

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrNORITATE<sup>MD</sup>**  
(Métronidazole % p/p)  
Crème topique à 1 %

**POUR USAGE TOPIQUE SEULEMENT  
(NON POUR USAGE OPHTALMIQUE)**

**Agent anti-rosacée**

**Bausch Health, Canada Inc.**  
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8  
Canada

**Date de révision :**  
6 mai 2019

N° de contrôle de la soumission : 225035

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**PrNORITATE<sup>MD</sup>**  
(Métronidazole % p/p)  
Crème topique à 1 %

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

**Agent anti-rosacée**

### **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

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

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

### **CONTRE-INDICATIONS**

NORITATE (métronidazole) est contre-indiqué chez les sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilité au métronidazole, aux parabènes ou aux autres ingrédients de la préparation.

### **MISES EN GARDE**

Éviter tout contact avec les yeux.

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

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

### **Utilisation chez les enfants**

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

### **Utilisation durant la grossesse**

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

### **Allaitement**

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

### **Sensibilité/résistance**

#### **Développement de bactéries résistantes aux médicaments**

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

#### **Potentiel de prolifération bactérienne**

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

## **PRÉCAUTIONS**

Après administration topique, l'absorption du métronidazole est minime et, par conséquent, la concentration plasmatique est faible. Aucune des réactions indésirables rapportées en lien avec la prise de la forme orale du médicament n'a été signalée avec NORITATE (métronidazole).

## **Généralités**

NORITATE (métronidazole) peut provoquer le larmoiement. Tout contact avec les yeux est donc à éviter. Si une irritation locale survient, les patients doivent être avisés d'utiliser le médicament moins fréquemment, d'en cesser temporairement l'emploi ou d'interrompre le traitement jusqu'à nouvel ordre. Le métronidazole est un nitro-imidazole et doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des signes ou des antécédents de dyscrasies sanguines. Bien que la rosacée soit une maladie chronique, il n'y a pour l'instant aucune donnée sur l'emploi à longue échéance de NORITATE contre cette affection. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés effectués, les patients ont été traités pour une durée maximale de deux mois (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses sont moins susceptibles de survenir lors de l'administration topique, mais il faut les garder à l'esprit lorsque NORITATE est prescrit à des patients qui prennent un traitement anticoagulant. Le métronidazole par voie orale pourrait potentialiser l'effet anticoagulant de la coumarine et de la warfarine, ce qui allonge le temps de prothrombine. Le métronidazole par voie orale interagit également avec l'alcool, produisant une réaction de type disulfirame. Bien que cette réaction n'ait encore jamais été rapportée lors de l'administration topique, il est impossible d'écarter tout à fait l'éventualité d'une interaction avec l'alcool.

## **Sensibilité dermatologique**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

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

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

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

\*\*Patients prédisposés aux malaises digestifs

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

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

Un larmolement peut également survenir si NORITATE (métronidazole) est appliqué trop près de la région oculaire.

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

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Nettoyer toutes les surfaces cutanées affectées, puis faire sortir environ ½ cm de crème NORITATE (métronidazole), et appliquer sur toutes les surfaces affectées 2 fois par jour, matin et soir. Faire pénétrer en massant délicatement.

Des résultats thérapeutiques significatifs devraient apparaître dès le premier mois de traitement, et des études cliniques contrôlées ont démontré une amélioration constante, tout au long des 8 semaines de traitement. La posologie requise pour une administration à long terme n'a pas été établie avec certitude (voir PRÉCAUTIONS).

Les patients peuvent utiliser des produits de beauté après avoir appliqué NORITATE.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage de NORITATE (métronidazole), crème, administrée par voie topique, n'a été rapporté.

#### **Symptômes**

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

#### **Traitement**

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

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région

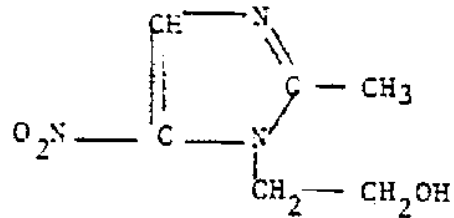
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Métronidazole

Nom chimique : 1-H-imidazole-1-éthanol, 2-méthyl-5-nitro  
ou  
2-méthyl-5-nitroimidazole-1-éthanol

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 171,16 g/mol

### Propriétés physicochimiques

Description : Le métronidazole est une poudre cristalline, de couleur blanche à jaune pâle, inodore, dont le point de fusion se situe entre 159° et 163 °C ; son goût est amer et métallique.

Solubilité : Il est peu soluble dans l'eau et dans l'alcool à 20 °C : 1,0 g/100 mL dans l'eau et 0,5 g/100 mL dans l'éthanol. Il est légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther (< 0,05 g/100 mL). Il est soluble dans les acides dilués.

pH : Le pH de la solution aqueuse saturée est de 5,8.

### Composition

NORITATE (métronidazole) est une crème molle, de couleur blanc à blanc cassé, renfermant 10 mg de métronidazole par gramme de crème (1 % p/p).

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

### **Stabilité et recommandations pour l'entreposage**

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

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

NORITATE (métronidazole), crème topique, renferme 1 % de métronidazole par poids et est présenté en tubes d'aluminium de 45 g.

## **PHARMACOLOGIE**

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

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

### **Pharmacocinétique**

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



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

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

### ÉTUDES CLINIQUES

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Les valeurs de DL<sub>50</sub> pour le métronidazole sont présentées dans le tableau suivant :

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL50 (mg/kg)
Souris	--	p.o.	4350
	M	i.p.	3650
	M	i.v.	1170
	F	i.v.	1260
Rat	--	p.o.	5000
	M	i.p.	5000
	M	i.v.	1575
	F	i.v.	1575

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

### **Toxicité subaiguë et chronique**

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

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

### Irritation primaire de l'œil

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

### Épreuves sur l'irritation dermatologique cumulative chez l'humain

Trois dosages de crème de métronidazole (0,5 %, 1 % et 2 %) ont été testés en administration quotidienne chez 24 sujets sains, pour une durée de 44 jours. Chaque dosage (0,2 g) a été appliqué sur une mince pellicule perforée de polyester non adhésive et fixé au moyen d'un pansement adhésif hypoallergène sur la peau intacte de la région scapulaire. De la crème à 2 % a en outre été appliquée à une zone de peau excoriée, également à la région scapulaire. Une crème placebo a été utilisée auprès du groupe témoin. Les points d'application sont restés couverts en tout temps entre les applications.

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

## **Études de mutagénicité**

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

## **Études de tumorigénicité**

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

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

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

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

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. BITAR A, BOURGOUIN J, DORE N et al. A double-blind randomized study of metronidazole (Flagyl<sup>MD</sup>) 1 % cream in the treatment of acne rosacea. A placebo-controlled study. *Drug Invest* 1990; 2: 242-248.
2. BJERKE JR, NYFORS A, AUSTAD J et al. Metronidazole (Elyzol<sup>MD</sup>) 1 % cream v. placebo cream in the treatment of rosacea. *Clin Trials J* 1989; 26: 187-194.
3. DEAN RP and TALBERT RL. Bleeding associated with concurrent warfarin and metronidazole therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1980; 14: 864-66.
4. GAMBORG, NIELSEN P. Treatment of rosacea with 1 % metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1983; 108: 327-32.
5. GAMBORG, NIELSEN P. The relapse rate for rosacea after treatment with either oral tetracycline or metronidazole cream. (Letter). *Br J Dermatol* 1983; 109:558.
6. GAMBORG, NIELSEN P. A double-blind study of 1 % metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983; 109:63-65.
7. GAMBORG, NIELSEN P. Metronidazole treatment in rosacea. *Int J Dermatol* 1988; 27:1-5.
8. MARKS R. The problem of rosacea. *Br Med J* 1976; 1:94.
9. MIYACHI Y, IMAMURA S, AIWA Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol* 1986; 114: 231-4.
10. PYE RJ and BURTON JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976; 1: 1211-1212.
11. SCHACHTER D, SCHACHTER RK, LONG B et al. Comparison of metronidazole 1 % cream versus oral tetracycline in patients with rosacea. *Drug Invest* 1991; 3: 220-4.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PrNORITATE<sup>MD</sup> (Métronidazole)

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NORITATE<sup>MD</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

NORITATE (métronidazole, crème topique) est utilisé pour traiter la rosacée.

La rosacée est une affection chronique de la peau qui touche le tiers médian du visage. Elle est caractérisée par une rougeur persistante sur le front, le menton et la partie inférieure du nez, soit les parties du visage et du nez qui rougissent naturellement. Les minuscules vaisseaux sanguins dans les zones touchées se dilatent (s'élargissent) et apparaissent à la surface de la peau sous forme de petites lignes rouges.

Le gel topique NORITATE contient un agent antibactérien appelé métronidazole et il devrait être utilisé exactement selon les directives de votre médecin. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation de NORITATE peut entraîner la croissance de bactéries que le métronidazole ne sera pas en mesure d'éliminer. Autrement dit, le NORITATE ou d'autres produits contenant du métronidazole pourraient devenir inefficace pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

##### Effets de ce médicament :

NORITATE est efficace pour atténuer les lésions inflammatoires de la rosacée. Il agit en réduisant l'inflammation, les boutons et la rougeur et/ou en détruisant les bactéries.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas NORITATE si vous êtes allergique au métronidazole ou à l'un des ingrédients de NORITATE (voir la section **Ingrédients non médicinaux**).

##### Ingrédient actif :

NORITATE contient du métronidazole.

##### Ingrédients non médicinaux :

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

##### Formes posologiques :

NORITATE (métronidazole, crème topique à 1 %) est présenté en tubes d'aluminium de 45 g.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

NORITATE est réservé à l'application sur la peau. Évitez tout contact avec les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincez abondamment à l'eau fraîche.

Respectez les directives de votre médecin quant à la durée du traitement par NORITATE et n'utilisez pas ce médicament plus longtemps qu'il ne vous l'a recommandé.

Évitez toute exposition inutile ou prolongée au soleil. Le métronidazole peut rendre votre peau plus sensible à la lumière du soleil.

Comme NORITATE n'a fait l'objet d'aucune étude chez les enfants, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez cette population de patients.

##### AVANT d'utiliser NORITATE, assurez-vous d'aviser votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes allergique au métronidazole ou à l'un des ingrédients non médicinaux de NORITATE ;
- vous avez des antécédents de maladie du sang ou si votre sang présente des anomalies ;
- vous êtes enceinte où vous allaitez.

Communiquez avec votre médecin si vous éprouvez une sensation de picotement ou de brûlure intense lorsque vous utilisez NORITATE. Il vous conseillera peut-être d'utiliser le médicament moins souvent, de cesser temporairement l'application du médicament ou de mettre fin au traitement.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre, qui pourraient interagir avec NORITATE, notamment :

- les médicaments qui contiennent de l'alcool et les boissons alcoolisées ;
- les anticoagulants oraux (médicaments qui éclaircissent le sang), comme la warfarine et la coumarine.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Dose habituelle chez l'adulte :

Utilisez ce médicament exactement comme votre médecin vous

l'a indiqué. N'augmentez jamais la quantité de médicament prescrite ni la durée du traitement qui vous a été recommandée par votre médecin.

Nettoyez votre peau et asséchez-la doucement avant d'appliquer NORITATE.

Faites sortir environ ½ cm de crème NORITATE (métronidazole) et appliquez le médicament sur toutes les surfaces affectées 2 fois par jour, matin et soir. Faites pénétrer en massant délicatement. Lavez-vous les mains après l'application.

Vous pouvez appliquer des produits de beauté sur votre peau dès que la crème NORITATE est sèche.

Vous devez utiliser ce médicament pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Des résultats devraient apparaître dès le premier mois de traitement, et une amélioration constante devrait être observée tout au long des 8 semaines de traitement.

Ce médicament est destiné exclusivement à l'usage externe. N'utilisez pas la crème NORITATE pour traiter une infection de la peau si ce médicament n'a pas été prescrit expressément à cette fin. N'appliquez pas NORITATE dans les yeux ni dans la région oculaire. Si ce médicament pénètre dans les yeux, rincez-les sans tarder, soigneusement et abondamment à l'eau fraîche du robinet. Si vos yeux brûlent encore ou vous font mal, consultez votre médecin.

**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 en l'absence de symptômes.

Le métronidazole en application topique peut être absorbé en quantité suffisante pour provoquer des effets généraux. L'ingestion massive peut provoquer des vomissements et une légère désorientation.

**Dose oubliée :**

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires associés au métronidazole comprennent : irritation cutanée, sécheresse de la peau, sensation de brûlure, picotement, inflammation ou rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons et dermatite de contact. Le métronidazole peut également provoquer des nausées, des malaises digestifs, des crampes et de la constipation.

Des troubles visuels transitoires, notamment vision trouble et altération de la vision en couleur, ont également été rapportés.

Un larmolement peut également survenir si NORITATE (métronidazole) est appliqué trop près des yeux.

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

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Irritation, sécheresse, sensation de brûlure, picotement, inflammation ou rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, dermatite de contact	√		
Nausées, malaises digestifs, crampes	√		
Vision trouble et altération de la vision en couleur		√	

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

### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- 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 courrier, 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.*

### **COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

Gardez NORITATE en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

Conservez NORITATE à une température ambiante se situant entre 15 et 30 °C.

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

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 pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu auprès du promoteur : Bausch Health, Canada Inc. , 2150, boul. Saint-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, ou en composant le 1 800 361-4261.

Ce dépliant a été préparé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 6 mai 2019