

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TERAZOL[®] 7**
terconazole
Crème vaginale à 0,4 % p/p

Antifongique

Janssen Inc.
19 Green Belt Dr.
Toronto (Ontario)
M3C 1L9
www.janssen.ca

Date de préparation :
20 septembre 1990

Date de révision :
13 août 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 175293

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2014 Janssen Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TERAZOL**[®] 7
terconazole
Crème vaginale

Antifongique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le terconazole est un antifongique triazolé synthétique. Il est actif *in vitro* contre diverses souches de *Candida albicans*. Aux concentrations fongostatiques, le terconazole inhibe la transformation des cellules de levure en leur forme mycélienne. Il inhibe également la synthèse de l'ergostérol assistée par le cytochrome P450, un élément essentiel de la membrane des cellules fongiques.

Absorption

Une grande partie de la dose de terconazole administrée par voie intravaginale (moyenne > 60 %) demeure dans la région vaginale. L'absorption dans la circulation systémique est lente et limitée (< 20 %). Les concentrations plasmatiques maximales du terconazole sont atteintes 5 à 10 heures après l'application de la crème. L'exposition systémique au médicament est à peu près proportionnelle à la dose. Le taux et le degré d'absorption du terconazole sont semblables chez les patientes atteintes de candidose vulvovaginale (qu'elles soient enceintes ou non) et les femmes en bonne santé.

Distribution

Le terconazole est très fortement lié aux protéines (94,9 %) et le degré de liaison ne dépend pas de la concentration du médicament.

Métabolisme

Le terconazole absorbé de façon systémique est largement métabolisé (> 95 %).

Élimination

Dans le cadre de plusieurs études, la demi-vie moyenne d'élimination du plasma du terconazole inchangé allait de 6,4 à 8,5 heures. L'excrétion de la circulation systémique après application d'une dose intravaginale radiomarquée se fait par voie rénale (3 à 10 %) et fécale (2 à 6 %).

Doses multiples

Les concentrations plasmatiques maximales et l'exposition totale (ASC) n'augmentent pas de façon significative après administration de doses multiples de crème.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 (terconazole à 0,4 %), est indiquée pour le traitement local de la candidose (moniliase) vulvovaginale. On devrait confirmer le diagnostic de la candidose par l'examen microscopique d'un frottis au KOH et/ou par une culture.

Les patientes enceintes peuvent utiliser la crème vaginale TERAZOL[®] 7 au cours des deuxième et troisième trimestres de leur grossesse si leur médecin juge qu'ils sont essentiels à leur bien-être (voir **PRÉCAUTIONS**, **Grossesse**). L'usage de contraceptifs oraux, les menstruations et les candidoses antérieures n'influencent pas l'effet thérapeutique des produits TERAZOL[®] 7.

CONTRE-INDICATIONS

TERAZOL[®] 7 (terconazole) est contre-indiqué chez les patientes qui sont hypersensibles au terconazole ou aux autres ingrédients de la crème. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**, **Composition**.

MISES EN GARDE

Des cas d'anaphylaxie et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalés pendant le traitement par terconazole. L'interruption du traitement par TERAZOL[®] 7 (terconazole) s'impose si une anaphylaxie ou une NET se manifeste (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PRÉCAUTIONS

TERAZOL[®] 7 (terconazole) est destiné à l'usage topique sur la vulve et dans le vagin uniquement. Il n'est pas destiné à l'usage ophtalmique ou oral.

On devrait arrêter le traitement par TERAZOL[®] 7 et éviter de traiter de nouveau les patientes si celles-ci signalent une sensibilisation, une irritation vulvovaginale, de la fièvre, des frissons ou des symptômes pseudogrippaux au cours du traitement.

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des volontaires en bonne santé après des applications dermiques répétées de crèmes de terconazole à 2,0 % et à 0,8 % dans des conditions de rayonnement ultraviolet artificiel filtré. De telles réactions n'ont pas été observées dans les essais cliniques chez les patientes traitées par voie vaginale avec de la crème vaginale de terconazole à 0,4 %, à 0,8 % ou à 1,6 %.

S'il n'y a pas de réponse au traitement par TERAZOL[®] 7, on devrait répéter les examens microbiologiques (frottis au KOH et/ou cultures) pour confirmer le diagnostic et exclure les autres pathogènes.

Une candidose réfractaire peut être le symptôme révélateur d'un diabète sucré non diagnostiqué.

Dans ces cas, on devrait procéder à des épreuves diagnostiques du diabète.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du terconazole chez l'enfant n'ont pas été établies.

Grossesse

TERAZOL[®] 7 ne devrait pas être employé au cours du premier trimestre de la grossesse.

Dans les études, plus de 600 patientes enceintes ont utilisé du terconazole au cours des deuxième et troisième trimestres sans effet indésirable apparent sur le déroulement de leur grossesse. Ces études n'ont pas montré qu'il y avait un plus grand risque d'anomalies lorsque le terconazole était administré pendant cette période.

Il faut conseiller aux patientes enceintes d'être prudentes lorsqu'elles utilisent l'applicateur vaginal.

Allaitement

On ne sait pas si le terconazole est excrété dans le lait maternel humain. Si l'on décide d'utiliser ce médicament, on devrait interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

L'emploi de contraceptifs oraux ne modifie pas l'effet thérapeutique du terconazole.

Les taux d'oestradiol et de progestérone n'ont pas changé significativement lorsque la crème vaginale de terconazole à 0,8 % a été administrée à des volontaires en bonne santé qui prenaient un contraceptif oral à faible dose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Données des études cliniques

L'innocuité de la crème vaginale et des ovules TERAZOL[®] (terconazole) a été évaluée chez 3 287 femmes qui ont participé à 30 études cliniques sur le traitement de la vulvovaginite. Sur ces 30 études cliniques, 8 étaient ouvertes et 22 étaient en double insu. Elles visaient à évaluer l'innocuité de l'administration du terconazole sous forme d'ovules vaginaux à 40 mg et 80 mg et de crèmes vaginales à 0,4 % et 0,8 %.

Le tableau 1 présente les effets indésirables signalés par ≥ 1 % des patientes traitées par TERAZOL[®] au cours de ces 30 études cliniques.

Tableau 1. Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 % des patientes traitées par TERAZOL[®] au cours de 30 études cliniques

	TERAZOL [®]
Classe de systèmes-organes	(n = 3 287)
Effet indésirable médicamenteux	%
Affections du système nerveux	
Céphalées	13,3
Troubles de l'appareil génital et des seins	
Sensation de brûlure génitale	3,9
Dysménorrhée	3,0
Prurit génital	2,6
Inconfort génital	2,0
Douleurs génitales	1,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleur	2,6

Le tableau 2 présente les effets indésirables médicamenteux signalés par < 1 % des patientes traitées par TERAZOL[®] au cours de ces 30 études cliniques.

Tableau 2. Effets indésirables médicamenteux signalés par < 1 % des patientes traitées par TERAZOL[®] au cours de 30 études cliniques

Classe de systèmes-organes	
Effet indésirable médicamenteux	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Frissons	
Fièvre	

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance postcommercialisation

En plus des effets indésirables signalés dans le cadre des études cliniques et ceux indiqués ci-dessus, des effets indésirables ont été signalés après la commercialisation de TERAZOL[®] et ces derniers sont présentés au tableau 3. Étant donné que ces effets ont été signalés spontanément dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence.

Tableau 3. Effets indésirables médicamenteux identifiés lors de la surveillance postcommercialisation de TERAZOL[®]

Troubles du système immunitaire Anaphylaxie, œdème du visage, hypersensibilité
Affections du système nerveux Étourdissements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Bronchospasme
Affections gastro-intestinales Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Syndrome pseudogrippal ^a , asthénie

^a : Le syndrome pseudogrippal comprend d'autres événements, dont les nausées, les vomissements, les myalgies, l'arthralgie et les malaises, ainsi que de la fièvre et des frissons.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

En cas d'ingestion par voie orale de la crème vaginale TERAZOL[®] 7 (terconazole), prendre des mesures de soutien et symptomatiques. Si la crème est appliquée accidentellement sur les yeux, laver avec de l'eau propre ou une solution saline et consulter un médecin si les symptômes persistent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Crème vaginale TERAZOL[®] 7 (terconazole à 0,4 %)

On administre 5 g (le contenu d'un applicateur) de crème vaginale TERAZOL[®] 7 (20 mg de terconazole) par voie intravaginale, une fois par jour, au coucher, pendant sept jours consécutifs. De plus, pendant sept jours consécutifs, on étend une fine couche de crème vaginale TERAZOL[®] 7 (terconazole à 0,4 %) directement sur la vulve en massant légèrement.

Avant de prescrire un autre traitement par TERAZOL[®] 7, on devrait confirmer le diagnostic de la candidose par l'examen microscopique d'un frottis au KOH et/ou par une culture.

Une candidose réfractaire peut être le symptôme révélateur d'un diabète sucré non diagnostiqué. Dans ce cas, on devrait procéder à des épreuves diagnostiques du diabète.

L'usage de contraceptifs oraux et les menstruations n'influencent pas l'effet thérapeutique de TERAZOL[®] 7.

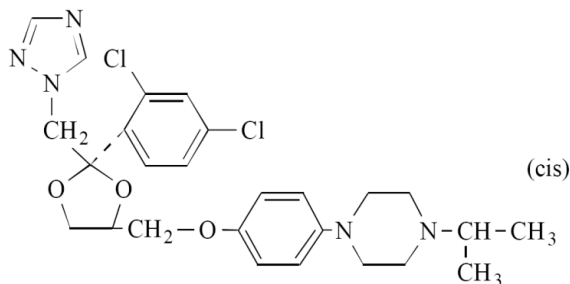
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

i) Substance médicamenteuse :

Nom propre : Terconazole

Nom chimique : *Cis*-1-[4-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-4-1-(méthyléthyl) pipérazine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₆H₃₁C₁₂N₅O₃

Poids moléculaire : 532,47

État physique : Le terconazole, dérivé du triazole, est une poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : Insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool éthylique et soluble dans l'alcool butylique.

pH et pKa : Le terconazole est une base faible possédant trois sites de protonation déterminés par titrage non aqueux. Seule la forme monocationique est titrable en milieu aqueux. Voici les pKa du terconazole : pKa₁ < 1,5; pKa₂ < 1,5 et pKa₃ = 8,4.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage est log P = 3,51 (octanol/eau).

Point de fusion : Le point de fusion se situe entre 126 et 129 °C.

ii) Composition :

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 (terconazole à 0,4 %) est une crème blanche à blanc cassé qui se lave à l'eau, qui s'administre par voie intravaginale et qui contient 0,4 % de terconazole (antifongique) ainsi que du propylèneglycol (antimicrobien) utilisé comme agent de conservation et du butylhydroxyanisole comme antioxydant. Les autres ingrédients non médicinaux sont les suivants : alcool cétylique, alcool stéarylique, eau purifiée, myristate d'isopropyle, polysorbate 60 et polysorbate 80.

iii) Stabilité et recommandations concernant l'entreposage :

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 se conserve à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 (terconazole à 0,4 % p/p) se présente en tubes de 45 g accompagnés d'un applicateur vaginal ORTHO[®].

MYCOLOGIE

Activité antimycosique (*in vitro*)

In vitro, le terconazole inhibe efficacement la croissance des levures et d'autres champignons, y compris les espèces dimorphes et filamenteuses. L'activité du terconazole varie non seulement selon l'espèce étudiée, mais aussi selon les conditions dans lesquelles on cultive les levures et les autres champignons.

Les levures cultivées dans un milieu propice à la formation du mycélium sont particulièrement sensibles au terconazole. De plus, le pH et la teneur en éléments nutritifs du milieu, la présence de sérum dans le milieu et la température ambiante influencent l'activité *in vitro* du terconazole. Bien qu'il soit difficile de définir avec précision le pouvoir antifongique *in vitro* du terconazole, celui-ci démontre un large spectre d'activité antimycosique (Tableau 4).

On a aussi démontré son activité antifongique contre *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis glabrata* et d'autres levures et champignons.

La concentration inhibitrice minimale du terconazole contre la plupart des espèces de lactobacilles a été $\geq 128 \mu\text{g/ml}$. Par conséquent, le traitement par le terconazole n'influence pas ces bactéries utiles.

Les effets du terconazole sur les levures ont été observés au microscope électronique. À une concentration aussi faible que 10^{-8}M (5,3 ng/ml), le terconazole commence à agir sur la morphologie des levures, comme le manifestent l'apparition de corps lipophiles denses le long de la membrane cellulaire et l'inhibition de la formation du mycélium. À une concentration de 10^{-6}M , le terconazole provoque des modifications dégénératives au niveau de la morphologie cellulaire des levures, entraînant une nécrose complète.

TABLEAU 4

ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE *IN VITRO* DU TERCONAZOLE (EN MILIEU DE CULTURE DE SABOURAUD)
(d'après Van Cutsem *et al.*, *Chemotherapy* 29:322, 1983)

	Nombre de souches	100 mg/ml			10 mg/ml			1 mg/ml			0,1 mg/ml		
		A [†]	B [†]	C [†]	A [†]	B [†]	C [†]	A [†]	B [†]	C [†]	A [†]	B [†]	C [†]
<i>Microsporium canis</i>	4	4					4			4			4
<i>M. audouini</i>	5	5					5			5			5
<i>Trichophyton rubrum</i>	48	48			48			16	32		4		
<i>T. mentagrophytes</i>	14	14		1	13		1		13				14
<i>T. tonsurans</i>	2	2			2				2				2
<i>T. verrucosum</i>	4	4		4			1	3					4
<i>Keratinomyces aielloi</i>	1	1			1			1					1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	1		1			1				1		
<i>Candida albicans</i>	27	22	5	5	10	12	2	10	15		6		21
<i>C. tropicalis</i>	2	2		1		1		1	1				2
<i>C. krusei</i>	3	3		3					3				3
<i>Torulopsis glabrata</i>	2	1	1			2			2				2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	5		5				2	3				5
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	1				1			1				1
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	2				2			2				2
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	2	2				2			2				2
<i>Allescheria boydii</i>	4	4			4				4				4
<i>Monosporium apiospermum</i>	1	1			1				1				1
<i>Ascospaera apis</i>	3	3			3				3				3
<i>Phialophora verrucosa</i>	1	1			1				1				1
<i>Cladosporium carrionii</i>	1	1		1				1			1		
<i>Cladosporium</i> sp.	1	1			1				1				1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	10	2		8		10			10				10
<i>Saprolegnia</i> sp.	1	1				1			1				1
<i>Mucor</i> sp.	3	1	1	1		1	2		3				3
<i>Rhizopus</i> sp.	2			2		2			2				2
<i>Absidia ramosa</i>	1		1			1			1				1
<i>Pythium ultimum</i>	1	1				1			1				1
<i>Basidiobolus meristosporus</i>	1	1				1			1				1

[†]A : inhibition complète après deux semaines d'exposition

[†]B : inhibition importante

[†]C : aucune inhibition importante

Évaluation de la résistance :

Après avoir soumis des levures du genre *Candida* et des dermatophytes à une épreuve classique et standard du développement de la résistance à un antifongique, on a conclu qu'une résistance des champignons au terconazole ne devrait pas se produire pendant son utilisation en clinique.

Aucune résistance au terconazole n'est survenue au cours des passages successifs de *C. albicans*.

Études de protection *in vivo*

Lorsqu'on administre le terconazole par voie intravaginale chez la rate à des concentrations de 0,25 % ou plus (Tableau 5), le taux de guérison est de 50 % ou plus.

TABLEAU 5

TRAITEMENT TOPIQUE DE LA CANDIDOSE VAGINALE AVEC LE TERCONAZOLE CHEZ LA RATE
(d'après Van Cutsem *et al.*, *Chemotherapy* 29:322, 1983)

Traitement	<u>Schéma prophylactique</u>			<u>Schéma thérapeutique</u>		
	A ^a	B ^a	C ^a	A	B	C
Témoin (aucun traitement)	0/43 ^b	0/43	43/43	^c	-	-
Placebo (véhicule)	0/50	1/50	49/50	0/124	1/124	123/124
Terconazole à 0,063 %	-	-	-	2/24	1/24	21/24
Terconazole à 0,125 %	14/18	0/18	4/18	12/46	2/46	32/46
Terconazole à 0,25 %	9/14	2/14	3/14	24/48	10/48	14/48
Terconazole à 0,5 %	11/12	1/12	0/12	35/48	2/48	11/48
Terconazole à 1,0 %	^c	-	-	31/32	0/32	1/32
Terconazole à 2,0 %	-	-	-	8/8	0/8	0/8

^aA = guérison, B = amélioration importante, C = aucune amélioration ni guérison.

^bLes données représentent le nombre d'animaux chez lesquels il y a eu guérison, amélioration, ou chez lesquels il n'y a pas eu de guérison par rapport au nombre d'animaux soumis à l'expérience.

^cAucune donnée.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Activité pharmacologique :

Les études réalisées chez la souris, le rat et le chien ont démontré que le terconazole n'a aucune activité pharmacologique secondaire intrinsèque (Tableau 6).

TABLEAU 6

ÉTUDES PHARMACOLOGIQUES DU TERCONAZOLE

<u>Espèce</u>	<u>Genre d'épreuves</u>	<u>Dose et voie d'administration</u>	<u>Conclusion</u>
Souris	Épreuves de prospection neuropharmacologique	40 mg/kg SC (véhicule : PEG 200 à 20 %)	Le terconazole n'agit pas sur le système nerveux central ou autonome.
Rat	Épreuves de prospection neuropharmacologique	40 mg/kg IP (véhicule : PEG 200 à 20 %)	Le terconazole n'agit pas sur le système nerveux central ou autonome.
Chien	Activité cardiaque et hémodynamique chez des animaux anesthésiés	0,04 à 10 mg/kg IV (véhicule : eau distillée acidifiée par l'acide tartrique)	Aucun effet important prévu en clinique.
Chien	Activité cardiaque, hémodynamique et comportementale chez des animaux conscients	10 mg/kg PO (véhicule : eau distillée acidifiée par l'acide tartrique)	Aucun effet important prévu en clinique.

Pharmacocinétique :

Le terconazole est absorbé facilement lorsqu'on l'administre par voie orale ou sous-cutanée (chien et rat), mais lentement et difficilement lorsqu'on l'administre par voie intravaginale (chien, rat et lapin) ou dermique (lapin).

Lorsqu'on l'a administré par voie orale ou sous-cutanée (chien et rat), l'augmentation de la quantité absorbée a été proportionnelle à l'augmentation de la dose. Or, chez le chien, à une dose de plus de 5 mg/kg par voie orale, l'augmentation de la quantité absorbée dans la circulation générale a été disproportionnellement plus grande que l'augmentation des doses administrées. Cette disproportion n'a pas été observée chez le rat, le lapin ni chez l'être humain (Tableau 7).

TABLEAU 7

COMPARAISON DES PICS DE CONCENTRATION PLASMATIQUE DE TERCONAZOLE

<u>Espèce</u>	<u>Dose</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Moyenne des pics de concentration plasmatique de terconazole (ng/ml)</u>
Rat	40 mg/kg	Intrapéritonéale	-
	20 mg/kg	Orale	284 - 336
	5 mg/kg	Sous-cutanée	323 - 537
Chien	10 mg/kg	Orale	1 294
	2,9 mg/kg	Intraveineuse	1 023 - 1 307
Lapin	16 - 26 mg/kg	Intravaginale	100 - 195
	2 mg/kg	Dermique	6,44 (3 ^e jour)
	4 mg/kg	Dermique	6,53 (3 ^e jour)
	8 mg/kg	Dermique	23,6 (3 ^e jour)
Femme	20 mg sous forme de crème vaginale à 0,4 %	Intravaginale	4
	ovule à 80 mg	Intravaginale	10
	ovule à 240 mg	Intravaginale	26

In vitro, au moins 95 % du terconazole se fixe aux protéines plasmatiques dans le sang (rat, chien et être humain). Lorsqu'on administre du terconazole radiomarqué par voie orale (4 à 6, 10 ou 20 mg/kg) ou sous-cutanée (5 ou 10 mg/kg) à des rats, la radioactivité se distribue dans tous les tissus corporels et plus particulièrement dans les organes bien irrigués. Le taux de déclin de la radioactivité liée au terconazole dans les tissus examinés a été semblable à celui observé dans le sang, donc il semblerait qu'il n'y ait habituellement aucune accumulation de la molécule mère et/ou de ses métabolites dans les tissus.

Dans une étude dermique chez le lapin, la concentration plasmatique de terconazole a été inférieure à 2,5 ng/ml aux trois doses. Cependant, au 3^e jour, les concentrations plasmatiques moyennes de terconazole deux heures après le traitement ont été respectivement de 6,44; 6,53 et 23,6 ng/ml pour les doses de 2, 4 et 8 mg/kg. Malgré les applications répétées les jours suivants, les concentrations n'ont pas sensiblement changé par rapport au 3^e jour.

Le terconazole s'élimine facilement chez le rat (5 mg/kg par voie orale ou sous-cutanée) et ne s'accumule pas à la suite de l'administration de doses multiples de 5 ou 20 mg/kg par voie orale chez le rat ni à la suite de l'administration pendant 10 jours de 16 à 26 mg/kg par voie intravaginale chez le lapin.

Chez le chien, la pharmacocinétique du terconazole est fonction de la dose et du temps, et le terconazole s'accumule à la suite de l'administration de doses multiples (5, 10 ou 15 mg/kg pendant 13 semaines). Cette accumulation n'a pas été observée chez l'être humain.

Le terconazole se métabolise rapidement et considérablement (rat, chien et être humain), et ses métabolites, issus principalement de la déalkylation oxydative de N et de O, de la conjugaison et de la segmentation du noyau dioxolanique, s'éliminent lentement dans la bile, les matières fécales et l'urine.

Ainsi, il semble que les principales réactions métaboliques intervenant dans la biotransformation du terconazole soient semblables chez l'animal et l'être humain.

Chez l'être humain

Pharmacocinétique :

À la suite de l'administration par voie orale de 30 mg de terconazole marqué au ^{14}C , la demi-vie d'élimination hors du sang de la molécule mère a été de 6,9 heures (zone : 4,0 à 11,3 h). Le terconazole s'est considérablement métabolisé. La concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe du terconazole inaltéré ne représentait qu'une très petite fraction (2,1 et 0,6 %, respectivement) des valeurs correspondantes de la radioactivité totale. Donc il semblerait que la transformation du terconazole en ses métabolites se fasse rapidement. La demi-vie d'élimination de la radioactivité totale provenant d'une dose administrée par voie orale a été de 52,2 heures (zone : 44 à 60 h). L'excrétion de la radioactivité s'est faite par l'urine (32 à 56 %) et les matières fécales (47 à 52 %).

Les caractéristiques d'absorption de la crème vaginale de terconazole à 0,8 % chez les patientes tant enceintes que non enceintes atteintes de candidose vulvovaginale ont été semblables à celles qui ont été observées chez les volontaires en bonne santé. On ne s'attend pas à ce que le terconazole nuise à l'activité des enzymes hépatiques intervenant dans le métabolisme des médicaments après son administration thérapeutique. Le terconazole persiste dans le vagin à une concentration antimycosique pendant au moins deux jours après le traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
<i>Rat</i>				
Mâle	10	Orale	0, 160, 320, 640, 1 280, 2 560	1 741
Femelle	10	Orale	0, 160, 320, 640, 1 280, 2 560	849,3
Mâle	10	Sous-cutanée	0, 640	≥ 640
Femelle	10	Sous-cutanée	0, 640	≥ 640
<i>Chien</i>				
Mâle	4	Orale	160, 320, 640, 1 280	1 280
Femelle	4	Orale	160, 320, 640, 1 280	≥ 640
Mâle	4	Sous-cutanée	40, 80, 160	97,8
Femelle	4	Sous-cutanée	40, 80, 160	113

On n'a pas observé de létalité ni de toxicité générale à la suite de l'administration de 5 g/kg de crème de terconazole à 0,4 % ou à 2 % par voie orale. Une irritation locale liée à la préparation a été observée à la suite d'applications dermiques de crème à 5 % et de lotion à 2 %.

Toxicité subchronique :

L'administration de crème de terconazole à 0,4 % par voie intraveineuse pendant 28 jours ou moins chez la rate (témoin fictif, témoin non traité, 0; 0,04; 0,12 ou 0,20 mg/kg/jour; 10/groupe) n'a révélé aucun effet lié au médicament. Seule une réaction inflammatoire locale a été observée chez la lapine à la suite de l'administration de crème à 0,4 % (témoin fictif, témoin non traité, 0; 0,04; 0,4; 0,12 ou 0,20 mg/kg/jour; 6/groupe) et à 0,8 % (témoin fictif, 0 ou 2,0 mg/kg/jour; 6/groupe) par voie intravaginale.

Dans les études dermiques à doses multiples chez le rat et le lapin, le seul fait toxicologique a été une irritation locale liée à la dose. Ces études sont résumées au Tableau 8.

TABLEAU 8

ANIMAUX D'ÉTUDE	VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE (SEMAINES)	DOSE MOYENNE DE TERCONAZOLE (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS (GRAVITÉ)
Rat 15/sexe/groupe	Crème topique à 2 %	6 (traitement) 4 (récupération)	0, 80, 400 ou 2 000	Irritation locale (érythème léger)
Lapin 4/sexe/groupe	Crème topique à 0,4 %	4 (traitement) 2 (récupération)	0, 2, 4	Irritation locale minime
Lapin 4/sexe/groupe	Crème topique à 2 % ou à 5 %	13	Crème à 2 % Crème à 5 %	0 8 16 20 40 Irritation locale modérée

On n'a pas observé de toxicité générale ni d'irritation vaginale dans une étude à doses multiples de quatre semaines portant sur les ovules de terconazole à base de PEG (témoin véhiculaire, témoin fictif, 40 ou 80 mg/kg/jour; 6/groupe). Les pics de concentration plasmatique de terconazole chez la lapine ont varié de 96 à 256 mg/ml sur 28 jours sans aucun changement significatif des concentrations plasmatiques.

Dans une étude au cours de laquelle on a administré jusqu'à 16 mg/kg/jour (ovule à 160 mg, témoin véhiculaire, témoin fictif; 2 ou 3/groupe) ou 31,4 mg/kg/jour (ovule à base de Wecobee ou de PEG, témoin véhiculaire, témoin fictif, 4/groupe) de terconazole à des chiennes, la seule observation liée au traitement a été une rougeur de la muqueuse vaginale.

Toxicité chronique :

Dans les études à doses multiples, aucune toxicité générale n'a été observée chez le rat à la suite de l'administration de terconazole par voie orale ou sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 8,7 mg/kg/jour pendant trois mois. Les effets minimaux sont survenus à la dose de 35 à 40 mg/kg/jour environ (Tableau 9). À la suite d'un traitement de trois à six mois par voie orale ou sous-cutanée chez le chien, on n'a observé aucune toxicité générale (3/sexe/groupe dans toutes les études chez le chien : par voie orale, 0; 0,31; 1,25 ou 5,0 mg/kg/jour ou 0, 5, 10 ou 15 mg/kg/jour pendant trois mois; et par voie sous-cutanée, 0; 0,031; 1,25 ou 5 mg/kg/jour pendant six mois).

TABLEAU 9

ESPÈCE/ SOUCHE	VOIE D'ADMINIS- TRATION	NOMBRE/ SEXE/ GROUPE	DOSES MOYENNES (MG/KG/JOUR)	DURÉE DE L'ÉTUDE (SEMAINES)	RÉSULTATS
Rat Wistar	Orale	M - 20	0 2,14 8,7 35,9	13	M et F : Aucune toxicité générale à des doses allant jusqu'à 8,7 mg/kg/jour. Aucune létalité. Diminution du gain de poids corporel.
		F - 20	0 2,31 9,4 39,9		F : Augmentation de la pigmentation jaune de la zone réticulée de la corticosurrénale. Augmentation du poids relatif et du poids absolu du foie (12,9 g contre 11,9 g, dose élevée contre témoin). Augmentation de la vacuolisation hépatique. Réduction des dépôts lipidiques dans la zone glomérulée de la corticosurrénale.
Rat Wistar	Sous-cutanée	20	0 2,5 10 40	13	M et F : Aucune toxicité générale. Aucune létalité liée au traitement. Augmentation du poids de la rate. Réaction inflammatoire au point d'injection. M : Diminution du gain de poids corporel (groupe à 40 mg/kg/jour). F : Augmentation du poids du foie (groupe à 40 mg/kg/jour).

Une morbidité a été observée dans une étude chronique de trois mois chez les chiens auxquels on avait administré 15 mg/kg/jour par voie orale. L'administration de 15 mg/kg/jour a été associée à une diminution de l'apport alimentaire, à une baisse du gain de poids corporel, à des modifications des paramètres hématologiques et clinicopathologiques et à des altérations histopathologiques

compatibles avec l'hémorragie digestive, l'inanition et la déshydratation. À 15 mg/kg/jour, on a constaté une hyperplasie des cellules C de la thyroïde chez les femelles et une atrophie du thymus chez les mâles. Seule une plus grande manifestation de diarrhée et de vomissements a été associée à la dose de 10 mg/kg/jour de terconazole.

L'apparition de ces effets toxicologiques peut s'expliquer en partie par les résultats des études de la concentration plasmatique du terconazole. En effet, ces études ont montré que la quantité de terconazole absorbée augmente disproportionnellement à l'augmentation de la dose à la suite d'une administration par voie orale ou sous-cutanée chez le chien. De plus, le terconazole s'accumule à la suite de prises multiples. Dans l'étude de toxicité chronique de six mois par voie sous-cutanée, il n'y a pas eu de toxicité générale ni de létalité. À 5 mg/kg/jour, on a constaté une augmentation tant du nombre de leucocytes que de l'indice d'haptoglobine.

Études spéciales :

Dans quatre études courantes d'irritation vaginale de 10 jours chez la lapine, le terconazole, sous forme de crème à 0,4 % (1,0 ml/lapine; 2 ou 3/groupe) ou d'ovule à base de PEG ou de Wecobee (1,0 ml/lapine d'ovule à 80 ou 240 mg; 2, 3 ou 9/groupe), a été acceptable. Toutes ces études comprenaient un groupe témoin fictif, un groupe témoin véhiculaire et un groupe témoin non traité.

Évaluée selon la méthode de Buehler, la crème de terconazole à 5 % (0,5 ml/animal, 40 cobayes, 5/sexe/groupe) n'a pas été considérée comme un sensibilisant de contact chez le cobaye. Dans les études réalisées après l'obtention de résultats évocateurs de photoréaction dans des études cliniques, on a constaté que le terconazole était photo-irritant mais non photo-allergène chez le cobaye (application topique pendant cinq jours de 0,05 ml de terconazole à 2 % [dose sensibilisante] et de 0,05 ml de terconazole à 0,1 % [dose déclenchante] chez six cobayes). Les résultats des études *in vitro* montrent que la réaction phototoxique peut ne pas être décelable par les méthodes choisies.

Dans les trois études de primo-irritation dermique (six lapins mâles dans chaque étude), on a constaté que le degré d'irritation était relié à la préparation. Le principe actif et le véhicule de la crème (0,5 ml de terconazole à 5 %) et de la lotion (0,5 ml de terconazole à 2 % dans un excipient à base de propylèneglycol dans les deux cas) ont provoqué tous les deux une irritation modérée, et on a observé une irritation grave avec 0,5 ml de terconazole à 2 % dans un excipient à base d'huile minérale tefose.

Études de reproduction :

Fécondité générale et rendement reproductif :

Aucune altération de la fécondité ne s'est produite lorsqu'on a administré du terconazole par voie orale à des rats (0; 2,5; 10 ou 40 mg/kg/jour; 20/sexe/groupe; accouplements entre animaux traités et animaux non traités).

Il y a eu une augmentation du taux de résorption fœtale et une diminution de la taille des portées lorsqu'on a administré par voie orale 40 mg/kg/jour uniquement aux mâles.

Tératologie et embryotoxicité :

Chez la rate, il n'y a eu aucun signe de tératogénicité lorsqu'on a administré du terconazole par voie orale à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (100 fois la dose recommandée pour la crème) ou par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour au cours de l'organogénèse.

Bien que ces données indiquent que le terconazole ne présente aucun pouvoir tératogène, il y a des signes d'embryotoxicité lorsqu'on l'administre par voie orale à des animaux.

Lorsqu'on a administré du terconazole à des rates par gavage (témoin véhiculaire, 5, 10 ou 20 mg/kg/jour; 20/groupe) pendant l'organogénèse, on a constaté une légère diminution du poids fœtal, une augmentation des variantes squelettiques (incidence de côtes raccourcies et ondulées) et une ossification tardive aux doses de 20 à 40 mg/kg/jour. Le retard de l'ossification et le plus grand nombre de variantes squelettiques observés à la dose la plus élevée sont considérés comme secondaires à la toxicité maternelle ou au stress qui se sont manifestés chez les mères de ce groupe par une réduction du gain de poids corporel pendant la majeure partie de l'organogénèse.

Les doses de 10 mg/kg/jour ou moins n'ont provoqué aucune embryotoxicité. La dose orale sans effet de 10 mg/kg/jour a donné chez la rate gravide une concentration plasmatique maximale moyenne de terconazole 44 fois plus élevée que celle chez le sujet normal (0,004 µg/ml) à la suite de l'administration de terconazole par voie intravaginale. Or, cette évaluation ne tient pas compte de l'exposition possible du fœtus par transfert direct du terconazole depuis le vagin irrité jusqu'au fœtus par diffusion à travers l'amnios.

Le stress maternel s'est manifesté à la dose de 20 mg/kg/jour. Dans les études d'admixture alimentaire, où aucun stress maternel ne s'est manifesté, on n'a pas vu ces effets à la dose de 40 mg/kg/jour.

Il n'y a eu aucun signe de tératogénicité chez la progéniture des lapines traitées par le terconazole par voie orale (0; 1,25; 5 ou 20 mg/kg/jour; du 6^e au 15^e jour de la gestation; 15/groupe). Toutefois, les données ont montré une tendance vers l'embryotoxicité à la posologie de 20 mg/kg/jour (réduction du pourcentage de grossesses, augmentation des résorptions, diminution du poids moyen des lapereaux), tendance qui pourrait être le reflet des effets toxiques qui ont été à l'origine de la perte de poids corporel chez les mères.

Études périnatales et postnatales :

Il n'y a eu aucun signe de gestation prolongée ni de dystocie chez les rates auxquelles on avait administré du terconazole par voie orale depuis le 16^e jour de la gestation jusqu'à la fin d'une période de lactation de trois semaines (non traitées, 2,5; 10 ou 40 mg/kg/jour; 20/groupe). On en a conclu que le terconazole ne nuisait pas à la parturition.

On a vu une diminution du gain pondéral et du taux de survie chez les ratons lorsqu'on a administré du terconazole par gavage depuis le début du dernier tiers de la gestation jusqu'au sevrage (4 et 40 mg/kg; 57 ou 42/groupe). Le poids des ratons est retourné à la normale après la première semaine, bien qu'on ait continué d'administrer le médicament aux mères.

Dans les études d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, au cours desquelles

on a administré du ³H-terconazole à des rates gravides par voie orale ou sous-cutanée, une faible quantité de radioactivité liée au terconazole a traversé la barrière placentaire et a été observée (1 % de la dose) chez les fœtus groupés.

La présence de terconazole dans le lait n'a pas été évaluée chez la femelle allaitante. Cependant, les études sur les animaux ont montré une baisse du taux de survie au cours des premiers jours du post-partum chez les rats exposés au terconazole par le lait des mères traitées par voie orale à la dose de 40 mg/kg/jour au cours de la période de lactation.

Mutagénicité :

Le terconazole ne s'est pas avéré mutagène lorsqu'on a étudié *in vitro* sa capacité de provoquer des mutations ponctuelles microbiennes (épreuve d'Ames), des aberrations chromosomiques (lymphocytes humains) ou des transformations cellulaires (culture de cellules BALB/3T3), et *in vivo* sa faculté de fragmenter les chromosomes (épreuve du micronoyau) ou de causer des mutations létales dominantes dans les cellules germinales de la souris.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cartwright RY. Terconazole, a new triazole antifungal agent. *Gynäk. Rdsch.* 1985; 25(suppl. 1):6-11.
2. Delecour M. Advantages of a 6- to 7-day treatment with 40 mg vaginal suppositories of terconazole against vaginal candidosis: Conclusions drawn from a phase II multicentre study in France. *Gynäk. Rdsch.* 1985; 25(suppl. 1):42-51.
3. Fromtling RA. Imidazoles as medically important antifungal agents: An Overview. *Drugs of Today.* 1984;20(7):325-349.
4. Lee I, Abrams L, Marriott T. Systematic bioavailability of terconazole following vaginal administration to female beagle dogs. Présenté lors de la 39^e réunion nationale de l'Association pharmaceutique américaine. Académie des sciences pharmaceutiques, Minneapolis, MN; 20-24 octobre 1985.
5. Lee IY, Abrams LS, Marriott TB *et al.* Absorption and elimination of terconazole following oral and intravenous administration to the beagle dog. Présenté lors de la 37^e réunion nationale de l'Association pharmaceutique américaine. Académie des sciences pharmaceutiques, Philadelphie, PA; 28 octobre-1^{er} novembre 1984.
6. Lee I, Buck R, Carver A *et al.* Pharmacokinetics of terconazole following single and multiple oral doses to beagle dogs. Présenté lors de la 39^e réunion nationale de l'Association pharmaceutique américaine. Académie des sciences pharmaceutiques, Minneapolis, MN; 20-24 octobre 1985.
7. Lee IY, Carver A, Marriott TB. Determination of terconazole in the plasma by HPLC with electro-chemical detection. Présenté lors de la 37^e réunion nationale de l'Association pharmaceutique américaine. Académie des sciences pharmaceutiques, Philadelphie, PA; 28 octobre-1^{er} novembre 1984.
8. Heeres J, Hendrickx R, Van Cutsem J. Antimycotic azoles 6. Synthesis and antifungal properties of terconazole, a novel Triazole Ketal. *J Med Chem* 1983; 26:611-613.
9. Martinek G. Summary of clinical studies with vaginal formulations of terconazole. *Gynäk. Rdsch.* 1985; 25(suppl. 1):105-113.
10. Siedentof HG. Terconazole 0.8% vaginal cream (5 days) versus clotrimazole 1% (6 days): Efficacy and tolerability in an open study. *Gynäk. Rdsch.* 1985; 25(suppl. 1):33-41.
11. Van Cutsem J, Van Gerven F, Zaman R, *et al.* Terconazole - a new broad-spectrum antifungal. *Chemotherapy* 1983; 29:322-331.
12. Wesel S, Benijts G, Ubachs JMH *et al.* Comparative open evaluation of efficacy and tolerability of terconazole 0.8% cream in a 5-day regimen versus clotrimazole 100 mg tablets in a 6-day regimen. *Gynäk. Rdsch.* 1985; 25(suppl. 1):67-73.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TERAZOL[®] 7**
terconazole
Crème vaginale

Le présent dépliant n'est qu'un résumé s'adressant tout particulièrement aux consommateurs et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TERAZOL[®] 7. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 est utilisée dans le traitement local des infections à levure causées par un organisme appelé candidose (moniliase).

Les effets de ce médicament :

TERAZOL[®] 7 est un antifongique synthétique qui agit sur diverses souches de *Candida albicans* en modifiant la membrane des cellules fongiques afin d'arrêter la croissance de ces organismes et d'aider à combattre l'infection.

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

Vous ne devez pas utiliser TERAZOL[®] 7 si vous êtes allergique au terconazole ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir Les ingrédients non médicinaux sont).

L'ingrédient médicamenteux est :

le terconazole.

Les ingrédients non médicinaux sont :

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 contient : butylhydroxyanisole, alcool cétylique, alcool stéarylique, myristate d'isopropyle, polysorbate 60, polysorbate 80, propylène glycol et eau purifiée.

Les formes posologiques sont :

TERAZOL[®] 7 : crème vaginale à 0,4 % p/p

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT de prendre TERAZOL[®] 7 si vous :

- êtes enceinte ou pensez l'être; ce médicament ne doit pas être employé durant le premier trimestre de la grossesse.
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
- êtes diabétique.

Pour usage topique sur la vulve et dans le vagin uniquement. TERAZOL[®] 7 n'est pas destiné à l'usage ophtalmique ou oral.

Arrêtez d'utiliser TERAZOL[®] 7 et contactez votre médecin immédiatement en cas d'irritation, de fièvre, de frissons ou des symptômes pseudogrippaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'emploi de contraceptifs oraux ne modifie pas l'effet thérapeutique de TERAZOL[®] 7.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

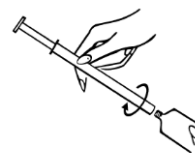
Dose habituelle pour adultes :

Crème vaginale TERAZOL[®] 7 :

On administre 5 g (le contenu d'un applicateur) de crème vaginale TERAZOL[®] 7 par voie intravaginale, une fois par jour, au coucher, pendant sept jours consécutifs. De plus, pendant sept jours consécutifs, on étend une fine couche de crème vaginale TERAZOL[®] 7 directement sur la vulve en massant légèrement.

Instructions pour l'utilisation de l'applicateur de crème vaginale ORTHO[®]

Remplissage de l'applicateur : Retirez le capuchon du tube et retournez-le afin de vous en servir pour perforer le sceau. Vissez l'applicateur sur le tube. Pressez le tube jusqu'à ce que le piston de l'applicateur soit complètement sorti, puis retirez l'applicateur.



Tenez l'applicateur rempli par le cylindre et insérez-le doucement dans le vagin le plus loin possible sans inconfort.

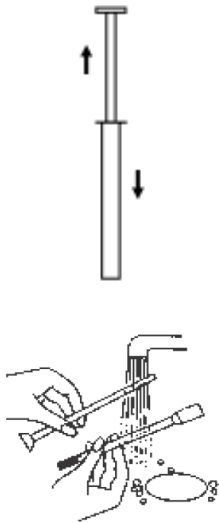


Enfoncez le piston pour déposer la crème. En gardant le piston enfoncé, retirez l'applicateur du vagin.



Entretien de l'applicateur :

- Après chaque emploi, lavez l'applicateur : tenez le cylindre d'une main et enlevez le piston de l'autre main en le tirant dans le sens opposé. Lavez-le à l'eau chaude et au savon. Pour l'assembler, remplacez le piston dans l'applicateur en le poussant doucement à fond.



Allez jusqu'au bout du traitement prescrit pour réduire les risques de réinfection.

Évitez de porter des vêtements serrés (sous-vêtements, pantalons, collants, etc.).

Surdose :

En cas d'ingestion par voie orale de la crème, votre médecin prendra des mesures de soutien et symptomatiques. Si la crème est appliquée accidentellement sur les yeux, lavez avec de l'eau propre ou une solution saline et consultez un médecin si les symptômes persistent.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus de l'action prévue, tout médicament peut occasionner des effets indésirables. Les effets secondaires signalés comprennent :

- maux de tête
- sensation de brûlure
- douleur
- démangeaisons
- irritation
- réaction allergique, parfois grave
- éruption cutanée
- fièvre
- frissons.

Faites attention aux effets secondaires graves suivants qui pourraient se manifester chez les personnes prenant TERAZOL® 7.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très rares	Réaction allergique grave dont les symptômes comprennent les suivants : enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer;			✓
	Éruption cutanée mettant la vie en danger avec ampoules et peau qui pèle			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de TERAZOL® 7, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La crème vaginale TERAZOL[®] 7 doit être conservée à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[®] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : août 2014