

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

<sup>Pr</sup>FLAGYSTATIN<sup>MD</sup>  
(métronidazole à 500 mg et nystatine à 100 000 UI)  
Ovules vaginaux  
Trichomonacide – Moniliacide

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Avenue Steeles Ouest  
Toronto ON,  
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :  
31 décembre 1979

Date de révision :  
9 mai 2022

version s-a 14.1 datée du 04 aout 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 259350

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique	09/2021
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.5 Dose oubliée .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	12
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>12</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	13
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>22</b>

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

### **1 INDICATIONS**

FLAGYSTATIN (métronidazole à 500 mg et nystatine à 100 000 UI) est indiqué pour :

- Infections vaginales mixtes à *Trichomonas vaginalis* et à *Candida albicans*

FLAGYSTATIN a des propriétés antibactériennes et antifongiques. Pour réduire le développement de bactéries/champignons résistants aux médicaments et maintenir l'efficacité de FLAGYSTATIN et d'autres médicaments antibactériens/antifongiques, FLAGYSTATIN ne doit être utilisé que pour traiter des infections vaginales mixtes avérées ou fortement suspectées.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à FLAGYSTATIN (métronidazole et nystatine), à l'un de ses constituants ou aux imidazolés, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète de ces ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Éviter l'administration orale de métronidazole chez les patientes présentant des troubles neurologiques en évolution ou des antécédents de dyscrasie sanguine, d'hypothyroïdisme ou d'hyposurréalisme, à moins que, de l'avis du médecin, les avantages ne l'emportent sur les risques possibles pour les patientes.

### **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 action générale chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Dans cette population, il convient donc d'utiliser FLAGYSTATIN seulement après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages et uniquement s'il n'existe aucun autre choix de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il ne faut envisager l'instauration d'un traitement par FLAGYSTATIN chez les femmes que dans les cas où l'infection à *Trichomonas* a été confirmée par les techniques diagnostiques appropriées. Chez les hommes, il est recommandé d'administrer le métronidazole par voie orale à ceux qui, de toute évidence, sont la source de la réinfection de leur partenaire sexuelle, ainsi qu'à ceux qui souffrent d'une infection génito-urinaire reconnue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Introduire profondément dans le vagin chaque soir, pendant 10 jours consécutifs, un ovule vaginal.

Si, après 10 jours, la guérison n'est pas obtenue, un deuxième traitement peut être administré.

Si *Trichomonas vaginalis* n'est pas complètement éliminé, administrer par voie orale 250 mg de métronidazole deux fois par jour, pendant 10 jours.

Il ne faut pas utiliser l'applicateur après le 7<sup>e</sup> mois de la grossesse.

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLAGYSTATIN dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLAGYSTATIN dans la population gériatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit omettre la dose oubliée et le schéma posologique régulier doit être repris. Les patients doivent être informés **qu'une double dose ne doit jamais être insérée**.

## 5 SURDOSAGE

### Symptômes

Aucun cas d'empoisonnement aigu accidentel de FLAGYSTATIN n'a encore été signalé. Cependant, on a rapporté l'ingestion orale de doses uniques de métronidazole pouvant atteindre 12 g (tentatives de suicide et surdosages accidentels), dont les seuls symptômes ont été des vomissements, une ataxie et une légère désorientation.

L'administration orale de doses massives de nystatine peut également provoquer des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée).

### Traitement

Il n'y a pas d'antidote spécifique. L'administration de charbon activé peut favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande l'instauration de mesures de soutien générales.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Table 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie vaginale	Ovules vaginaux à 500 mg de métronidazole et 100 000 UI de nystatine	Glycérides d'acides gras saturés

Disponible en boîtes de 10 ovules avec applicateur.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

### Généralités

**Le métronidazole s'est révélé carcinogène chez la souris et le rat (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). On doit éviter l'emploi superflu de ce médicament et son utilisation durant une période prolongée doit être évaluée soigneusement. Son emploi doit être strictement réservé aux affections décrites à la section 1 INDICATIONS.**

La nystatine ne possède que peu ou pas d'activité antibactérienne tandis que le métronidazole exerce une activité sélective vis-à-vis certaines bactéries anaérobies; par conséquent, FLAGYSTATIN peut ne pas être efficace contre les infections vaginales bactériennes.

Une résistance primaire à la nystatine est rare; des cas de résistance croisée à d'autres antibiotiques polyènes ont déjà été signalés.

La nystatine n'est pas absorbée à travers les muqueuses; en conséquence, l'on n'observe pas d'effets généraux à la suite d'applications locales du produit (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On a signalé des cas d'irritation ou de sensibilisation locales après l'application locale; en pareil cas, il est recommandé de cesser le traitement (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

FLAGYSTATIN ne doit être prescrit qu'en présence évidente d'infestation ou de candidose à Trichomonas.

Une fois la candidose confirmée, il faut rechercher la présence de tout facteur pouvant favoriser la croissance fongique. Il est essentiel d'éliminer ces facteurs ou d'en contrer les effets pour éviter les récurrences.

Il est recommandé de traiter simultanément tous les sièges atteints par Candida (p. ex., infection

intestinale et vaginale ou autre).

Aviser les malades de ne pas consommer d'alcool durant le traitement par FLAGYSTATIN et au moins une journée après celui-ci, vu le risque de réactions avec le métronidazole semblables à celles que l'on observe avec le disulfirame.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser des machines en raison du risque de confusion, d'étourdissements, de vertiges, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles oculaires lorsqu'ils sont traités avec le métronidazole.

### **Hématologique**

Bien qu'aucune anomalie hématologique persistante n'ait été observée durant les études cliniques, il convient de contrôler la formule leucocytaire (totale et différentielle) avant et après l'administration de métronidazole, surtout s'il faut répéter le traitement.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

FLAGYSTATIN, une préparation contenant du métronidazole, doit être utilisé avec beaucoup de précautions chez les patients ayant des antécédents de concentrations élevées d'enzymes hépatiques ou de lésions hépatiques associées à l'administration antérieure de métronidazole (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

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 action générale chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Dans cette population, il convient donc d'utiliser FLAGYSTATIN 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 FLAGYSTATIN (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

FLAGYSTATIN doit être administré avec prudence aux patientes atteintes d'encéphalopathie hépatique. Les patients qui ont une grave maladie du foie métabolisent le métronidazole plus lentement, ce qui provoque l'accumulation du métronidazole et de ses métabolites dans le plasma. Par conséquent, il faut administrer à de tels patients des doses de FLAGYSTATIN inférieures à celles qui sont habituellement recommandées, en usant de prudence.

Il faut aviser les patientes que leurs urines peuvent être plus foncées pendant la prise de FLAGYSTATIN (effet du métabolite du métronidazole).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Le métronidazole peut interférer avec le dosage de certaines substances dans le sang, ce qui peut produire des résultats faussement négatifs ou des taux anormalement bas (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Neurologique**

Il faut surveiller l'apparition de réactions indésirables au métronidazole, telles que neuropathie périphérique ou centrale (paresthésie, ataxie, étourdissements, vertige et convulsions).

FLAGYSTATIN doit être utilisé avec prudence en présence de troubles nerveux périphériques et centraux graves, qu'ils soient évolutifs ou chroniques, car le métronidazole peut aggraver l'atteinte neurologique.

Interrompre le traitement par le métronidazole si l'on note de l'ataxie ou d'autres symptômes d'atteinte du SNC.

### **Psychiatrique**

Des cas d'idées suicidaires avec ou sans dépression ont été rapportés pendant le traitement par FLAGYSTATIN. Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter immédiatement leur professionnel de la santé s'ils présentent des symptômes psychiatriques pendant le traitement.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Si le partenaire sexuel présente des symptômes d'infestation à Trichomonas, il devra aussi être traité avec du métronidazole, par voie orale, pour éviter une réinfestation.

L'efficacité des condoms ou des diaphragmes pourrait être réduite par les corps gras contenus dans les ovules vaginaux à base de nystatine et de métronidazole. Leur emploi n'est donc pas recommandé durant le traitement par FLAGYSTATIN.

Le traitement ne doit pas être interrompu durant les menstruations.

L'injection de produits dans le vagin (douche, etc.), le port de tampons hygiéniques et l'utilisation de savon ayant un pH acide sur les organes génitaux peuvent promouvoir la réplication fongique et sont donc à éviter durant le traitement.

Il est possible que des effets indésirables normalement associés à l'administration orale de métronidazole ou de nystatine puissent se produire après l'administration vaginale de FLAGYSTATIN.

### **Sensibilité/résistance**

#### Développement d'organismes pharmacorésistants

La prescription de FLAGYSTATIN en l'absence d'infection vaginale mixte avérée ou fortement suspectée est peu susceptible de procurer des avantages au patient, et risque de développer des organismes résistants.



### Potentiel de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée de FLAGYSTATIN peut entraîner une prolifération de bactéries et de champignons non sensibles. Si l'infection n'est pas améliorée après 2 traitements de 10 jours, il faut obtenir des cultures pour guider le traitement ultérieur. Si de telles infections surviennent, cesser l'utilisation et instaurer un autre traitement.

## **Peau**

Réactions cutanées sévères : des cas de réactions cutanées sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été signalés dans le cadre de l'emploi de FLAGYSTATIN (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères, telles que la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalés avec le métronidazole (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes à surveiller et faire l'objet d'un suivi étroit visant à déceler toute manifestation cutanée grave. Il faut mettre fin au traitement dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésion des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Métronidazole : le métronidazole traverse la barrière placentaire. Bien qu'il ait été donné à des femmes enceintes sans provoquer de complications apparentes, on ignore ses effets sur l'organogenèse humaine; il vaut mieux l'éviter pendant la grossesse et ne pas administrer le produit pendant les trois premiers mois.

Nystatine : on ne dispose d'aucune donnée fiable sur la tératogénicité de la nystatine issue d'études animales. Son emploi doit être évité, à moins que les avantages pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou le bébé.

Il ne faut pas utiliser l'applicateur après le 7<sup>e</sup> mois de la grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

Métronidazole : comme le métronidazole est excrété dans le lait humain, il faut éviter de le prendre durant l'allaitement.

Nystatine : on ne sait pas si la nystatine passe dans le lait maternel.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (≤ 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours d'un traitement par FLAGYSTATIN sont peu nombreux et bénins : sensation de brûlure ou d'irritation vaginales. Le goût amer, les nausées et les vomissements déjà constatés avec le métronidazole ont surtout été observés lorsque celui-ci était administré par voie orale en même temps que le traitement local par FLAGYSTATIN.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

Au cours des essais cliniques avec FLAGYSTATIN, certaines réactions, qui ne sont pas nécessairement dues au produit, ont été notées : taches de pigmentation cutanée dans la région des genoux, boursouflures sur tout le corps, douleur et œdème aux poignets et aux chevilles, prurit, céphalées, langue saburrale et fatigue.

Sont listés ci-après d'autres effets indésirables associés au métronidazole généralement observés après l'administration orale ou i.v. de métronidazole et à la nystatine :

#### Troubles sanguins et lymphatiques

Métronidazole : éosinophilie transitoire, neutropénie; des cas d'agranulocytose et de thrombocytopénie ont été signalés.

#### Troubles cardiaques

Métronidazole : palpitations et douleur thoracique.

#### Troubles oculaires

Métronidazole : troubles visuels passagers, tels que diplopie, myopie, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle et altération de la vision en couleur. On a rapporté des cas de neuropathie/névrite optiques.

#### Troubles de l'oreille et du labyrinthe

- Déficience auditive/perte de l'ouïe (y compris hypoacousie, surdité, surdité neurosensorielle)
- Acouphène

#### Troubles gastro-intestinaux

Métronidazole : diarrhée, nausées, vomissements, détresse épigastrique, douleur épigastrique, dyspepsie, constipation, décoloration de la langue/langue saburrale, xérostomie, dysgueusie (y compris goût métallique) et mucosité orale. Des cas de pancréatite réversible ont été rapportés.

#### Troubles généraux/touchant le point d'administration

Métronidazole : des cas de thrombophlébite sont survenus après l'administration i.v.; on a signalé des cas de fièvre.

### **Troubles hépatobiliaires**

Métronidazole : une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline), ainsi que des cas d'hépatite cholestatique ou mixte et de lésions hépatocellulaires, s'accompagnant parfois d'ictère, ont été signalés.

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

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.

### **Troubles du système immunitaire**

Métronidazole : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Nystatine : des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire. On a signalé des cas d'irritation ou de sensibilisation locales après l'application locale. Des réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, entre autres) ont été rapportées.

### **Infections et infestations**

Métronidazole : des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés.

### **Troubles métaboliques et nutritionnels**

Métronidazole : on a rapporté des cas d'anorexie.

### **Troubles du système nerveux**

Métronidazole : convulsions, neuropathie sensorielle périphérique, ataxie transitoire, étourdissements, somnolence, insomnie, céphalées et méningite aseptique.

Des cas d'encéphalopathie (confusion, vertige) et de syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, trouble de la démarche, nystagmus et tremblements) ont été rapportés, lesquels peuvent se résorber à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

### **Troubles psychiatriques**

Métronidazole : troubles psychiatriques y compris confusion et hallucinations. Humeur déprimée.

### **Troubles de l'appareil génital**

Sensation de brûlure au vagin.

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Métronidazole : réactions d'hypersensibilité y compris bouffées vasomotrices, urticaire éruptions pustuleuses, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG). Éruption cutanée, prurit, et éruption

médicamenteuse fixe. On a signalé des cas du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET). Plusieurs de ces rapports de cas ont révélé l'usage de médicaments concomitants communément associés avec le SJS ou la NET.

Nystatine : on a signalé des cas d'irritation ou de sensibilisation locales après l'application locale; en pareil cas, cesser le traitement. Des réactions cutanées (notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)) ont été rapportées.

### **Autres**

Métronidazole : prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse et sensation de brûlure vaginales, dysurie et céphalées. Des baisses réversibles des lipides sériques ont été signalées. Un cas de gynécomastie a été rapporté; il s'est résorbé à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

Nystatine : La nystatine n'est pas absorbée à travers les muqueuses; en conséquence, l'on n'observe pas d'effets généraux à la suite d'applications locales du produit (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

### **Troubles cardiaques :**

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés, plus particulièrement lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

### **Troubles du système nerveux :**

Métronidazole : vertiges.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de ces interactions (celles qui constituent des contre-indications).

Il faut garder à l'esprit que les interactions médicamenteuses généralement associées à l'administration orale de métronidazole ou de nystatine peuvent se produire avec l'administration vaginale de FLAGYSTATIN.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

**Alcool** : il faut éviter la consommation d'alcool et la prise de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement et au moins 1 jour par la suite, vu le risque de réaction semblable à celle qu'on observe avec le disulfirame (effet antabuse; bouffées vasomotrices, vomissements, tachycardie).

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

**Busulfan** : le métronidazole peut faire augmenter les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui peut mener à une intoxication aiguë par le busulfan.

**Cyclosporine** : les concentrations sériques de cyclosporine risquent d'augmenter. Si l'administration concomitante avec le métronidazole est nécessaire, il faut surveiller étroitement les taux sériques de

cyclosporines et de créatinine.

**Disulfirame** : des réactions psychotiques ont été signalées lors de la prise concomitante de métronidazole et de disulfirame.

**Médicaments qui allongent l'intervalle QT** : des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés, plus particulièrement lorsque le métronidazole était administré avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

**5-fluorouracile** : l'administration concomitante de métronidazole réduit la clairance de la 5-fluorouracile, ce qui augmente les effets toxiques de cette dernière.

**Lithium** : le métronidazole peut faire augmenter les concentrations plasmatiques du lithium. Il faut surveiller les taux plasmatiques de lithium, de créatinine et des électrolytes pendant l'administration concomitante de lithium et de métronidazole.

**Anticoagulothérapie orale (warfarine)** : l'effet anticoagulant est accentué et le risque hémorragique est accru dû à une réduction du catabolisme hépatique. En cas d'administration concomitante avec le métronidazole, il faut mesurer le temps de Quick plus souvent et ajuster l'anticoagulothérapie au besoin.

**Phénytoïne ou phénobarbital** : l'élimination du métronidazole peut être accrue, ce qui se traduit par une baisse des concentrations plasmatiques du médicament. Chez des patients recevant un traitement d'entretien par la phénytoïne, celle-ci a atteint un taux sanguin toxique après l'administration orale de métronidazole. Les taux de phénytoïne ont regagné le seuil thérapeutique après l'arrêt du traitement par le métronidazole.

**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.

### 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

#### Interférence avec les tests de laboratoire :

Le métronidazole peut interférer avec le dosage de certaines substances dans le sang (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], lactate déshydrogénase [LDH], triglycérides, glucose), ce qui peut produire des résultats faussement négatifs ou des taux anormalement bas. Cette détermination analytique repose sur une diminution de l'absorption dans l'ultraviolet, un phénomène qui se produit lorsque l'hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) est oxydé pour former le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Cette interférence est attribuable à la similitude entre le pic d'absorption du NADH (340 nm) et celui du métronidazole (322 nm) à un pH de 7 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le métronidazole exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies; il est doté d'une activité trichomonacide et agit également *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*. Son mécanisme d'action précis n'a pas encore été entièrement déterminé. On a suggéré qu'un intermédiaire dans la réduction du métronidazole, produit seulement dans les bactéries anaérobies et les protozoaires, se lie à l'acide désoxyribonucléique et aux protéines de transport d'électrons, inhibant la synthèse ultérieure d'acides nucléiques.

Actuellement, on ne connaît pas précisément le mécanisme par lequel le métronidazole en application topique réduit les lésions et l'érythème associés à la rosacée. Malgré les effets antimicrobiens établis du métronidazole, il n'y a pas de preuves que la destruction des bactéries ou des parasites logés dans la peau soit directement responsable de ses effets bénéfiques pour traiter la rosacée. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le métronidazole possède une activité anti-inflammatoire directe et qu'il affecte la chimiotaxie des neutrophiles et l'immunité à médiation cellulaire. On a également démontré une action antioxydante due à l'inhibition des espèces réactives de l'oxygène générées par les neutrophiles; on pense que cette action est à la base de son effet anti-inflammatoire. On a proposé que la réduction des lésions et de l'érythème associés à la rosacée découlait des effets anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs du métronidazole.

La nystatine est un antibiotique antifongique, produit par une souche de *Streptomyces noursei*, actif contre les levures et les champignons similaires aux levures, y compris *Candida albicans*. L'activité antifongique provient probablement de la liaison des stéroïdes dans la membrane cellulaire du champignon, induisant un changement de perméabilité membranaire qui provoque une fuite des composants intracellulaires. La nystatine n'a pas d'activité appréciable contre les bactéries.

### 10.2 Pharmacodynamie

L'effet du métronidazole est minime, voire nul sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire ou nerveux autonome du chien, du rat et de la souris.

L'activité *in vitro* a été étudiée en ajoutant du métronidazole en concentrations décroissantes à une série de cultures de *Trichomonas vaginalis* maintenues à 37 °C. Dilué selon un rapport de 1:400 000, le métronidazole tue jusqu'à 99 % des souches de *Trichomonas* en 24 heures.

*In vivo*, l'injection sous-cutanée de 0,5 mL d'une culture de *Trichomonas vaginalis*, vieille de 48 heures, dans la région dorsale de souris traitées et de souris témoins permet d'observer, 7 jours plus tard, la présence chez les animaux témoins, de multiples abcès très riches en *Trichomonas* alors que les souris traitées à la dose orale de 12,5 mg par kg de métronidazole par jour présentent un tissu sous-cutané normal exempt de *Trichomonas*.

*In vitro*, la nystatine a une activité fongistatique sur *Candida albicans*, à une concentration de 3,12 mcg/mL (4,4 – 6,2 UI/mL), en milieu liquide. On observe une activité fongicide après 5 heures de contact avec 1000 mcg/mL (1400 – 2000 UI/mL) ou après 24 heures avec 100 mcg/mL (140 – 200 UI/mL).

*In vivo*, des lapins ont été infestés par administration orale de  $2,5 \times 10^8$  cellules de *Candida albicans*. Un

traitement de 50 mg/kg (100 000 UI/kg) per os, pendant 3 jours consécutifs, a réduit le nombre de microorganismes dans les selles de quelques millions à moins de 20 cellules de levure par gramme.

La mortalité, chez les lapins infestés par *Candida albicans* par voie i.v., est habituellement de 100 %. Elle est réduite à 62,5 % lorsqu'on administre, par voie sous-cutanée, 20 mg (40 000 UI) de nystatine deux fois par jour, pendant quatre jours.

Le métronidazole et la nystatine ne montrent pas d'antagonisme in vitro. Il a aussi été démontré qu'en association (dans la proportion de 5 mcg de métronidazole pour l'unité de nystatine, comme on les retrouve dans les comprimés vaginaux de FLAGYSTATIN), la nystatine n'altère pas l'activité trichomonacide du métronidazole et que celui-ci n'affecte pas l'activité de la nystatine contre *Candida albicans*. De plus, des quantités plus grandes de métronidazole n'ont pas eu d'effets contraires sur l'activité de la nystatine, et vice versa.

Il a également été démontré que les comprimés vaginaux, les ovules et la crème à base de métronidazole et de nystatine exercent sur *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans* une activité semblable à celle de chacun de leurs composants.

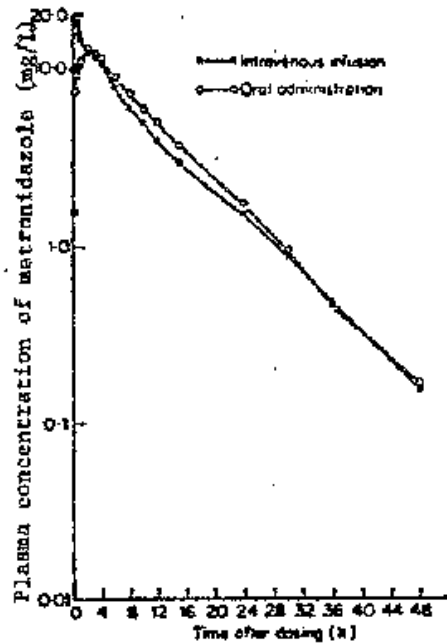
### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption et distribution

Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en 1 ou 2 heures. Après l'administration de doses orales uniques de 500 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont atteint approximativement 13 mg/L. À la posologie de 500 mg administrés 3 fois par jour par voie i.v., on a atteint l'état d'équilibre 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, et la demi-vie d'élimination, d'environ 7 à 8 heures. La comparaison de la pharmacocinétique du métronidazole par voie orale et par voie i.v. a révélé que pour les 2 voies, les surfaces sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps étaient essentiellement identiques.

On note une absorption percutanée négligeable du métronidazole suivant l'application topique d'une crème dosée à 1 %. Chez des volontaires en bonne santé, on n'a décelé aucune trace du médicament dans le plasma 12 heures après l'application sur une peau intacte d'une dose unique de 100 mg de crème dosée à 2 % de métronidazole marqué au <sup>14</sup>C. De faibles pourcentages d'environ 1 % et 0,1 % de la dose appliquée ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement. Après l'application de la crème dosée à 1 %, 1 fois par jour, pendant 1 mois, le médicament n'a été décelé qu'à l'état de traces (environ 1 % de la C<sub>max</sub> obtenue après l'administration d'une dose de 200 mg par voie orale) chez 25 % des patients. Aucune concentration plasmatique de métronidazole décelable n'a été mise en évidence chez les autres patients.

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



Durant 2 études cinétiques au cours desquelles on a administré une dose unique de 1,5 g de métronidazole en perfusion intraveineuse de 50 à 60 minutes à des volontaires, on a obtenu un pic plasmatique de 30 à 40 mg/L 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.

### **Métabolisme et élimination**

Le métronidazole et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine (de 60 à 80 % de la dose), l'excrétion fécale ne représentant que de 6 à 15 % de la dose. Les métabolites qui apparaissent dans l'urine sont produits surtout par l'oxydation de la chaîne latérale (hydroxy-2' éthyl)- 1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole et acide méthyl-2 nitro-5 imidazole-acétique-1 et par la glycuconjugaion, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

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

### Liaison aux protéines :

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

### Distribution tissulaire :

Le Tableau 2 suivant indique les concentrations de métronidazole 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 liquide	Concentration dans le plasma
Bile	500 mg, 1 f.p.j. v.o. x 10 j.	26 mg/L (le 5 <sup>e</sup> jour) 20 mg/L (le 15 <sup>e</sup> jour)	N.D.* N.D.
Salive	500 mg v.o. dose unique	7 mg/mL (après 2-3 h)	N.D.
Placenta	250 mg v.o. dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 h)	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Embryon	250 mg v.o. dose unique	0 à 1 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Lait maternel	200 mg v.o. dose unique	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo- rachidien	500 mg v.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg v.o. 3 f.p.j. 600 mg i.v. 3 f.p.j.	35 mg/L (méninges enflammées) 43 mg/L	N.D. N.D.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg v.o. 1 f.p.j.	24,2 mg/L	N.D.

f.p.j. = fois par jour; i.v. = par voie intraveineuse; v.o. = par voie orale

\* Données non disponibles

#### 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

Toutefois, au cours de l'hémodialyse, le métabolite hydroxylé du métronidazole est épuré 3 fois plus rapidement que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses 2 métabolites est exposée dans le Tableau 3 ci-après.

**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**

Composé	DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (heure)		
	Patients		
	Sujets normaux	Sujets en dialyse	Sujets entre dialyse
Métronidazole	7,3 ± 1,0	2,6 ± 0,7	7,2 ± 2,4
(hydroxy-2' éthyl)- 1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole	9,8 ± 1,3	7,8 ± 4,1	34 ± 43

acide méthyl-2 nitro-5 imidazole acétique-1	--	7,9 ± 4,1	138 ± 82
---	----	-----------	----------

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

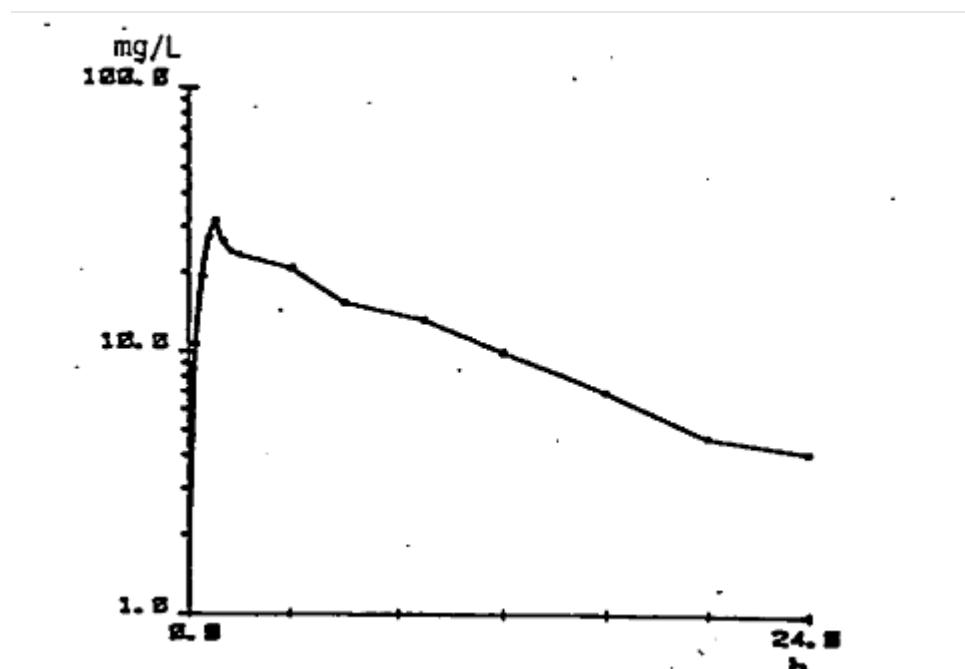
### Dialyse péritonéale ambulatoire continue

On a administré 750 mg de métronidazole i.v. à 5 patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Aucun changement significatif n'a été observé en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance totale). La dialyse péritonéale ne semble pas altérer les concentrations plasmatiques des métabolites du métronidazole.

### Fonction hépatique diminuée :

Chez les patients qui présentent une fonction hépatique diminuée, le taux de clairance plasmatique du métronidazole est réduit, risquant ainsi d'entraîner une accumulation.

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



La nystatine n'est pas absorbée à travers les muqueuses; en conséquence, l'on n'observe pas d'effets généraux à la suite d'applications locales du produit.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver les ovules à la température ambiante, entre 15 et 25 °C; protéger de la lumière.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction spéciale de manipulation requise.

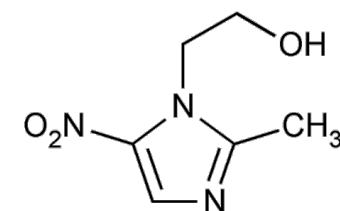
## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

- Nom propre : a) Métronidazole  
b) Nystatine
- Nom chimique : a) 1H-Imidazole-1-ethanol,2-methyl-5-nitro or 2 Methyl-5 nitroimidazole-1-ethanol.  
b) Nystatine
- Formule moléculaire et masse moléculaire : a) C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; 171,2  
b) Sans objet – la nystatine est un mélange d’au moins deux substances

Formule de structure :



b) La nystatine est une substance, ou un mélange d’au moins deux substances, résultant de la croissance de *Streptomyces noursei*.

Propriétés physicochimiques : Le métronidazole se présente sous forme de cristaux inodores ou de poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle. Il est stable dans l’air, mais devient plus foncé lorsqu’il est exposé à la lumière. Il est soluble dans l’acide chlorhydrique (rapport de 1:2), moyennement soluble dans l’eau et l’alcool, et légèrement soluble dans le chloroforme et l’éther.

La nystatine est un antifongique du groupe des antibiotiques polyènes, produit par la croissance de *Streptomyces noursei*. C’est une poudre jaune à beige pâle dont l’odeur rappelle celle des céréales. Hygroscopique, elle est affectée par l’exposition prolongée à la lumière, à la chaleur et à l’air. Elle est très soluble dans le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde, légèrement à moyennement soluble dans le méthanol, l’alcool propylique et l’alcool butylique, pratiquement insoluble dans l’eau et l’alcool, et insoluble dans le chloroforme et l’éther.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose d’aucune donnée sur les essais cliniques.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est disponible.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Tolérance locale

Les comprimés vaginaux FLAGYSTATIN ont été administrés pendant 30 jours à 6 singes rhésus femelles. La comparaison avec un groupe sous placebo n'a révélé aucun effet relié au produit quant à l'apparence de la muqueuse, au comportement, aux signes de toxicité ni aux valeurs sanguines et biochimiques. Aucune altération spécifique et constante, à l'examen macroscopique et microscopique du vagin ou du col, n'a pu être mise en évidence chez les animaux traités.

#### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du métronidazole administré par voie orale s'observe à 4,35 g/kg chez la souris et à 5 g/kg chez le rat.

Par la même voie, des doses de 7,68 millions d'UI/kg de nystatine chez le rat, et de 8,1 à 12,5 millions d'UI/kg chez la souris, ne se sont pas avérées toxiques. Par voie i.p., les DL50 varient de 29 430 à 50 040 UI/kg chez la souris et de 85 068 à 93 440 UI/kg chez le rat.

#### Toxicité subaiguë

Chez le rat, des doses ayant atteint 1000 mg/kg per os de métronidazole pendant 30 jours ont été bien tolérées. Des chiens recevant jusqu'à 50 mg/kg pendant un mois n'ont pas présenté de signes de toxicité, tandis que d'autres, soumis à des doses allant jusqu'à 225 mg/kg pendant 6 mois, ont manifesté de l'ataxie, de la rigidité musculaire et des tremblements. Ces réactions pourraient être imputables à une différence propre à l'espèce, ajoutée à l'administration prolongée de doses élevées.

Chez le rat traité à des doses orales quotidiennes de 121 000 à 810 000 UI/kg de nystatine pendant 3 mois on n'a observé aucun effet sur les globules rouges ou blancs. Aux plus faibles doses, de la diarrhée, un ralentissement de la croissance et des écoulements nasaux ont été notés. Parmi les animaux qui ont reçu 810 000 UI/kg chaque jour, on a observé des cas d'irritation gastro-intestinale, de diarrhée, d'émaciation et de déshydratation, ainsi que des cas de mortalité. Chez les chiens, des doses orales allant jusqu'à 450 000 UI/kg, pendant des périodes variant de 185 à 217 jours, n'ont produit aucun changement histologique des organes.

### **Cancérogénicité :**

Le métronidazole s'est révélé carcinogène chez la souris et le rat, mais pas chez le hamster. Le métronidazole a fait preuve d'effets mutagènes sur des bactéries in vitro. Or, des études menées in vitro sur des cellules mammaliennes, et in vivo auprès de rongeurs et d'humains, n'ont pas permis de conclure avec certitude que le métronidazole exerce des effets mutagènes.

Par conséquent, l'administration de FLAGYSTATIN durant une période prolongée doit être évaluée soigneusement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **FLAGYSTATIN**<sup>MD</sup>

#### Ovules à base de métronidazole et de nystatine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Flagystatin** 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 **Flagystatin**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des cas d'insuffisance hépatique grave (ayant parfois mené au décès) ont été signalés avec des produits à base de métronidazole à action générale chez des patients atteints du syndrome de Cockayne. Si vous êtes atteint de syndrome de Cockayne, votre médecin doit surveiller votre fonction hépatique fréquemment pendant et après votre traitement.

#### Pour quoi Flagystatin est-il utilisé?

- **Flagystatin** permet de traiter et d'atténuer deux infections vaginales à la fois.
- Ces infections sont causées par les microorganismes (« germes ») *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans*.

Les médicaments antibactériens et antifongiques, comme **Flagystatin**, ne traitent que les infections bactériennes et fongiques. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début de votre traitement, **Flagystatin** doit être utilisé exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de **Flagystatin** pourrait entraîner la prolifération de bactéries / champignons qui ne seront pas détruits par **Flagystatin** (résistance). Cela signifie que **Flagystatin** pourrait ne pas fonctionner pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

#### Comment Flagystatin agit-il?

**Flagystatin** tue les microorganismes qui causent l'infection vaginale.

#### Quels sont les ingrédients dans Flagystatin?

Ingrédients médicinaux : métronidazole, nystatine.

Ingrédients non médicinaux : glycérides d'acides gras saturés.

#### Flagystatin est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- **Flagystatin** est offert sous forme d'ovules vaginaux. Chaque ovule contient du métronidazole (500 mg) et de la nystatine (100 000 UI).

#### Ne prenez pas Flagystatin si :

- vous êtes allergique au métronidazole (p. ex. Flagyl<sup>MD</sup>) ou à la nystatine (p. ex. Mycostatin<sup>MD</sup>, Nilstat<sup>MD</sup>, Nyaderm<sup>MD</sup>), ou à l'un des ingrédients contenus dans **Flagystatin** (voir aussi « **Quels sont les ingrédients dans Flagystatin?** » ci-dessus).
- vous êtes allergique aux médicaments du groupe des imidazoles, qui comprend le clotrimazole (p. ex. Canesten<sup>MD</sup>) et le miconazole (p. ex. Monistat<sup>MD</sup>). Ces médicaments sont utilisés pour traiter les infections à champignons et à levures.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Flagystatin, 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 êtes enceinte, croyez que vous pourriez l'être ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter, car le métronidazole passe dans le lait maternel et votre bébé pourrait en ressentir les effets;
- si vous avez une maladie du foie;
- si vous avez une maladie du système nerveux;
- si vous avez un problème sanguin (comme la leucémie ou l'hémophilie);
- si vous avez un problème de la thyroïde;
- si vous souffrez d'hyposurréalisme (glandes surrénales hypoactives).

**Autres mises en garde à connaître :**

Santé reproductive :

- Quand vous utilisez **Flagystatin**, un condom ou un diaphragme pourrait être moins efficace. Veuillez discuter avec votre professionnel de la santé sur le choix d'une autre méthode contraceptive quand vous utilisez ce médicament.
- NE PAS utiliser d'autres produits injectables ou pour irrigation dans le vagin, de tampon hygiénique, de savon vaginal, de douche vaginale ni de solution vaginale quand vous utilisez **Flagystatin**. Votre infection pourrait être plus difficile à traiter si vous utilisez de tels produits.
- Si votre partenaire sexuel croit qu'il pourrait être infecté, il devra aussi consulter le professionnel de la santé et être traité.

Troubles du foie :

- Des cas de toxicité hépatique grave 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.
- Si vous êtes atteint du syndrome de Cockayne, votre médecin doit aussi surveiller votre fonction hépatique fréquemment pendant et après un traitement par le métronidazole.
- Dites-le immédiatement à votre médecin et cessez de prendre du métronidazole si vous commencez à présenter l'un des symptômes suivants : maux de ventre, perte d'appétit, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), urine foncée, selles de la couleur du mastic (jaunâtre à verdâtre) ou démangeaisons.
- NE buvez PAS d'alcool (bière, vin ou spiritueux) pendant que vous utilisez **Flagystatin**. NE PAS boire d'alcool jusqu'au lendemain du dernier jour de traitement. Vous pourriez faire une réaction qui pourrait entraîner des vomissements et des bouffées vasomotrices (rougeurs au visage ou dans d'autres parties du corps) et accélérer votre rythme cardiaque.
- Certaines personnes traitées par le métronidazole peuvent éprouver des problèmes de santé

mentale tels que des pensées irrationnelles, des hallucinations, un sentiment de confusion ou de dépression, y compris des pensées d'automutilation ou de suicide. Ces symptômes peuvent survenir même chez des personnes qui n'ont jamais eu de problèmes similaires auparavant.

**Flagystatin** pourrait donner une couleur foncée à vos urines; ne pas vous en inquiéter.

NE conduisez PAS tout type de véhicule ou N'utilisez PAS de la machinerie si :

- vous vous sentez étourdie, confuse ou éprouvez des vertiges (sensation de rotation de votre environnement)
- vous voyez des choses ou vous entendez des sons qui n'existent pas (hallucinations);
- vous avez des convulsions;
- vous avez des problèmes de la vue, comme une vision brouillée ou double.

Ne pas utiliser l'applicateur après le 7<sup>e</sup> mois de grossesse.

**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 de médecine douce.**

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

- alcool (p. ex. bière, vin ou spiritueux);
- médicaments contenant de l'alcool;
- anticoagulants comme la warfarine;
- busulfan (p. ex. Myleran<sup>MD</sup>), un médicament utilisé dans le traitement du cancer;
- cyclosporine (p. ex. Neoral<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire;
- disulfirame, un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme;
- 5-fluorouracil (p. ex. fluorouracil ou « 5-FU » injectable), un médicament utilisé dans le traitement du cancer;
- lithium (p. ex. Carbolith<sup>MD</sup>, Lithane<sup>MD</sup>, Lithmax<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété ou maîtriser l'épilepsie;
- phénytoïne (p. ex. Dilantin<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour maîtriser l'épilepsie.
- médicaments pouvant modifier le rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), comme certains antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque), certains antibiotiques et les psychotropes.

**Flagystatin** peut fausser les résultats de certaines analyses de sang. Prévenez votre professionnel de la santé si vous devez subir des analyses de sang pendant votre traitement par **Flagystatin**.



### Comment prendre Flagystatin :

Insérer un ovule vaginal aussi profondément que possible dans le vagin. Le faire au coucher.

### Applicateur d'ovules Flagystatin

1. L'applicateur fourni est spécialement conçu pour être utilisé avec des ovules **Flagystatin**.
2. L'applicateur facilite l'insertion adéquate des ovules **Flagystatin** dans le vagin.

### Comment utiliser l'applicateur d'ovules Flagystatin

1. Retirer le piston de l'applicateur sur environ 2,5 centimètres (1 pouce).
2. Retirer un ovule de son emballage plastique en séparant les languettes. Déposer l'ovule dans la cupule à l'extrémité du tube vide (applicateur).
3. S'allonger sur le dos, les genoux pliés. Insérer l'applicateur dans le vagin aussi profondément que possible sans susciter de douleur. NE PAS tenter de le forcer à aller plus loin.
4. **S'ASSURER** que l'applicateur est bien placé **AVANT** d'enfoncer le piston.
5. Puis, enfoncer le piston pour déposer l'ovule dans le vagin.
6. Retirer l'applicateur. Le laver à l'eau tiède avec un savon doux. Le rincer abondamment et le laisser sécher.



### Dose habituelle :

Insérer un ovule dans le vagin chaque soir, au coucher, pendant 10 jours consécutifs, ou comme l'a prescrit le médecin.

Autres directives générales:

- Si l'infection persiste après les 10 jours de traitement, en informer le professionnel de la santé.

### Surdosage :

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

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de **Flagystatin**, demandez conseil à votre professionnel de la santé. NE PAS prendre deux doses à la fois. NE compensez PAS une dose oubliée.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Flagystatin?

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

- Légère sensation de brûlure ou d'irritation vaginale

- Urines plus foncées
- Constipation
- Sécheresse de la bouche
- Goût amer ou métallique dans la bouche
- Indigestion (maux d'estomac)
- Perte d'appétit
- Nausées
- Vomissements
- Dépression
- Maux de tête
- Troubles du sommeil
- Perte de l'ouïe
- Bruit, comme un bourdonnement, un tintement ou un sifflement entendu dans l'oreille

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	
<b>Diarrhée</b>	✓		
<b>Irritation à l'intérieur ou autour du vagin</b>		✓	
<b>Troubles du foie</b> : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée, fatigue inhabituelle			✓
<b>Troubles du système nerveux</b> : difficulté à se déplacer, convulsions et sensation de picotement sur la peau			✓
<b>Problèmes de santé mentale</b> : pensées irrationnelles, hallucinations, sentiment de confusion ou de dépression			✓
Pensées ou gestes d'automutilation ou de suicide			✓
<b>Vertiges</b> (sensation de rotation de votre environnement)		✓	
<b>Diminution du nombre de certaines cellules sanguines</b> : fièvre, autres signes d'infection comme frissons, douleurs physiques, mal de gorge ou fatigue extrême		✓	
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension			✓

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	
artérielle; maux de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge			
<p><b>Réactions cutanées sévères</b> (qui peuvent également affecter d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desquamation de la peau ou cloques (avec ou sans pus) pouvant également affecter les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, coloration violacée)</li> <li>- Enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>- Sensation de grippe, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux</li> <li>- Essoufflement, douleur thoracique ou inconfort</li> </ul>			✓
<p><b>Méningite</b> (inflammation du mince tissu qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière) : forte fièvre d'apparition soudaine, maux de tête sévères, raideur au cou, confusion, nausées et vomissements</p>			✓
<p><b>Problèmes cardiaques</b> : battements cardiaques très rapides ou irréguliers, douleurs à la poitrine, étourdissements, faiblesse, vision trouble, évanouissement</p> <p>Ces manifestations peuvent également survenir lorsque FLAGYSTATIN est administré en même temps que des médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque).</p>			✓

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 courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 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 les ovules à la température ambiante, entre 15 et 25 °C.

Les protéger de la lumière.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet de Flagystatin :**

- 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.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Neoral<sup>MD</sup> est une marque déposée de Novartis AG

Dilantin<sup>MD</sup> est une marque déposée de Warner-Lambert Company LLC

Myleran<sup>MD</sup> est une marque déposée de Aspen Global Incorporated

Canesten<sup>MD</sup> est une marque déposée de Bayer Aktiengesellschaft

Monistat<sup>MD</sup> est une marque déposée de Johnson & Johnson

Carbolith<sup>MD</sup> est une marque déposée de Bausch Health, Canada Inc.

Lithane<sup>MD</sup> est une marque déposée de Erfa Canada 2012 Inc.

Lithmax<sup>MD</sup> est une marque déposée de AA Pharma Inc.

Dernière révision : 9 mai 2022