

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr FLAGYSTATIN<sup>MD</sup>**  
(métronidazole à 500 mg et nystatine à 100 000 UI)

Ovules vaginaux  
Crème vaginale

Trichomonacide – Moniliacide

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905 Place Louis R.-Renaud, Québec  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :  
21 février 2017

No. de contrôle de la préparation : 200324

s-a Version 8.0 en date du 21 février 2017

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

(métronidazole à 500 mg et nystatine à 100 000 UI)

Ovules vaginaux

Crème vaginale

Trichomonacide – Moniliacide

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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 stérols 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.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à FLAGYSTATIN (métronidazole et nystatine), à l'un de ses constituants ou aux imidazolés.

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.

## MISES EN GARDE

### Considérations générales

**Le métronidazole s'est révélé carcinogène chez la souris et le rat (voir la section TOXICOLOGIE). 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 INDICATIONS.**

La nystatine ne possède que peu ou pas d'activité anti-bactérienne 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.

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

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).

### Hépatique

FLAGYSTATIN, une préparation contenant du métronidazole, doit être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients ayant des antécédents de concentrations élevées d'enzymes hépatiques ou de lésions hépatiques associées à l'administration antérieure de métronidazole (voir section 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 usage systémique 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.

## PRÉCAUTIONS

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 et la crème vaginale à base de nystatine et de métronidazole. Leur emploi n'est donc pas recommandé durant le traitement par FLAGYSTATIN.

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 observés au cours d'un traitement oral par le métronidazole ou la nystatine se produisent au cours de l'administration vaginale de FLAGYSTATIN.

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.

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.

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

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).

### **Grossesse**

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.

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.

### **Allaitement**

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

On ne sait pas si la nystatine passe dans le lait maternel.

### **Amoindrissement des facultés**

Il faut informer les patientes du risque de confusion, d'étourdissements, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles oculaires associé au métronidazole, et les aviser d'éviter toute tâche pouvant se révéler dangereuse (p. ex., conduite automobile, utilisation de machines) en présence de tels symptômes.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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 ces agents (FLAGYSTATIN).

**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).

**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.

**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.

## 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.

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, boursoufflures 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 thrombocytopenie 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, 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.

**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) 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 la peau et des tissus sous-cutanés**

Métronidazole : réactions d'hypersensibilité y compris bouffées vasomotrices, urticaire éruptions pustuleuses. Éruption cutanée, prurit, et éruption médicamenteuse fixe. On a signalé des cas du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NÉT). Plusieurs de ces rapports de cas ont révélé l'usage de médicaments concomitants communément associés avec le SJS ou la NÉT.

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 (syndrome de Stevens-Johnson, entre autres) 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 systémiques à la suite d'applications locales du produit (voir la section PHARMACOLOGIE).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Introduire profondément dans le vagin chaque soir, pendant 10 jours consécutifs, un ovule vaginal ou le contenu d'un applicateur de crème FLAGYSTATIN.

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.

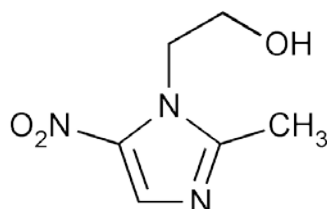
Il ne faut pas utiliser l'applicateur après le 7<sup>e</sup> mois de la grossesse.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

FLAGYSTATIN est une préparation dont la dose par application vaginale est de 500 mg de métronidazole (a) et de 100 000 UI de nystatine (b).

### Formule développée

a) Métronidazole



b) Nystatine

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

**Formule moléculaire** a)  $C_6H_9N_3O_3$

b) Sans objet - la nystatine est un mélange d'au moins deux substances.

**Poids moléculaire** a) 171,2

b) Sans objet - la nystatine est un mélange d'au moins deux substances.

**Appellation chimique** a) 1H-Imidazole-1-ethanol,2-methyl-5-nitro ou  
2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol.

b) nystatine

### Description

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.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

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

Conserver la crème à la température ambiante, entre 15 et 25 °C.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ovules vaginaux à 500 mg de métronidazole et 100 000 UI de nystatine. Boîtes de 10 ovules avec applicateur.

Ingrédient non médicinal : glycérides d'acides gras saturés.

Crème vaginale à 500 mg de métronidazole et 100 000 UI de nystatine par applicateur. Tubes de 55 g avec applicateur.

Ingrédients non médicinaux : méthylparabène, propylparabène, monostéarate de glycérol, acide stéarique, trolamine, glycérine, eau purifiée.

## PHARMACOLOGIE

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*.

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

*In vitro*, la nystatine a une activité fongistatique sur *Candida albicans*, à une concentration de 3,12 µg/mL (4,4 – 6,2 UI/mL), en milieu liquide. On observe une activité fongicide après 5 heures de contact avec 1000 µg/mL (1400 – 2000 UI/mL) ou après 24 heures avec 100 µg/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 µg 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 FLAGYSTATIN exercent sur *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans* une activité semblable à celle de chacun de leurs composants.

## TOXICOLOGIE

### **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 DL<sub>50</sub> 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.

### **Carcinogénèse - mutagenèse**

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 la section MISES EN GARDE).

## RÉFÉRENCES

1. Cosar, C., Ganter, P. et Julou, L. Étude expérimentale du métronidazole (8823 R.P.). Activités trichomonacide et amoebicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. La Presse Méd., 69, 1069, 1961.
2. Danezis, J., et Marsellou, U. Fréquence de la coexistence du Trichomonas avec le Candida albicans. Résultats thérapeutiques après emploi de la trichomycine et de la mycostatine. La Presse Méd., 68, 519-520, 1960.
3. Drouhet, E. Action de la Nystatine (Fungidicine) *in vitro* et *in vivo* sur Candida Albicans et autres champignons levuriformes. Ann. Inst. Pasteur, 88, (3), 298-314, 1955.
4. Durel, P., Roiron, V., Siboulet, A., and Borel, L.J. Systemic treatment of trichomoniasis with nitroimidazole derivative, R.P. 8823. Présenté au Colloque canadien sur les urétrites non gonococciques, tenu à Montréal en septembre 1959.
5. Fortier, L. Treatment of trichomoniasis in women with a new imidazole derivative. Présenté au Colloque canadien sur les urétrites non gonococciques, tenu à Montréal en septembre 1959.
6. Gardner, H.L. General concepts of vaginitis therapy. J. Mississippi Med. Assoc., 8, 529-534, Sept. 1967.
7. Hartgill, J.C. Diagnosis and treatment of vaginitis. The Practitioner, 202, 363-371, 1969.
8. Hazen, E.H., et Brown, R. Fungicidin, an antibiotic produced by a soil Actinomycete (18397). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 76, 93-97, 1951.
9. Jillson, O.F., et Lyle, S.J. Yeast vulvo vaginitis. Arch. Derm. 74, 489-492, 1956.
10. Kantor, H.I., Kamholz, J.H., and Boulas, S.H. Treatment trends in monilial vaginitis. Southern Med. J., 59, 535-537, 1966.
11. Luthra, R. et Boyd, J.R. The treatment of trichomoniasis with metronidazole. Amer. J. Obstet, Gynec., 83, 1288-1293, 15 mai 1962.
12. Mendel, E.B., et Haberman, S. The vaginal ecology and its relationship to symptoms in vaginitis. Southern Med. J., 58, 374-378, 1965.
13. Peterson, W.F., Hansen, F.W., Stauch, J.E., et Ryder, C.D. Trichomonal vaginitis: Epidemiology and therapy. Am. J. Obstet. Gynec., 97 : 472-478, 1967.

14. Robinson, S.C., et Johnston, D.W. Observation on vaginal trichomoniasis. II - Treatment with metronidazole. *Can. Med. Ass. J.*, 85, 1094, 1961.
15. Vartiainen, E., and Widholm, O. The combination product Flagyl Comp<sup>(R)</sup> (metronidazole & nystatin) in the treatment of severe cases of colpitis. *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 49, (Supp. 2), 11-13, 1970.

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

**RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

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

ovules ou crème à base de métronidazole et de nystatine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Flagystatin** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Flagystatin**.

**Pourquoi 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*.

**Comment Flagystatin agit-il?**

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

**Quels sont les ingrédients de Flagystatin?**

Ingrédients médicinaux des ovules et de la crème : métronidazole, nystatine.

Ingrédients non médicinaux des ovules : glycérides d'acides gras saturés.

Ingrédients non médicinaux de la crème : glycérine, monostéarate de glycérol, méthylparabène, propylparabène, acide stéarique, trolamine et eau purifiée.

**Flagystatin est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

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

**N'utilisez 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 de 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).

### **Mises en garde à connaître :**

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.

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 ou démangeaisons.

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.

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.

**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 ou confuse;
- 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.

### **Autres mises en garde à connaître :**

Ne pas utiliser ce produit après le septième mois de grossesse.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

**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 (p. ex., Coumadin<sup>MD</sup>);
- 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 (p. ex., Antabuse<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme;
- 5-fluorouracil (p. ex., injections de fluorouracil ou « 5-FU »), un médicament utilisé dans le traitement du cancer;
- lithium (p. ex., Carbolith<sup>MD</sup>, Duralith<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.

**Comment utiliser Flagystatin :**

**Ovules :**

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). Déposer un ovule dans la cupule à l'extrémité du tube vide (applicateur).
2. 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.
3. **S'ASSURER** que l'applicateur est bien placé **AVANT** d'enfoncer le piston.
4. Puis, enfoncer le piston pour déposer l'ovule dans le vagin.



- Retirer l'applicateur. Le laver à l'eau tiède avec un savon doux. Le rincer abondamment et le laisser sécher.

**Dose habituelle d'ovules Flagystatin :**

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

**Crème :**

Chaque soir, au coucher, introduire dans le vagin le contenu d'un applicateur de crème **Flagystatin**.

Comment utiliser l'applicateur de crème Flagystatin

- Percer l'extrémité scellée du tube de crème Flagystatin avec la pointe de son bouchon. Visser l'applicateur sur le tube, puis le remplir en pressant le tube à partir de sa base et jusqu'à la marque de graduation noire sur le piston.
- Insérer l'applicateur dans le vagin aussi profondément que possible sans susciter de douleur. NE PAS tenter de le forcer à aller plus loin. S'ASSURER que l'applicateur est bien placé AVANT d'enfoncer le piston.
- Déposer la crème en enfonçant le piston. Retirer l'applicateur.
- Laver le piston et le tube séparément à l'eau tiède avec un savon doux. Les rincer abondamment et les laisser sécher.

**Dose habituelle de crème Flagystatin :**

Chaque soir, au coucher, introduire dans le vagin le contenu d'un applicateur de crème **Flagystatin**. Le faire pendant 10 jours consécutifs ou comme l'a prescrit le médecin.

Autres directives générales qui s'appliquent aux deux produits :

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

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de **Flagystatin**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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?

En prenant **Flagystatin**, 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.

- 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

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Communiquez avec votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement</b>
	<b>Si l'effet est sévère uniquement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Diarrhée</b>	✓		
<b>Irritation à l'intérieur ou autour du vagin</b>	✓		
<b>Graves troubles du foie :</b> nausées, fatigue, jaunissement de la peau et du blanc des yeux et douleur abdominale (maux de ventre)			✓
<b>Troubles du système nerveux :</b> difficulté à se déplacer, convulsions et sensation de picotement sur la peau			✓
<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>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Communiquez avec votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement</b>
	<b>Si l'effet est sévère uniquement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Réaction allergique</b> : enflure de la bouche, de la gorge, des lèvres, de la langue, des yeux, du visage, des bras et des jambes ou des mains, difficulté à respirer ou à avaler, démangeaisons, éruption cutanée ou taches rouges ou cloques			✓
<b>Méningite</b> (inflammation du mince tissu qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière). Vous pourriez faire une méningite si vous présentez une association des symptômes suivants : forte fièvre d'apparition soudaine, maux de tête sévères, raideur au cou, confusion, nausées et vomissements.			✓
<b>Palpitations</b> rythme cardiaque anormal, comme des battements rapides ou sautés.			✓
<b>Douleur thoracique</b>			✓

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

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur MedEffet.

*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.*

#### **Conservation :**

Conserver les ovules à la température ambiante, entre 15 et 25 °C (entre 59 et 77 °F). Les protéger de la lumière.

Conserver la crème à la température ambiante, entre 15 et 25 °C (entre 59 et 77 °F).

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

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

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été préparé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 21 février 2017