

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP**

(métronidazole)

Solution stérile à 5 mg / mL (500 mg / 100 mL)

Antibactérien – Antiprotozoaire

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

Date de révision :  
18 septembre 2018

Numéro de contrôle : 218433

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	14
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	16
MICROBIOLOGIE.....	20
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>28</b>

# Pr MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP

(métronidazole)

Solution stérile à 5 mg / mL

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les excipients
Intraveineuse	Solution, 5 mg/mL	Acide citrique anhydre USP Chlorure de sodium USP Phosphate de sodium dibasique anhydre USP Eau pour préparations injectables USP

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- **TRAITEMENT DES INFECTIONS BACTÉRIENNES**

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

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

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

- **PRÉVENTION DES INFECTIONS BACTÉRIENNES**

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

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

**Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au métronidazole, à d'autres dérivés nitro-imidazolés ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Le métronidazole ne doit pas être administré aux patients présentant des troubles neurologiques évolutifs ou des antécédents de dyscrasie sanguine, d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Métronidazole injectable USP n'a pas d'action directe sur les bactéries aérobies ni sur les bactéries anaérobies facultatives. Chez les patients atteints d'infections mixtes à la fois aérobies et anaérobies, il faut envisager l'administration concomitante d'antibiotiques actifs contre les aérobies responsables.

Certains effets indésirables du métronidazole tels que les convulsions, les étourdissements et la neuropathie optique peuvent affecter la capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

## **Troubles génito-urinaires, respiratoires et cutanés**

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

Certaines données obtenues dans le cadre d'études chez les rats et les souris ont montré que le métronidazole pourrait causer des tumeurs chez ces espèces lorsqu'il est administré par voie orale pendant une longue période et à doses élevées. La pertinence de ces résultats pour les humains est inconnue. Cependant, il est par conséquent recommandé que dans le traitement de la trichomonase, l'utilisation du métronidazole soit restreinte aux patients chez qui une infection à *T. vaginalis* importante a été confirmée par des techniques diagnostiques appropriées.

## **Réactions hématologiques**

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

## **Effets sur les systèmes nerveux central et périphérique**

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

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

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

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

## **Patients atteints du syndrome de Cockayne**

Chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, on a signalé des cas d'hépatotoxicité sévère ou d'insuffisance hépatique aiguë, dont certains d'issue fatale et survenus très subitement après l'instauration du traitement par des produits contenant du métronidazole à action générale. Dans cette population, MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP ne doit donc être utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport risques-bienfaits, et seulement si aucun autre traitement n'est possible. Des épreuves de la fonction hépatique doivent être effectuées juste avant, pendant et après le traitement jusqu'à ce que la fonction hépatique revienne à la normale ou que les valeurs initiales soient atteintes de nouveau. Si les valeurs des épreuves de la fonction hépatique deviennent très élevées pendant le traitement, la pharmacothérapie doit être interrompue.

Il faut demander aux patients atteints du syndrome de Cockayne de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme de lésions hépatiques potentielles et d'arrêter de prendre MÉTRONIDAZOLE INJECTABLE USP.

## **Insuffisance hépatique**

Les patients atteints d'une maladie hépatique sévère, particulièrement ceux atteints d'encéphalopathie hépatique, métabolisent lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces patients, il faut administrer des doses de Métronidazole injectable USP plus faibles que les doses habituelles recommandées et user de prudence.

## **Insuffisance rénale**

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

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

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

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

## **Teneur en sodium**

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

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

### **Disulfirame**

L'administration concomitante du métronidazole et du disulfirame peut entraîner des réactions psychotiques et de la confusion chez les patients buvant de l'alcool ou prenant des produits contenant de l'alcool. Le métronidazole ne doit pas être administré à des patients qui ont reçu du disulfirame dans les deux dernières semaines (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Alcool**

Les patients doivent cesser de consommer des boissons alcoolisées ou des produits contenant de l'alcool avant, pendant et jusqu'à 72 heures après la prise du métronidazole à cause du risque de crampes abdominales, de nausées, de vomissements, de bouffées vasomotrices, de céphalées et de tachycardie (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Risque d'embolie gazeuse**

Il ne faut pas raccorder les contenants en plastique souple en série, car de l'air résiduel pourrait être aspiré dans le contenant primaire et causer une embolie gazeuse.

Le fait de comprimer la solution pour administration intraveineuse (i.v.) présente dans les contenants en plastique souple en vue d'augmenter le débit peut provoquer une embolie gazeuse si l'air présent dans le contenant n'est pas complètement évacué avant l'administration.

L'utilisation d'une tubulure d'administration avec prise d'air en position ouverte pourrait provoquer une embolie gazeuse. Les tubulures d'administration avec prise d'air en position ouverte ne doivent pas être utilisées avec les contenants en plastique souple.

### ***Sensibilité/résistance***

#### **Apparition de bactéries résistantes aux médicaments**

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

### ***Populations particulières***

#### **Femmes enceintes :**

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation du fœtus. On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation du métronidazole chez les

femmes enceintes ou qui allaitent. Dans le cas d'infections anaérobies graves, si l'administration de Métronidazole injectable USP à une patiente enceinte est considérée comme nécessaire, il faut sopeser les bienfaits potentiels pour la mère par rapport aux risques pour le fœtus.

### **Femmes qui allaitent :**

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

### **Enfants (< 12 ans) :**

Aucune étude n'a été effectuée chez les enfants.

### **Personnes âgées**

En général, le choix de la dose pour les patients âgés doit être effectué avec précaution afin de tenir compte de l'incidence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

### **Surveillance et éprouves de laboratoire**

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

Chez les patients recevant du métronidazole, la détermination des taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT), de LDH, de triglycérides et de glucose-hexokinase peut être faussée. En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption UV qui se produit quand le NADH est oxydé en NAD. Le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH (340 nm), ce qui peut révéler des valeurs faussement basses.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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

**AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE :** agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, éosinophilie

**AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :** réaction anaphylactique, hypersensibilité



TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : diminution de l'appétit. Quelques investigateurs ont rapporté un effet antithyroïdien, mais trois études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet.

AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES : état confusionnel, dépression, insomnie

AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX : encéphalopathie, convulsions, neuropathie périphérique, ataxie, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie, céphalées, méningite aseptique, somnolence, dysarthrie

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

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

AFFECTIONS OCULAIRES : neuropathie optique

AFFECTIONS CARDIAQUES : tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée

AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES : pancréatite, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, anorexie, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, décoloration de la langue, glossite, dyspepsie, rares cas de colite pseudo-membraneuse

AFFECTION DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, enflure du visage, prurit, urticaire, hyperhidrose, érythème, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson

AFFECTIONS MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF : spasmes musculaires, arthralgie, myalgie

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

AFFECTIONS HÉPATO-BILIAIRES : ictère

AFFECTIONS DU REIN ET DES VOIES URINAIRES : chromaturie, dysurie  
Une coloration foncée de l'urine a été signalée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique. Un abaissement réversible des concentrations plasmatiques de lipides a aussi été observé.

AFFECTIONS DES ORGANES DE REPRODUCTION ET DU SEIN : prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse vaginale, brûlure. Un seul cas de gynécomastie a été rapporté; le problème s'est résolu de lui-même à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU POINT D'ADMINISTRATION : réactions au point d'injection, malaise, œdème facial, œdème périphérique, frissons, asthénie

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

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

**Alcool** : L'administration de métronidazole à des patients buvant de l'alcool est associée à des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des céphalées et/ou une tachycardie. Ce résultat est probablement attribuable à l'inhibition de l'ALDH par le métronidazole, entraînant l'accumulation d'acétaldéhyde, un métabolite toxique de l'alcool (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

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

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

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

Autrement, des contrôles fréquents des taux sériques de lithium, de créatinine et d'électrolytes ainsi que de l'osmolalité urinaire doivent être effectués.

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

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

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

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

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

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Métronidazole injectable USP doit être administré par perfusion intraveineuse.

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

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

### Posologie recommandée et réglage posologique

#### Traitement des infections anaérobies :

*Administration intraveineuse :*

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

- b) 300 mL (1 500 mg) par perfusion intraveineuse lente (c.-à-d. à un débit de 6 mL/min) toutes les 24 heures.

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

#### **Prévention dans le cadre de la chirurgie colorectale :**

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

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

#### **Affection hépatique sévère :**

Les patients atteints d'une affection hépatique sévère métabolisent lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du médicament et de ses métabolites. En conséquence, chez ces patients, il faut administrer des doses de métronidazole plus faibles que les doses habituelles recommandées et user de prudence. Toutefois, en raison du manque de données pharmacocinétiques, il est impossible de recommander des doses précises pour ces patients. Ainsi, une surveillance étroite des concentrations sanguines de métronidazole et de l'apparition de signes de toxicité est recommandée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

#### **Altération sévère de la fonction rénale et anurie :**

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

#### **Hémodialyse :**

Dans ces cas, les doses de métronidazole n'ont pas à être réduites de façon particulière puisque l'accumulation des métabolites est rapidement résorbée par l'hémodialyse.

#### **Dialyse péritonéale :**

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

Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale et qui ne suivent pas de traitement d'hémodialyse doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler l'apparition de signes de toxicité.

### **Administration**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Métronidazole injectable USP est une solution prête à l'emploi ne nécessitant aucune dilution.

## SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

### Symptômes :

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

### Traitement :

Les effets d'un surdosage peuvent nécessiter l'intervention immédiate d'un professionnel de la santé et un traitement. Il n'existe pas d'antidote précis. Un traitement symptomatique est recommandé. Arrêter l'administration du métronidazole en cas de surdosage.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

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

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

Le métronidazole est incompatible, entre autres, avec :

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

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

S.O.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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

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

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

Reconstitution : Métronidazole injectable USP est une solution prête à l'emploi qui ne nécessite aucune dilution ni tamponnage.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

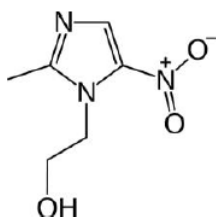
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Métronidazole

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>6</sub> H<sub>9</sub> O<sub>3</sub> N<sub>3</sub>; 171,15

Formule développée :



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

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

#### Pharmacologie animale

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

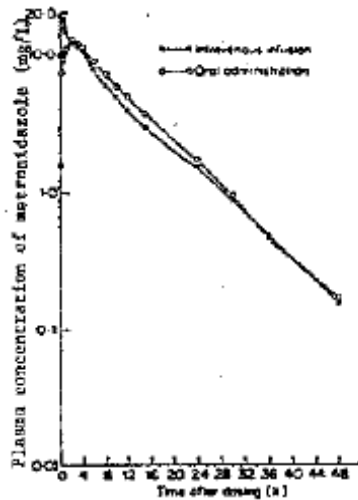
Le métronidazole administré par perfusion intraveineuse à des doses de 40 à 50 mg/kg à 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque pendant 30 à 60 minutes après la perfusion. On n'a noté que peu ou pas d'effets sur les tracés de l'électrocardiogramme.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



## Pharmacologie et pharmacocinétique chez l'humain

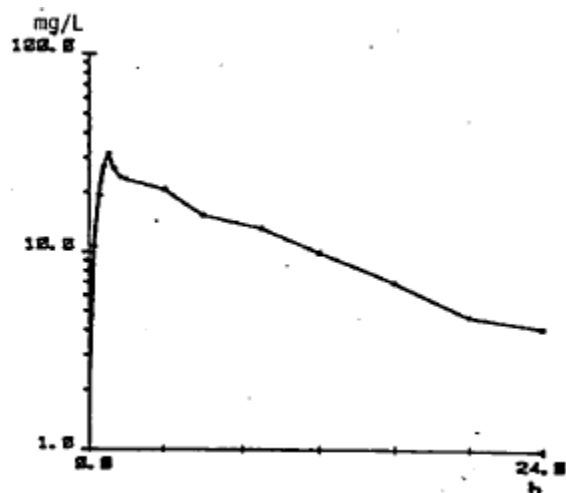
### Paramètres pharmacocinétiques :

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



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

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



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

#### **Excrétion et métabolisme :**

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

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

#### **Liaison aux protéines**

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

#### **Distribution tissulaire**

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

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

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

\* Sans objet

f.p.j. : fois par jour; p.o. : par voie orale

### Fonction rénale diminuée :

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

### HÉMODIALYSE

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

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

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

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

## DIALYSE PÉRITONÉALE CONTINUE AMBULATOIRE

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

### Fonction hépatique altérée :

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

## MICROBIOLOGIE

### Bactériologie

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

Lors d'une étude, les concentrations minimales inhibitrices 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 qui suit.

### ACTIVITÉ\* DU MÉTRONIDAZOLE CONTRE LES BACTÉRIES ANAÉROBIES

<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i>	77	0,1 1	0,5 12	1,0 27	2,0 56	4,0 84	8,0 97	16,0 99	32,0 100	64,0	128,0	256
<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 gaffkémie	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<sup>e</sup> édition, Université de Californie, Los Angeles, Extension Division, 1975.

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

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

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

#### Tests de sensibilité :

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Le tableau suivant indique les DL<sub>50</sub> du métronidazole.

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

i.p. : par voie intrapéritonéale; p.o. : par voie orale

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

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

### Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Des rats ont reçu des doses orales quotidiennes de métronidazole de 0, 25 et 50 mg/kg pendant 1 mois, de 100 mg/kg pendant 15 jours ou de 1 000 mg/kg pendant 30 jours. À l'exception d'atteintes testiculaires consistant en une desquamation épithéliale mineure et une diminution des spermatozoïdes dans l'épididyme dans les groupes ayant reçu les doses de 100 et de 1 000 mg/kg

par jour, aucune anomalie apparente n'a été notée. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou l'embryogenèse n'a été observé.

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

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

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

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

### **Études sur l'effet tératogène**

Des études ont été effectuées sur des rates, des lapines et des souris femelles pour vérifier si le métronidazole pouvait avoir des effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans 4 études sur les lapines, le produit a été administré en capsules par voie orale, par intubation buccale ou par intubation gastrique à des doses variant de 30 à 200 mg/kg par jour, pendant des périodes de 3 à 13 jours, au cours de la gestation. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au produit n'a été observé.

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

Dans 5 études menées chez la rate, le métronidazole a été administré soit par incorporation à la nourriture à la concentration de 0,13 % pendant 18 jours au cours de la gestation, soit par intubation gastrique à des doses variant de 50 à 200 mg/kg par jour pendant des périodes allant

de 10 jours (milieu de la période de gestation) à 40 jours (avant et pendant la gestation). Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au médicament n'a été observé au cours de ces 5 études.

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

Dans une étude sur les souris, 2 groupes ont été traités du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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.

### **Études sur l'effet mutagène**

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

### **Études sur l'effet tumorigène**

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène du métronidazole ont été effectuées chez 2 lignées différentes de souris. Dans les 2 expériences, des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture, ont été utilisées. L'étude menée sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, sur des souris CF<sub>1</sub>, s'est poursuivie pendant 92 semaines. On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

L'analyse statistique des données macroscopiques et microscopiques de l'autopsie, réalisée à l'aide de tables de mortalité et d'autres techniques, a révélé une augmentation significative du taux de tumeurs bénignes du poumon dans le groupe des souris ayant reçu 600 mg/kg par jour. Aux doses plus faibles, une tendance à l'augmentation de ce taux a également été notée, mais les



changements n'étaient pas significatifs. Il faut toutefois souligner que ce type de tumeur a aussi été observé chez presque 30 % des souris non traitées.

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

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

## RÉFÉRENCES

1. AUGER P, BOURGOUIN J, BAGOT C. Intravenous metronidazole in the treatment of abdominal sepsis: once vs three times daily administration. *Curr Ther Res* 1988;43:494-502.
2. AUGER P, LEGROS G, GIRARD R, LAVERDIERE M, BERGERON M, BOURGOUIN J, Le MORVAN P. Intravenous metronidazole vs oral erythromycin base plus neomycin in the prevention of infection following elective colorectal surgery. *Curr Ther Res* 1987;42:922-931.
3. BRASS C, RICHARD GK, RUEDY J, PRENTIS J, HINCHEY EJ. The Effect of Metronidazole on the Incidence of Post-operative Wound Infection in Elective Colon Surgery. *Am J Surg* 1978;135:91-96.
4. BROGDEN RN, HEEL RC, SPEIGHT TM, AVERY GS. Metronidazole in Anaerobic Infections: A Review of its Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. *Drugs* 1978;16:386-417.
5. COSAR C, GANTER P, JULOU L. Étude expérimentale du métronidazole (8823 R.P.). Activités trichomonacide et amoebicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. *Presse Med* 1961;69:1069.
6. DAVIS JL, SCHULTZ TA, MOSELEY CA. Metronidazole lowers serum lipids. *Am Int Med* 1983;99:43-44.
7. FAGAN TC, JOHNSON DG, GROSSO DS. Metronidazole-induced gynecomastia. *JAMA* 1985;254:3217.
8. GIAMARELLOU H, KANELLAKOPOULOU K, PRAGASTIS D, TAGARIS N, DAIKOS GK. Treatment with metronidazole of 48 patients with serious anaerobic infections. *J Antimicrobial Chemother* 1977;3:347-353.
9. GULBIS AM, CULOTTA KS, JONES RB, ANDERSSON BS. Busulfan and metronidazole: An often forgotten but significant drug interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 45 (7-8), 2011.
10. JENSEN JC, GUGLAR R. Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:407-410.
11. HOUGHTON GW, THORNE PS, SMITH J, TEMPLETON R, COLLIER J. Comparison of the Pharmacokinetics of Metronidazole in Healthy Female Volunteers Following either a Single Oral or Intravenous Dose. *Br J Clin. Pharmacol* 1979;8:337-341.
12. JENNISON RF, STENTON P, EATT L. Laboratory studies with the systemic trichomonacide, metronidazole. *J Clin Path* 1961;14:431.

13. PETERSON WF, STAUCH JE, RYDER CD. Metronidazole in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:243-249.
14. RALPH ED, AMATNIEKS YE. Relative susceptibilities of Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis), Neisseria gonorrhoeae and Bacteroides fragilis to Metronidazole and its two major metabolites. *Sex Transm Dis* 1980;7:157-160.
15. TEICHER MH, AL TESMAN RI, COLE JO, SCHATZBERG AF. Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987;257:3365-3366.
16. Monographie de Métronidazole injectable à 5 mg/mL (métronidazole). Corporation Baxter, 20 mars 2018, numéro de contrôle : 212619.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr Métronidazole injectable USP  
(métronidazole)  
Solution à 5 mg/mL**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Métronidazole injectable USP pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Métronidazole injectable USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Métronidazole injectable USP est utilisé pour :

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

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

##### Les effets de ce médicament :

Métronidazole injectable USP tue les bactéries qui causent l'infection.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Métronidazole injectable USP et informez votre médecin si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au métronidazole;
- vous êtes allergiques (hypersensible) à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans la préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants ») ou à l'un des composants du contenant souple en PVC;
- vous avez une maladie du système nerveux;
- vous avez des antécédents de maladie du sang, d'hypothyroïdie (déficit de la glande thyroïde) ou d'insuffisance surrénale (déficit de la glande surrénale).

##### L'ingrédient médicinal :

Métronidazole

##### Les ingrédients non médicinaux :

Acide citrique  
Chlorure de sodium  
Phosphate de sodium dibasique  
Eau pour préparations injectables

##### La présentation :

5 mg/mL, solution stérile

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière AVANT d'utiliser Métronidazole injectable USP si :

- vous avez d'autres infections;
- vous avez le syndrome de Cockayne;
- vous avez consommé de l'alcool;
- vous avez des troubles des reins;
- vous avez des troubles du foie;
- vous avez une maladie active ou chronique sévère du système nerveux;
- vous avez un trouble sanguin, quel qu'il soit (p. ex., éosinophilie transitoire, leucopénie ou autre);
- vous avez déjà présenté de l'œdème (enflure des jambes, des chevilles ou des pieds);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter, car le métronidazole est excrété dans le lait maternel;
- vous êtes âgé de moins de 18 ans.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine parallèle.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Métronidazole injectable USP :

- le disulfirame;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang, tels que la warfarine (Coumadin);
- le phénobarbital ou la phénytoïne (Dilantin);
- le vécuronium;
- le lithium;
- le busulfan (Myleran®);
- le 5-fluorouracile.

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

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous recevez Métronidazole injectable USP. La consommation d'alcool en association avec le métronidazole pourrait causer des maux de tête et des bouffées vasomotrices.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle chez les adultes :

La dose appropriée est choisie par un professionnel de la santé et administrée par une veine.

#### Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

#### Dose oubliée :

Si vous oubliez votre perfusion prévue, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière le plus tôt possible pour organiser votre prochain traitement.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- nausées, diarrhée, vomissements, constipation;
- indigestion, perte d'appétit;
- douleur abdominale;
- sécheresse buccale, langue chargée (blanchâtre);
- goût métallique désagréable dans la bouche;
- urine foncée;
- miction (action d'uriner) douloureuse;
- bouffées vasomotrices;
- maux de tête;
- difficulté à dormir, sensation de fatigue;
- éruption cutanée et démangeaisons.

Métronidazole injectable USP peut fausser les résultats des épreuves sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer des tests sanguins et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, cloques, ulcères buccaux, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, fièvre			√
<b>Troubles cardiaques :</b> douleur à la poitrine, battements cardiaques anormalement rapides, prononcés ou irréguliers, difficulté à respirer (dyspnée)		√	
<b>Troubles de la vue :</b> vision trouble, perte de la vision		√	
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b> pancréatite (inflammation du pancréas) présentant des symptômes comme une douleur abdominale sévère qui pourrait s'étendre jusqu'au dos, particulièrement associée à des nausées, des vomissements et de la fatigue.  Douleurs abdominales, diarrhées qui peuvent contenir du sang, fièvre		√	
<b>Troubles du système nerveux :</b> incapacité à coordonner des mouvements volontaires, difficultés à utiliser ses bras et ses jambes, sensation de confusion, convulsions, raideur de la nuque associée au mal de tête, étourdissements, somnolence et insomnie			√
<b>Troubles de la peau :</b> engourdissement, sensation de brûlure, picotements, douleurs aux mains ou aux pieds, sensibilité au toucher		√	
<b>Infection vaginale à levures :</b> sécheresse, sensation de brûlure et pertes vaginales		√	
<b>Troubles musculaires :</b> spasmes musculaires		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</b> réactions au point d'injection, malaise, œdème facial, œdème périphérique, frissons, douleur, brûlure ou enflure au point d'injection			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Métronidazole injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

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

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

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

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

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Ce dépliant a été préparé par :

Pfizer Canada inc.  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 18 septembre 2018