

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

Pr**NIDAGEL**^{MD}
Gel vaginale de métronidazole
à 0,75% p/p

Agent antibactérien

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

Date de révision :
17 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 248260

TABLEAU DES MATIÈRES

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

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	8
7.1.4 Personne âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	8
8.3 Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques ..	9
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	10
9.4 Interactions médicament- médicament	10
9.5 Interactions médicament-aliment	10
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	10
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	11
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11

10.1	Mode d'action	11
10.3	Pharmacocinétique	11
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		13
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	13
14	ESSAIS CLINIQUES.....	14
15	MICROBIOLOGIE.....	14
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	15
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NIDAGEL est indiqué pour le traitement de la vaginose bactérienne (autrefois appelée vaginite non spécifique, vaginite à *Gardnerella vaginalis* ou vaginite à *Haemophilus*) chez les femmes.

Le diagnostic clinique de la vaginose bactérienne repose habituellement sur la présence de pertes vaginales homogènes qui :

- a. ont un pH supérieur à 4,5;
- b. émettent une odeur de poisson, en raison des amines, lorsqu'elles sont mélangées à une solution d'hydroxyde de potassium à 10 %;
- c. contiennent des cellules épithéliales revêtues de coccobacilles à l'examen microscopique.

Il convient d'écartier la possibilité que l'infection soit causée par d'autres pathogènes couramment associés à la vulvovaginite, p. ex. *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* et le virus de l'herpès simplex.

De manière à réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et à maintenir l'efficacité de NIDAGEL et d'autres médicaments antibactériens, le NIDAGEL devrait servir uniquement à traiter les infections confirmées ou qui sont fortement soupçonnées d'être causées par une bactérie sensible. Si l'on dispose de renseignements sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte pour la sélection ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les tendances locales sur le plan épidémiologique et de la sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique de la thérapie.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Il n'y a aucune données disponibles avec Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour une utilisation pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Il n'y a aucune données disponibles avec Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour une utilisation chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

NIDAGEL est contre-indiqué chez les patientes ayant déjà manifesté une hypersensibilité au métronidazole, aux parabènes, aux autres ingrédients de la préparation ou aux autres dérivés du nitro- imidazole. NIDAGEL est contre-indiqué durant le premier trimestre de la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Des cas graves d'hépatotoxicité ou d'insuffisance hépatique aiguë, ayant parfois mené au décès, survenus très rapidement après le début du traitement, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à usage systémique chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Il faut aviser les patients atteints du syndrome de Cockayne de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme de lésions hépatiques possibles et de cesser de prendre NIDAGEL (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Malgré les concentrations sériques de métronidazole relativement faibles que confère NIDAGEL, la possibilité d'une réaction à l'alcool rappelant la réponse au disulfirame ne peut être exclue. Il faut recommander aux patientes de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant leur traitement par NIDAGEL et durant la journée qui suit l'arrêt du traitement.

Les femmes enceintes ne doivent pas utiliser NIDAGEL durant le premier trimestre de leur grossesse (*voir* CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

L'emploi de NIDAGEL durant les menstruations n'est pas recommandé.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Il faut introduire dans le vagin la totalité du gel vaginal à 0,75 % NIDAGEL contenu dans l'applicateur (environ 5 g) 1 fois par jour au coucher pendant 5 jours ou 2 fois par jour au lever et au coucher pendant 5 jours. Aucune étude contrôlée portant sur des schémas posologiques différents n'a été réalisée. Si la patiente ne répond pas au traitement initial, il est recommandé, avant de répéter le traitement par NIDAGEL, d'effectuer les essais de laboratoire pertinents afin d'écartier d'autres causes possibles de l'infection.

Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour une utilisation pédiatrique.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre NIDAGEL, appliquez le produit à votre prochaine dose prévue. Ne prenez pas une double dose.

5 SURDOSAGE

Chez les humains, aucun cas de surdosage de NIDAGEL n'a été signalé. Une ingestion massive peut causer des vomissements et une légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Un lavage gastrique immédiat pourra éliminer une bonne quantité du médicament, sinon le traitement doit être symptomatique.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Gel vaginal à 0,75 % p/p	Carbomer 934P, édétate disodique, eau purifiée, hydroxyde de sodium, p-hydroxybenzoate de méthyle, parhydroxybenzoate de propyle et propylèneglycol

Description

NIDAGEL est un gel légèrement trouble essentiellement incolore ou de couleur paille. Chaque gramme contient 7,5 mg de métronidazole.

NIDAGEL (métronidazole en gel vaginal à 0,75 %) est offert en tube d'aluminium de 70 g avec 5 applicateurs vaginaux de 5 g.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les sujets souffrant d'une affection hépatique grave métabolisent lentement le métronidazole et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, il faut administrer NIDAGEL avec prudence chez ces sujets.

Comme les symptômes d'une candidose diagnostiquée ou non peuvent devenir plus marqués durant un traitement par NIDAGEL, il faut traiter cette affection à l'aide d'un agent adéquat.

Cancérogénèse et mutagénèse

L'activité carcinogène du métronidazole a été démontrée chez la souris et le rat après son administration prolongée par voie orale. Une tumorigénèse pulmonaire a été observée chez la souris et une augmentation significative de la fréquence des tumeurs mammaires et

hépatiques a été notée chez des rates après l'utilisation du métronidazole. Les études de tumorigenèse réalisées pendant toute la durée de vie de hamsters ont donné des résultats négatifs.

Les études de carcinogénicité ont porté sur le métronidazole administré par voie orale, qui produit des concentrations sanguines du médicament nettement plus élevées que celles qui ont été obtenues avec le métronidazole en gel vaginal à 0,75 % (voir 16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE).

Hématologique

Le métronidazole fait partie de la classe des nitro-imidazoles et doit être utilisé avec prudence chez les sujets qui souffrent ou qui ont déjà souffert de dyscrasie sanguine. Une leucopénie transitoire légère a été signalée à la suite de l'administration de métronidazole par voie orale.

Durant les études cliniques sur le métronidazole en gel vaginal à 0,75 %, une légère leucopénie non significative sur le plan clinique a été observée chez certaines patientes. Un lien de causalité avec le traitement n'a pu être établi.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Malgré les concentrations sériques de métronidazole relativement faibles que confère NIDAGEL, la possibilité d'une réaction à l'alcool rappelant la réponse au disulfirame ne peut être exclue. Il faut recommander aux patientes de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant leur traitement par NIDAGEL et durant la journée qui suit l'arrêt du traitement.

Neurologique

Des crises convulsives et une neuropathie périphérique, celle-ci se manifestant principalement par l'engourdissement ou la paresthésie d'une extrémité, ont été observées chez des patients traités par le métronidazole par voie orale. La survenue de signes neurologiques anormaux commande d'interrompre immédiatement le traitement par NIDAGEL. Il convient de prescrire NIDAGEL avec prudence aux patientes qui présentent des affections du système nerveux central (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Des réactions de nature psychotique ont été signalées chez des patients alcooliques prenant à la fois du métronidazole par voie orale et du disulfirame.

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

Sensibilité et résistance

La prescription de NIDAGEL en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée ne fournira probablement aucun avantage pour le patient et peut entraîner le développement de bactéries multirésistantes.

NIDAGEL (métronidazole) produit des concentrations sériques de métronidazole minimales par comparaison au métronidazole administré par voie orale. Bien qu'il soit peu probable que ces faibles concentrations sériques entraînent les réactions fréquemment observées avec les comprimés oraux de métronidazole, il ne faut pas exclure cette possibilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a encore été réalisée sur l'emploi de NIDAGEL chez des femmes enceintes. Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe rapidement dans la circulation du fœtus. Il faut donc s'abstenir de l'employer pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation de NIDAGEL pour le traitement de la vaginose bactérienne durant les deuxième et troisième trimestres doit être limitée aux patientes dont les symptômes n'ont pu être maîtrisés à l'aide d'un traitement palliatif local. Aucune fœtototoxicité a été observée chez des rates et des souris en gestation ayant reçu du métronidazole par voie orale. Toutefois, comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez les sujets humains, ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est absolument nécessaire (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

7.1.2 Allaitement

Les concentrations sanguines mesurées après l'emploi de NIDAGEL sont nettement plus faibles que celles qui sont obtenues avec le métronidazole par voie orale. Après administration orale, le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations voisines de celles que l'on retrouve dans le plasma. Si l'emploi de NIDAGEL est jugé nécessaire chez la mère qui allaite, il ne faut y recourir que si l'on considère que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques auxquels le nourrisson est exposé.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Il n'y a aucune données disponibles avec Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour une utilisation pédiatrique.

7.1.4 Personne âgées

Il n'y a aucune données disponibles avec Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour une utilisation chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

La liste des effets indésirables suivants a été établie à partir d'un essai clinique multicentrique regroupant 505 patientes réparties en 2 groupes, l'un utilisant NIDAGEL 2 fois par jour, l'autre,

seulement 1 fois par jour. Ces effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissant: leucorrhée, de couleur et de consistance variables (12 %), levurose (9 %), irritation vulvaire/vaginale (9 %), malaises gastro-intestinaux, décrits par les patientes comme des crampes abdominales ou une douleur gastrique (7 %), céphalées (5 %), nausées et vomissements (4 %), malaise pelvien (3 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les réactions suivantes ont été observées à une fréquence de 2 % :

- **Troubles gastro-intestinaux:** crampes
- **Troubles généraux :** dysgueusie
- **Infections et infestation :** levurose non documentée ou autodiagnostiquée
- **Troubles du système nerveux :** étourdissements

Les réactions suivantes ont été observées à une fréquence de 1 % :

- **Troubles gastro-intestinaux:** diarrhée/selles molles
- **Troubles généraux :** diminution de l'appétit
- **Infections et infestation :** infection urinaire
- **Troubles du système nerveux :** fatigue
- **Troubles rénaux et urinaires:** écoulement du médicament

Les réactions suivantes ont été observées à une fréquence de < 1 % :

- **Troubles gastro-intestinaux:** ballonnements abdominaux/flatulences, constipation
- **Troubles généraux :** soif/sécheresse de la bouche
- **Troubles du système nerveux :** dépression, irritabilité
- **Troubles rénaux et urinaires:** coloration foncée de l'urine
- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins:** algoménorrhée, irrégularité menstruelle, insensibilité, saignements vaginaux et saignements vaginaux légers, sensation de brûlure vulvo-vaginale.
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** démangeaisons

D'autres réactions ont été signalées durant un traitement par le métronidazole par voie orale ou autre voie systémique :

- **Troubles de l'oreille et du labyrinthe:** déficience auditive/perte de l'ouïe (y compris

hypoacousie, surdité, surdité neurosensorielle), acouphène, vertige, incoordination

- **Troubles généraux** : anorexie, insomnie, bouffées congestives, céphalées
- **Troubles gastrointestinaux** : douleur épigastrique, nausées, vomissements, langue saburrale, sécheresse de la bouche, perception d'un goût métallique, altération du goût des boissons alcoolisées
- **Troubles du système immunitaire** : éosinophilie ou neutropénie transitoires
- **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**: douleurs thoraciques
- **Troubles du système nerveux** : ataxie, confusion, crises convulsives, neuropathie périphérique
- **Troubles rénaux et urinaires**: coloration foncée de l'urine
- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**: sécheresse du vagin, dysurie
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : éruption cutanée, prurit, érythème pigmenté fixe

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des cas graves d'hépatotoxicité ou d'insuffisance hépatique aiguë, ayant parfois mené au décès, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (*voir* MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il semble que le métronidazole par voie orale potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres anticoagulants à base de coumarine, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine. Il faut donc garder à l'esprit la possibilité d'une telle interaction médicamenteuse au moment de prescrire NIDAGEL à des patientes qui suivent ce type de traitement anticoagulant.

9.4 Interactions médicament- médicament

Aucune interaction avec les médicament n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Chez les sujets recevant le métronidazole, la détermination de certaines valeurs biochimiques, par exemple les taux d'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), d'alanine aminotransférase (ALAT, GPT), de lactodéshydrogénase (LDH), de triglycérides et de glucose-hexoquinase, peut être faussée. La détermination de ces taux est en effet basée sur la diminution de l'absorption dans l'ultra-violet qui se produit quand le nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (NADH) est oxydé en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Or, le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH (340 nm), ce qui peut révéler des valeurs anormalement basses.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le métronidazole exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies strictes, y compris celles du genre *Bacteroides*, et dans une moindre mesure contre les bâtonnets Gram-positifs anaérobies. Le groupe nitro de la molécule semble être réduit dans la cellule cible, ce qui entraîne la production de métabolites cytotoxiques.

Les études de biodisponibilité portant sur l'administration intravaginale d'une dose unique de 5 g de NIDAGEL chez 12 femmes normales ont fait état d'une concentration sérique maximale moyenne de 237 ng/ml, ce qui correspond à environ 2 % de la concentration sérique maximale moyenne obtenue à l'aide d'un seul comprimé oral de métronidazole à 500 mg (C_{max} moyenne = 12 785 ng/ml). Par conséquent, aux quantités normalement utilisées, les concentrations sanguines du métronidazole sous forme de gel sont minimales.

10.3 Pharmacocinétique

Le métronidazole en gel vaginal à 0,75 % a fait l'objet de deux études. Dans la première étude, croisée et à répartition aléatoire, les paramètres pharmacocinétiques de doses uniques de métronidazole administrées par les voies intravaginale et orale ont été comparés chez 12 volontaires en bonne santé. La seconde étude a porté sur 4 patientes atteintes de vaginose bactérienne. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après l'administration d'une dose unique de métronidazole en gel vaginal à 0,75 % et à l'état d'équilibre après l'administration de 9 doses du médicament.

Le tableau 1 présente un sommaire des paramètres pharmacocinétiques établis dans les deux études sous forme de gel chez les patientes atteintes de vaginose bactérienne est similaire à celle qui est observée chez les volontaires en bonne santé et dont la flore vaginale est normale.

TABLEAU 2 : Paramètres pharmacocinétiques du métronidazole en gel

SOMMAIRE DES PARAMÈTRES ÉTABLIS DANS LES ÉTUDES <i>IN VIVO</i>					
VOIE D'ADMINISTRATION/ FORME POSOLOGIQUE	DOSE	C_{MAX} (CV %) (ng/ml)	T_{MAX} (CV %) (h)	ASC (CV %) (ng.h/ml)	COMMENTAIRES
Gel intravaginal	Unique	237 (29,1)	8,37 (25,9)	4977,0 (53,7)	C _{MAX} et T _{MAX} déterminés à partir du modèle pharmacocinétique pertinent
	5 g en gel (37,5 mg)				
Comprimés oraux	500mg	898 (13,5)*	1,34 (46,7)	9361,6 (30,7)*	C _{MAX} et T _{MAX} déterminés à partir du modèle pharmacocinétique pertinent
Gel intravaginal	Multiple	Dose 1: 214 (13,1) Dose 9: 294 (21,4)	Dose 1: 12** Dose 9: 1,53**	Dose 1: 1630,5 (25,4) Dose 9: 3200,5 (18,6)	C _{MAX} et T _{MAX} déterminés à partir d'observations visuelles
	5 g en gel b.i.d X 5 jours (375 mg)				

* Corrigé pour tenir compte de la différence de dose; ** T_{max} reporté comme valeur médiane
ASC : aire sous la courbe; b.i.d. : 2 fois par jour; C_{max} : concentration maximale; CV : coefficient de variation; T_{max} : temps avant l'atteinte de la concentration maximale.

Les concentrations sériques cumulatives de métronidazole (état d'équilibre) chez les patientes ayant reçu les doses selon le schéma posologique établi sont similaires à celles obtenues après administration d'une dose unique. Les deux études font état de faibles concentrations sanguines de métronidazole tant chez les volontaires dont la flore vaginale est normale que chez les patientes souffrant de vaginose bactérienne après administration d'une dose unique ou de doses multiples de gel intravaginal à 0,75 %.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 15 à 25 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

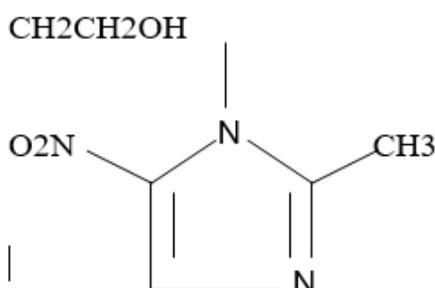
Nom propre : Métronidazole

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

Formule moléculaire : $C_6H_9N_3O_3$

Masse moléculaire : 171,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Le métronidazole est une poudre cristalline, de couleur blanche à jaune pâle, inodore et son goût est amer et métallique.

Point de fusion : Se situe entre 159 et 163 °C.

Solubilité : Il est peu soluble dans l'eau et dans l'alcool à °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.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données initiales des essais cliniques utilisées pour l'indication originale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

La vaginose bactérienne était autrefois appelée, entre autres, vaginite non spécifique, vaginite à *Haemophilus* et vaginite à *Gardnerella vaginalis*.

La vaginose bactérienne est le résultat clinique d'une altération de la microflore vaginale et est caractérisée par la présence d'une quantité anormale de bactéries anaérobies et aérobies avec prédominance d'anaérobies. Les infections asymptomatiques seraient fréquentes. En général, la vaginose bactérienne ne cause pas d'inflammation de l'épithélium vaginal. L'examen au microscope des sécrétions vaginales révèle habituellement la présence de cellules épithéliales revêtues de coccobacilles et un déséquilibre de la flore vaginale, normalement formée surtout de lactobacilles.

Chez les femmes souffrant de vaginose bactérienne, les concentrations de bactéries sont 100 à 1 000 fois plus élevées et sont principalement constituées de *Gardnerella vaginalis* et d'anaérobies. Les bactéries *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* et *Mycoplasma hominis* sont associées à la vaginose bactérienne, même si elles sont une composante de la flore vaginale normale, quoiqu'en moins grande quantité, et même si elles ne sont pas toujours présentes chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne. De grandes quantités de bactéries anaérobies *Bacteroides* et *Peptostreptococcus* ont été observées chez des femmes souffrant de cette infection. Il semble que la synthèse des amines produites par le métabolisme anaérobie soit à l'origine de l'odeur nauséabonde caractéristique de la vaginose bactérienne.

Les lactobacilles, qui produisent toujours l'acide lactique, sont prédominants chez les femmes en bonne santé, mais leurs concentrations diminuent considérablement en présence de vaginose bactérienne. La hausse de l'alcalinité causée par la réduction des lactobacilles aurait un certain effet sur l'évolution de la vaginose bactérienne. Chez les femmes atteintes, le pH vaginal est souvent supérieur à 4,5, alors qu'il se situe normalement en deçà de 4,5.

Le métronidazole est actif *in vitro* contre la plupart des bactéries anaérobies strictes, mais ne semble pas posséder d'activité clinique contre les bactéries anaérobies facultatives ni contre les bactéries aérobies aux concentrations atteintes grâce à un traitement par voie générale. Contre les micro-organismes sensibles, le métronidazole est généralement bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices. Le métronidazole s'est révélé actif *in vitro* contre les micro-organismes suivants :

- Bacilles Gram-négatifs anaérobies, notamment : Espèces du genre *Bacteroides*, notamment le groupe *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*) et *Fusobacterium*
- Bacilles Gram-positifs anaérobies, notamment : Espèces du groupe *Clostridium* et souches sensibles d'*Eubacterium*
- Coques Gram-positifs anaérobies, notamment : Espèces du groupe *Peptostreptococcus*

NIDAGEL s'est révélé cliniquement actif *in vivo* contre les pathogènes vaginaux suivants :

- *Gardnerella vaginalis*
- Espèces de *Bacteroides*
- *Mycoplasma hominis*

Chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne, le nombre de lactobacilles dans le vagin augmente considérablement après un traitement par NIDAGEL.

Le tableau 3 présente les données sur la sensibilité des bactéries anaérobies et Gardnerella.

TABLEAU 3 : Sensibilité des bactéries anaérobies et Gardnerella au métronidazole dans les études publiées

Micro-organisme	Nombre d'isolats analysés	CIM ₅₀ (mcg/mL)	CIM ₉₀ (mcg/mL)	Résistant à 16 mcg/ml (%)
Groupe <i>B. fragilis</i>	2693	1,0	1,0	0
Autres espèces de <i>Bacteroides</i> spp.	837	2,0	4,0	7 (0,8%)
<i>Fusobacterium</i>	126	0,5	1,0	2 (0,8%)
<i>Peptostreptococcus</i>	503	1,0	>32	48 (9,5%)
<i>Clostridium</i>	241	1,0	8	12 (5,0%)
Autres bâtonnets Gram-positifs	61	8	>32	15 (41%)
<i>Mobiluncus</i>	56	16	256	17 (48%)
<i>Gardnerella</i>	19	8	>128	6 (32%)

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë (dose létale 50) du métronidazole comme substance pure administrée par voie orale se situe dans la fourchette de 3 à 5 g/kg chez la souris et le rat.

NIDAGEL en gel vaginal à 0,75 % a été administré par gavage oral en une seule dose de 5 g/kg à 10 jeunes rats adultes Sprague Dawley (5 mâles, 5 femelles).

La nécropsie macroscopique n'a révélé aucun signe clinique de toxicité ni aucune lésion visible chez les animaux. La dose létale 50 orale du métronidazole en gel à 0,75 %, chez le rat mâle et femelle, est donc supérieure à 5 g/kg de poids corporel.

Toxicité subaiguë

NIDAGEL en gel vaginal à 0,75 % a été administré par voie intravaginale à des lapines

blanches de Nouvelle-Zélande 3 fois par jour durant 20 jours consécutifs. Chaque dose était l'équivalent en mg/kg de la dose administrée aux humains.

Durant l'étude, une irritation vaginale légère à modérée soupçonnée d'être causée par le gel de métronidazole a été observée chez 3 lapines sur 5. Globalement, la réaction locale au traitement par le métronidazole en gel vaginal devrait être désignée comme une irritation légère puisque 2 des lapines du groupe traité ne présentaient pratiquement aucun signe d'irritation vaginale et que l'irritation chez les lapines ayant réagi au traitement semblait en voie de se résorber au moment de la nécropsie. En outre, les examens macroscopique ou microscopique du vagin, du col de l'utérus, de l'utérus, de la vessie ou des ovaires n'ont révélé aucune réaction délétère parmi les animaux de l'un ou l'autre des groupes traités.

Carcinogénicité

L'activité carcinogène du métronidazole a été démontrée chez la souris et le rat après son administration prolongée par voie orale. Six études ont fait état d'une tumorigenèse pulmonaire chez la souris et une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs hépatiques a été notée chez des rates par comparaison aux animaux correspondants des groupes témoins. Deux études de tumorigenèse réalisées pendant toute la durée de vie de hamsters ont donné des résultats négatifs.

Les études de carcinogénicité n'ont pas porté sur le métronidazole en gel vaginal à 0,75 %, qui aurait produit des concentrations sanguines du médicament nettement moins élevées que celles qui ont été obtenues avec le métronidazole administré par voie orale.

Génotoxicité

Bien que le métronidazole ait exercé des effets mutagènes lors de différents tests réalisés in vitro, les études sur des mammifères (in vivo) n'ont pas permis d'établir la mutagénicité du médicament.

Reproduction et développement toxicologique

Des études sur la reproduction effectuée chez des rats recevant des doses de métronidazole pouvant aller jusqu'à 5 fois la dose recommandée chez l'humain n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni de fœtotoxicité. Le métronidazole administré par voie intrapéritonéale à des souris en gestation à une dose correspondant à celle qui est recommandée pour les humains s'est révélé avoir un effet fœtotoxique; cet effet fœtotoxique n'a pas été observé lorsque le métronidazole a été administré par voie orale.

Irritation oculaire inférieure

NIDAGEL en gel vaginal à 0,75 % a été instillé sur le rebord de la paupière inférieure d'un œil de 3 lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Les paupières inférieure et supérieure ont été doucement maintenues ensemble durant une seconde pour éviter la perte de médicament, puis relâchées. L'autre œil a servi de témoin. Les yeux non rincés ont ensuite été examinés afin de déterminer la présence d'une irritation oculaire 1, 24, 48 et 72 heures après l'instillation. Au temps de mesure de 72 heures, de la fluorescéine sodique a été utilisée pour déceler les possibles lésions à la cornée. L'irritation a été évaluée et cotée selon le test de Draize. Aucun des animaux n'a manifesté de douleur (réaction vocale) lors de l'instillation du gel.

Le métronidazole en gel vaginal à 0,75 % n'a causé qu'une très légère irritation de la conjonctive chez un seul animal au temps de mesure de 1 heure. L'état de tous les yeux ayant reçu le produit était revenu à la normale 24 heures après l'instillation. Après 72 heures, l'examen à l'aide de la fluorescéine sodique a été négatif chez tous les animaux.

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

P^rNIDAGEL^{MD}
Gel vaginale de métronidazole

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **NIDAGEL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NIDAGEL**.

Mises en garde et précautions importantes

Des cas graves d'hépatotoxicité ou d'insuffisance hépatique aiguë, ayant parfois mené au décès, survenus très rapidement après le début du traitement, ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à usage systémique chez des patients atteints du syndrome de Cockayne.

Pour quoi NIDAGEL est-il utilisé?

- NIDAGEL est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter une infection bactérienne vaginale chez les adultes. Les médicaments antibactériens comme le NIDAGEL traitent **seulement** les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme un simple rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux en début de traitement, le NIDAGEL doit être pris exactement selon sa posologie. La mauvaise utilisation ou la surutilisation du NIDAGEL peut entraîner la croissance des bactéries qui ne seront pas éliminées par le NIDAGEL (résistance). Cela signifie que le NIDAGEL pourrait ne pas fonctionner pour vous dans l'avenir.

Comment NIDAGEL agit-il?

NIDAGEL est appliqué dans le vagin. Il est utilisé pour détruire les bactéries dans l'infection.

Quels sont les ingrédients dans NIDAGEL?

Ingrédients médicinaux : Métronidazole.

Ingrédients non médicinaux : Carbomer 934P, eau purifiée, édétate disodique, hydroxyde de sodium, parhydroxybenzoate de propyle, p-hydroxybenzoate de méthyle, propylèneglycol.

NIDAGEL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gel : 0,75% p/p

Ne prenez pas NIDAGEL si :

- vous êtes allergique à ce médicament (au métronidazole) ou tout ingrédients contenus dans la formulation, incluant les ingrédients non-médicinaux ou les composantes de l'emballage.
- vous êtes allergique à d'autres médicaments similaire (des dérivés de nitroimidazole)
- vous êtes allergique aux parabènes.
- vous êtes enceinte et pendant votre premier trimestre de grossesse (vos 3 premiers mois).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir NIDAGEL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez une maladie du système nerveux central. Le métronidazole oral a causé des convulsions, des engourdissements dans les doigts et les orteils. Contactez votre médecin immédiatement si cela se produit.
- avez le syndrome de Cockayne. Certains patients utilisant le métronidazole ont eu des problèmes hépatiques graves, y compris la mort, avec des symptômes tels que:
 - Douleurs abdominales, nausées, vomissements.
 - Jaunissement de la peau et des yeux.
 - Fatigue, faiblesse, perte de poids.

Arrêtez de prendre NIDAGEL et contactez votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un de ces symptômes.

- avez une maladie du foie avec les mêmes symptômes que ci-dessus.
- avez eu des problèmes de sang. L'utilisation du métronidazole a entraîné une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie).
- êtes enceinte ou planifiez le devenir. Le métronidazole peut être transmis au fœtus et causer des dommages.
- NIDAGEL ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin au cours des 6 derniers mois de la grossesse.
- allaitez ou planifiez le faire.
- avez, ou pensez avoir, une infection similaire, mycose vaginale (candidose) avec des symptômes tel que :
 - Démangeaison, douleur, douleur en urinant.
 - Pertes vaginales (blanche ou aqueuse).Contactez votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un de ces symptômes.

Autres mises en garde à connaître :

- NIDAGEL est pour un usage vaginal seulement.
- Ne partagez pas vos médicaments.
- Évitez d'utiliser NIDAGEL durant les menstruations.
- Évitez d'avoir des rapports sexuels pendant l'utilisation de NIDAGEL.
- Des problèmes sévères de foie, y compris la mort, ont été observés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne en utilisant le métronidazole.

- Si vous avez le syndrome de Cockayne, votre médecin devra vérifier votre fonction hépatique plusieurs fois pendant votre traitement et après.
- La prise du métronidazole par voie orale peut causer des réactions psychotiques chez les patients alcooliques qui prennent du métronidazole avec du disulfirame. Le disulfirame est un médicament pour traiter l'alcoolisme chronique.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

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

- Warfarine et autres anticoagulants coumariniques (médicaments pour le traitement des caillots sanguins).
- Certains résultats des tests de laboratoire, tels que: aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), alanine aminotransférase (ALAT, GPT), lactodéshydrogénase (LDH), de triglycérides et de glucose-hexoquinase.
- L'alcool peut interagir avec NIDAGEL et causer certains effets tels que:
 - Malaise, vomissements, douleurs à l'estomac.
 - Bouffées de chaleur, rythme cardiaque rapide ou irrégulier.
 Évitez l'alcool pendant le traitement avec NIDAGEL et pour 1 jour après.

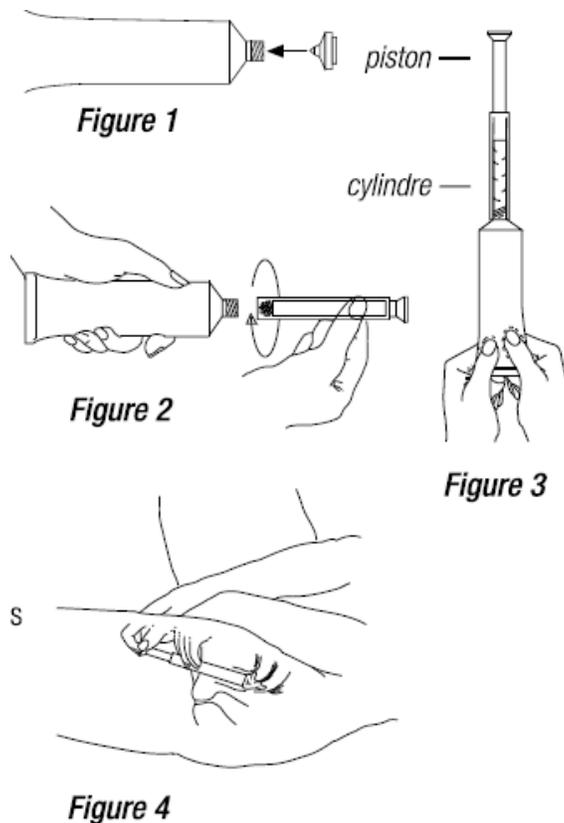
Comment NIDAGEL est administré:

1. Remplissage de l'applicateur

- Retirez le capuchon et percez le sceau métallique du tube à l'aide de la pointe du capuchon. (*Voir Figure 1*)
- Vissez l'applicateur sur le tube. (*Voir Figure 2*)
- Pressez lentement le gel hors du tube dans l'applicateur. La course du piston s'arrête lorsque l'applicateur est plein. (*Voir Figure 3*)
- Dévissez l'applicateur et remettez le capuchon sur le tube.

2. Insertion de l'applicateur

- Vous pouvez insérer l'applicateur vaginal en étant couchée sur le dos, les genoux pliés, ou dans toute autre position confortable pour vous.
- Tenez l'applicateur rempli de gel par le cylindre et insérez-le dans votre vagin le plus profondément possible, sans forcer. (*Voir Figure 4*)
- Appuyez doucement sur le piston jusqu'au bout de sa course pour que le gel se dépose dans le vagin, puis retirez l'applicateur.



Entretien de l'applicateur (s'il est utilisé 2 fois par jour)

- Après utilisation de l'applicateur, retirez le piston du cylindre. (Voir Figure 5)
- Lavez le piston et le cylindre avec de l'eau tiède savonneuse, puis rincez à fond.
- Pour reconstituer l'applicateur, insérez le piston dans le cylindre et poussez doucement.

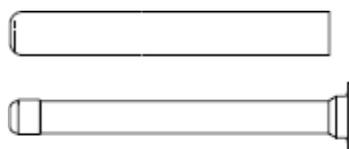


Figure 5

Dose habituelle chez l'adulte:

Un applicateur complet contient environ 5 grammes de produit.

Insérez un applicateur rempli de NIDAGEL dans le vagin 1 fois ou 2 fois par jour, selon les directives de votre médecin :

- 1 fois par jour à l'heure du coucher pendant 5 jours OU
- 2 fois par jour au matin et au coucher pendant 5 jours.

Surdosage:

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

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre NIDAGEL, appliquez le produit à votre prochaine dose prévue. Ne prenez pas une double dose.

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

En prenant NIDAGEL, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents observés avec NIDAGEL sont:

- Pertes vaginales, de couleur et texture variables.

Les effets secondaires moins fréquents incluent:

- Maux de tête, somnolence, étourdissements.
- Nausées, vomissements, perte d'appétit.
- Inconfort pubien.
- Mal de ventre, crampes ou douleur.
- Goût différent dans la bouche, avoir soif, bouche sèche.
- Infection à levure, infection urinaire.
- Diarrhée, selles molles, ballonnements, gaz, constipation.
- Médicament qui coule.
- Se sentir déprimée ou irritable.
- Inconfort ou changements durant le cycle menstruel.
- Perte de sensation vaginale, saignements vaginaux et saignements vaginaux légers, sensation de brûlures dans la région vaginale, démangeaisons, urine foncée.

Certains effets ont été observés avec d'autres produits contenant du métronidazole. Cela inclus:

- Sensation désagréable dans la langue, perception d'un goût métallique.
- Changement des éosinophiles ou des neutrophiles du sang.
- Convulsions, problèmes du système nerveux, perte auditive, bourdonnement ou tout autres bruits dans l'une ou les deux oreilles.
- Perte d'équilibre ou de coordination, perte de contrôle musculaire.
- Se sentir confuse, insomnie.
- Sécheresse du vagin, douleur en urinant.
- Rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons de la peau, réaction allergique de la peau.

- Rythme cardiaque rapide et irrégulier et douleurs thoraciques.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Irritation vaginale.	√		
RARE			
Si vous souffrez du syndrome de Cockayne, et que vous développez des problèmes de foie avec des symptômes tels que, mal au ventre, perte d'appétit, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urine foncée, selles pâles ou de couleur mastic ou des démangeaisons.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

Entreposage :

- Conserver entre 15 et 25 °C.
- Évitez d'exposer le produit à des températures extrêmes, chaudes ou froides. Le numéro de lot et la date de péremption se trouvent au bas de la boîte et du tube.
- Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de NIDAGEL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

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

Bausch Health, Canada Inc.

2150 boulevard St-Elzéar ouest

Laval (Québec) H7L 4A8

www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 17 août 2021