contenant (voir [Quels sont les ingrédients de MINT-METRONIDAZOLE?](#)).
- vous êtes atteint d'une maladie génétique appelée syndrome de Cockayne. Des lésions hépatiques graves pouvant être fatales sont survenues lorsque des personnes atteintes du syndrome de Cockayne ont pris du métronidazole.
- vous avez une maladie du système nerveux.
- vous avez d des antécédents de maladie du sang.
- vous avez des antécédents d'hypothyroïdie (déficit de la glande thyroïde) ou d'insuffisance surrénale (glandes surrénales hypoactives).

Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-METRONIDAZOLE. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte, croyez l'être ou envisagez de le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel.
- vous avez d'autres infections;
- Vous avez des problèmes de foie.
- vous avez des troubles rénaux;
- Vous êtes exuellement actif.
- vous prenez du MINT-METRONIDAZOLE pour la première fois ou ont des problèmes du système nerveux.
- vous avez une maladie du sang (p. ex. leucémie, hémophilie ou autre).

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Conduite et utilisation de machines :

- MINT-METRONIDAZOLE peut provoquer de la confusion, des étourdissements, des vertiges (sensation d'étourdissement), des hallucinations, des convulsions (saisies) ou des problèmes de vue (vision floue). Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machinerie lourde pendant que vous prenez MINT-METRONIDAZOLE.

Tests médicaux

- Votre professionnel de la santé peut vous prescrire des examens médicaux en fonction de vos antécédents médicaux et de la durée de votre traitement par MINT-

METRONIDAZOLE.

- MINT-METRONIDAZOLE peut affecter les résultats de certains tests médicaux. Informez votre professionnel de la santé si vous prenez MINT-METRONIDAZOLE et que vous avez besoin d'un test médical pour un autre problème de santé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec MINT-METRONIDAZOLE :

- Amiodarone - utilisé pour traiter certains troubles du rythme cardiaque.
- Busulfan, un médicament utilisé pour traiter certains cancers du sang.
- Carbamazépine - utilisé pour traiter l'épilepsie et les douleurs névralgiques.
- Corticostéroïdes, des médicaments utilisés pour traiter les allergies, les problèmes cutanés, l'asthme et l'arthrite.
- La cyclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'un organe après une transplantation.
- Disulfirame, un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme.
- Lithium, un médicament utilisé pour traiter les troubles psychiatriques.
- Phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie.
- Phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'insomnie, l'anxiété ou la tension ou pour maîtriser les crises convulsives.
- Quinidine - utilisée pour traiter le paludisme (malaria) et certains troubles du rythme cardiaque.
- Tacrolimus - utilisé pour faciliter les greffes d'organes.
- Vécuronium, un agent utilisé pour détendre les muscles pendant les interventions chirurgicales.
- Warfarine, un anticoagulant utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- 5-fluorouracile, un médicament utilisé pour traiter le cancer.
- Médicaments qui peuvent entraîner des changements du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), comme certains antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque), certains antibiotiques et les médicaments psychotropes.

Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par MINT-METRONIDAZOLE et pendant au moins 1 jour après votre dernière dose. La consommation d'alcool pendant l'utilisation de MINT-METRONIDAZOLE peut entraîner des effets secondaires, comme une sensation de malaise (nausées), des vomissements, des douleurs à l'estomac, des bouffées de chaleur, des battements cardiaques très rapides ou irréguliers (palpitations) et des maux de tête.

Comment prendre MINT-METRONIDAZOLE :

- Vous ne devez pas être laissé seul pendant une période de 2 heures après votre première administration de MINT-METRONIDAZOLE

- Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser MINT-METRONIDAZOLE exactement comme prescrit.
- L'utilisation inadéquate ou excessive de MINT-METRONIDAZOLE pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ce médicament (résistance). Si tel est le cas, MINT-METRONIDAZOLE pourrait être inefficace pour vous dans l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Posologie habituelle :

Votre médecin décidera de la quantité de MINT-METRONIDAZOLE à prendre en fonction du type d'infection dont vous souffrez et de vos antécédents médicaux.

Chez l'adulte :

La dose habituelle est de 250 mg à 500 mg toutes les 8 à 12 heures pendant 5 à 10 jours.

Enfants (moins de 18 ans) :

La dose habituelle est de 25 à 50 mg / kg / jour en 2 à 3 doses fractionnées par jour pendant 5 à 7 jours

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MINT-METRONIDAZOLE, 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 de prendre MINT-METRONIDAZOLE, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, omettez la dose manquée. Ne prenez pas une dose double pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de MINT-METRONIDAZOLE?

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

Comme tous les médicaments, MINT-METRONIDAZOLE peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas le cas chez toutes les personnes qui le reçoivent.

Ces effets secondaires peuvent comprendre :

- Constipation
- Goût désagréable en bouche
- Sécheresse de la bouche

- Langue chargée, constipation ou décoloration de la langue
- Douleur à la poitrine
- Nausées, vomissements,
- Dérangement
- Maux d'estomac
- Bruit, comme un bourdonnement, un tintement ou un sifflement entendu dans l'oreille
- Perte d'appétit
- Sensation de somnolence ou d'étourdissement
- Goût métallique désagréable dans la bouche
- Urine foncée
- Miction douloureuse
- Bouffées vasomotrices
- Maux de tête
- Difficulté à dormir, fatigue
- Démangeaisons, urticaire, éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	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	
Réactions allergiques : enflure du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des mains, difficulté à respirer ou à avaler, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, sensation de malaise à l'estomac et vomissement, éruption cutanée, taches rouges et cloques			√
Colite pseudomembraneuse (inflammation de l'intestin) : diarrhée grave ou persistante, douleurs abdominales, nausées et vomissements, fièvre	√		
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (réaction cutanée grave pouvant toucher plus d'un organe) : fièvre, éruption cutanée grave, desquamation de la			√

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	
peau, enflure des ganglions lymphatiques, sensation pseudogrippale, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort à la poitrine, sensation de soif, mictions (fait d'uriner) moins fréquentes, volume réduit d'urine			
Perte de l'ouïe			✓
Problèmes cardiaques : battements de cœur très rapides ou irréguliers, douleur thoracique, étourdissements, faiblesse, vision floue, évanouissement. Ces symptômes peuvent également se produire lorsque MINT-METRONIDAZOLE est pris avec des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque)			✓
Leucopénie / neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo grippaux		✓	
Troubles du foie : y compris insuffisance hépatique avec des symptômes tels qu'une fatigue intense, le jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), une douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, des nausées ou des vomissements, une urine inhabituellement foncée, une			✓

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	
fatigue inhabituelle			
Méningite (inflammation du mince tissu qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière) : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité extrême à la lumière vive, confusion, crises d'épilepsie, somnolence ou difficulté à vous réveiller, perte d'appétit ou de soif.			✓
Troubles du système nerveux : pensées irrationnelles, sentiment de confusion ou de dépression, vision et audition de choses qui n'existent pas (hallucinations), pensées ou actions d'automutilation ou de suicide.			✓
Troubles musculaires : spasmes musculaires, douleurs et courbatures musculaires, raideur articulaire		✓	
Problèmes 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 fourmillement sur la peau, une raideur de la nuque associée au mal de tête, une extrême sensibilité à la lumière vive, sensation de rotation (vertige).			✓
Problèmes de la vue : douleur en bougeant l'œil, vision floue, vision double, perte de vision.		✓	

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	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales intenses qui peuvent atteindre le dos, particulièrement associées à des nausées, des vomissements et de la fatigue			✓
Neuropathie périphérique : Engourdissement, brûlure, picotements, douleurs aux mains ou aux pieds, sensibilité au toucher		✓	
Crises (convulsions) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruptions cutanées graves) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation touchant la peau et/ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions.			✓
Thrombophlébite (caillot de sang dans une veine de la jambe ou du bras) : gonflement et rougeur le long de la veine qui est extrêmement sensible ou douloureuse lorsque vous touchez la zone		✓	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymose ou saignement plus long que la normale après une blessure, fatigue et faiblesse		✓	

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	
Nécrolyse épidermique toxique (NET) (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques et/ou desquamation de grandes zones du corps			✓
Infection vaginale à la levure : sécheresse vaginale, brûlure et écoulement		✓	

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 :

MINT-METRONIDAZOLE doit être conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur MINT-METRONIDAZOLE :

- 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 (<http://www.mintpharmaceuticals.com/>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-398-9696.

Ce feuillet a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : le 19 janvier 2024