

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Micatin^{MD} avec nitrate de miconazole 2 % USP
Nitrate de miconazole USP, 2%

Poudre Micatin^{MD} en aérosol - inodore 2 %
Nitrate de miconazole USP en aérosol, 2%

Antifongique

WellSpring Pharmaceutical Canada Corp.
4 Resolution Drive
Dundas, Ontario
Canada L9H 7P3

Date de révision: 12 mai 2020

Numéro de contrôle : 235783 et 235806

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Micatin^{MD} avec nitrate de miconazole 2 % USP

Poudre Micatin^{MD} en aérosol - inodore 2 %

-

Classification thérapeutique

Antifongique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

In vitro, le nitrate de miconazole présente une activité fongistatique à large spectre contre diverses espèces de champignons, notamment du genre Candida. Des études réalisées sur Candida albicans (souche R.V. 4688) indiquent qu'à de faibles concentrations, le nitrate de miconazole agit essentiellement sur la membrane cellulaire des levures entraînant une inhibition sélective de l'absorption des précurseurs de l'ARN et de l'ADN (purines) et du mucopolysaccharide (glutamine).

Une activité antibactérienne in vitro a également été signalée (contre les bacilles et les cocci gram-positifs).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Micatin^{MD} est indiqué dans le traitement topique des infections à dermatophytes (dermatophytoses) et à Candida, ainsi que des lésions causées par des infections mixtes imputables à des champignons sensibles. En clinique, il s'est révélé efficace dans le traitement des infections à dermatophytes comme le tinea pedis (pied d'athlète), le tinea cruris (eczéma marginé), le tinea corporis (dermatophytose) et le pityriasis versicolor (mycose cutanée).

Micatin^{MD} est également efficace dans le traitement des candidoses cutanées (infections cutanées causées par des champignons candida), à l'exclusion des paronychies à Candida (inflammation et infection des plis des ongles provoquée par des champignons candida) modérées ou graves. Micatin^{MD} est révélé efficace contre plusieurs microorganismes, dont les suivants : Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton interdigitale, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Microsporum gypseum et espèces du genre Candida incluant C. albicans et Malassezia furfur.

CONTRE-INDICATIONS

Demandez à un médecin ou à un pharmacien avant utilisation si vous prenez l'anticoagulant sur ordonnance warfarine, qui peut causer des saignements ou des ecchymoses.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Demandez à un médecin ou à un pharmacien avant utilisation si vous prenez l'anticoagulant sur ordonnance warfarine, qui peut causer des saignements ou des ecchymoses.

Consultez un médecin ou un pharmacien avant l'utilisation si vous êtes enceinte, si vous essayez de concevoir ou si vous allaitez.

En présence d'une irritation ou en l'absence de toute amélioration après la période complète de traitement (voir Posologie et administration), il faut cesser l'application du produit et consulter un médecin.

Éviter tout contact avec les yeux; en cas de contact, rincer immédiatement à grande eau. Pour usage externe seulement.

Ne pas utiliser ce produit chez les enfants âgés de moins de 2 ans, sauf sur avis d'un médecin.

Tenir hors de portée des enfants. En cas d'ingestion, appeler immédiatement un centre anti-poison ou un professionnel de la santé.

N'utilisez pas le produit pour traiter les infections du cuir chevelu ou des ongles.

EFFETS INDÉSIRABLES

En de rares occasions, les patients traités par Micatin^{MD} ont signalé un léger prurit, une irritation et une sensation de brûlure au point d'application.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun connu.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Nettoyer la peau avec de l'eau et du savon et bien l'assécher. Appliquer (ou vaporiser) une mince couche du produit sur la zone atteinte, deux fois par jour, le matin et le soir, pendant toute la période de traitement. Si aucune amélioration n'est observée en 2 semaines, consulter un médecin. Sinon, poursuivre le traitement pendant 1 à 2 semaines après la disparition des symptômes jusqu'à un maximum de 4 semaines. L'eczéma marginé et la dermatophytose nécessitent habituellement un traitement de 2 semaines, alors que le pied d'athlète peut exiger un traitement de 4 semaines.

Lors du traitement du pied d'athlète, il faut porter une attention particulière aux creux entre les orteils, porter des chaussures bien ajustées et aérées ainsi que des chaussettes de coton.

Il faut appliquer une mince couche de crème Micatin^{MD} avec nitrate de miconazole 2 % USP et la faire bien pénétrer dans la peau afin d'éviter tout effet de macération. Masser doucement la région traitée jusqu'à la disparition de toute trace de crème Micatin^{MD} avec nitrate de miconazole 2 % USP.

Une amélioration clinique précoce (en 1 à 2 semaines) a été constatée dans le traitement des infections dues aux dermatophytes et aux espèces du genre Candida courants; toutefois, les lésions rebelles peuvent nécessiter plus de temps avant de disparaître. Les infections à Candida doivent être traitées pendant 2 semaines.

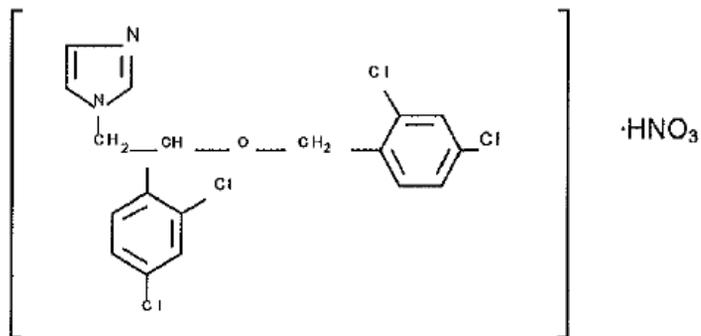
Si le patient ne présente aucune amélioration sur le plan clinique après toute la période de traitement, le diagnostic devrait être réexaminé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : nitrate de miconazole

Nom chimique : mononitrate de 1-{2,4-dichloro-β-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]phénéthyl}-imidazole

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$

Poids moléculaire : 479,16

Description :

Le nitrate de miconazole est une poudre cristalline blanche. Il est très légèrement soluble dans l'eau (0,03 %) et très légèrement à légèrement soluble dans les solvants organiques et les solutions diluées d'acides inorganiques les plus courants.

Composition :

La crème Micatin^{MD} avec nitrate de miconazole 2 % USP est blanche, miscible à l'eau, et contient du nitrate de miconazole à 2 % en tant qu'ingrédient actif. Les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) sont les suivants : acide benzoïque, eau purifiée, huile minérale, hydroxyanisole butylé, oléate de peglicol 5, stéarate de pegoxol 7.

La poudre Micatin^{MD} en aérosol - inodore 2 % contient du nitrate de miconazole à 2 % (en pourcentage des ingrédients non volatils). Les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) sont les suivants : alcool, hectorite de stéaralkonium, propulseur hydrocarboné, sesquioléate de sorbitane, talc.

Stabilité et recommandations en matière de conservation :

Micatin^{MD} doit être conservé à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C).

PRÉSENTATION

La crème Micatin^{MD} avec nitrate de miconazole 2 % USP contient du nitrate de miconazole à 2 % dans des tubes de 30 g.

La poudre Micatin^{MD} en aérosol - inodore 2 % contient du nitrate de miconazole à 2 % (inodore) dans des contenants de 85 g ou de 120 g.

MICROBIOLOGIE

A. Activité antimicrobienne in vitro : (voir les tableaux 1 et 2).

Les dermatophytes ont montré une sensibilité élevée au nitrate de miconazole à une concentration de 10 µg/ml. Parmi ces dermatophytes, citons Microsporum canis, M. audouinii, M. gypseum, Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum, T. tonsurans, T. verrucosum, T. interdigitale, T.

ferrugineum et T. violaceum, ainsi que Langeronia soudanensis et

Epidermophyton floccosum. Pour la plupart des dermatophytes étudiés, la croissance était également entièrement inhibée par le miconazole à une concentration de 1 µg/ml et une activité fongistatique marquée chez certaines espèces était toujours observée à une concentration de 0,1 µg/ml.

Les levures étaient également sensibles au miconazole. Un effet fongistatique puissant a été observé à des concentrations de 10 µg/ml et de 100 µg/ml en présence de toutes les espèces étudiées, sauf pour les espèces Rhodotorula sp. et Candida tropicalis.

L'activité fongistatique du nitrate de miconazole a été analysée en présence des espèces suivantes : champignons dimorphes, agents de mycétomes fongiques, actinomycètes, phycomycètes et divers autres champignons

Le miconazole à une concentration de 100 µg/ml s'est généralement révélé totalement efficace (100 %) pour prévenir la croissance des microorganismes; à une concentration de 10 µg/ml, la croissance de quelques espèces seulement n'a pas été totalement inhibée.

Les espèces Sporothrix dp. et Cladosporium se sont aussi révélées sensibles au miconazole, tandis que les espèces Aspergillus sp. et Fusarium l'étaient un peu moins.

La concentration bactéricide active (bactériostatique) du nitrate de miconazole contre toutes les espèces testées était de 10 µg/ml. Erysipelothrix insidiososa, Staphylococcus hemolyticus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, les entérocoques, et Bacillus anthracis comptaient parmi les espèces testées.

Une activité bactériostatique a aussi été observée contre deux souches de Staphylococcus aureus pénicillinorésistantes.

Selon les observations, le médicament est dépourvu de toute activité contre les bactéries gram-négatives.

TABLEAU
1

Espèce fongique	Doses les plus faibles de miconazole inhibant la croissance des espèces fongiques déclarées après 14 jours d'incubation
-----------------	---

	1,000	100	10	1	0.1	0.01	0.001 µg/mL
Trichophyton mentagrophytes	=====	=====	=====	=====	-----		
Epidermophyton floccosum	=====	=====	=====	=====	-----		
Trichophyton ferrugineum	=====	=====	=====				
Trichophyton verrucosum	=====	=====	=====				
Trichophyton rubrum	=====	=====	=====				
Trichophyton violaceum	=====	=====	=====				
Microsporum canis	=====	=====	=====				
Langeronia (T) soudanensis	=====	=====	-----	-----			
Microsporum audouinii	=====	=====	-----				
Trichophyton interdigitale	=====	=====	-----				
Trichophyton tonsurans	=====	=====					
Microsporum gypseum	=====	=====					

===== inhibition complète du miconazole
 ----- inhibition marquée

TABLEAU 2

Espèce fongique	Doses les plus faibles de croissance d'inhibition du miconazole des espèces fongiques déclarées après 14 jours d'incubation (in vitro)						
	1,000	100	10	1	0.1	0.01	0.001 µg/mL
Blastomyces brasiliensis* (1)	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
Blastomyces dermatitidis (2)	=====	=====	=====	=====	=====	=====	-----
Blastomyces dermatitidis (3)	=====	=====	=====	=====	=====	-----	
Histoplasma capsulatum (1)	=====	=====	=====	=====	=====		
Blastomyces dermatitidis (4)	=====	=====	=====	=====			

Blastomyces dermatitidis (5)	=====	=====	=====	=====			
Madurella mycetomi*	=====	=====	=====	=====			
Cephalosporum recifei	=====	=====	-----				
Atlescherla boydii	=====	=====	-----				
Madurella grisea	=====	-----					
Streptomyces madurae*	=====	=====	=====	=====			
Streptomyces somaliensis	=====	=====	=====	-----			
Streptomyces pelletierilli*	=====	=====	=====				
Nocardia asteroides	=====	=====	=====				
Nocardia brasiliensis	=====	=====	-----				
Entomophthora coronata	=====	=====	=====				
Basidiobolus meristosporum	=====	=====	-----				
Saprotegnia sp.	=====	=====					
Mortierella sp.	-----	-----					
Mucor sp.	-----	-----					
Rhizopus sp.							
Absidia ramose							
Cladosporium werneckii**	=====	=====	=====	=====			
Cladosporium trichoides*	=====	=====	=====	-----			
Sporothrix schenckii	=====	=====	=====				
Phialophora pefrosoi**	=====	=====	=====	-----			
Aureobasidium pullulans	=====	=====	-----				
Penicillium notatum	=====	=====					
Alternaria sp.	=====	=====	-----	-----			
Aspergillus fumigatus	=====	=====					
Aspergillus niger	=====	=====					
Aspergillus flavus	=====	-----					
Aspergillus nidulans	=====	-----					
Geotrichum candidum	=====	-----					
Scopulariopsis brevicaulis	-----	-----					
Phialophora verrucosa	-----						
Fusarium sp.	=====						

* score après 4 semaines

** score après 3 semaines

(1) MP MP : phase mycélienne

(2) YP/SB YP : phase de levure

(3) YP/BHI BHI : bouillon cœur-cervelle

(4) MP/SB SB : bouillon de Sabouraud

(5) MP/BHI

===== inhibition complète

----- inhibition marquée

B. In Vivo

Des cobayes adultes prétraités par l'alloxane (à 200 mg/kg, par voie intramusculaire) et infectés par Candida albicans ont reçu un traitement topique quotidien comportant 1 g d'onguent contenant 2 % de miconazole, de nystatine ou d'amphotéricine B, pendant 14 jours à partir du 3^e jour après le début de l'infection.

Le miconazole appliqué par voie topique s'est révélé efficace dans la cicatrisation des lésions induites par C. albicans et son action était légèrement supérieure et plus rapide, comparativement à la nystatine et à l'amphotéricine B

Les doses orales de miconazole de 160 mg/kg et de 40 mg/kg administrées pendant 14 jours se sont révélées efficaces contre les lésions induites par Candida albicans. Par comparaison, la nystatine et l'amphotéricine B (à raison de 160 mg/kg) ainsi que la pimaricine (à raison de 40 mg/kg) par voie orale n'ont eu que peu d'effets sur l'évolution de l'infection (voir le tableau 3).

TABLEAU 3

Le traitement	La dose	# d'animaux	Voie d'administration	Score des lésions à 15 jours * (# d'animaux)				
				0	1	2	3	4
les contrôles	excipient	20	topique	0	4	6	7	3
Miconazole	2%	20	topique	1	11	4	3	1
Nystatin	2%	20	topique	0	4	7	7	2
Amphotericin B	2%	20	topique	0	2	4	7	7
Controls	excipient	15	orale	0	1	1	6	7
Miconazole	160 mg/kg	12	orale	10	2	0	0	0
Miconazole	40 mg/kg	14	orale	9	5	0	0	0
Miconazole	10 mg/kg	13	orale	2	2	1	5	3
Nystatin	160 mg/kg	6	orale	0	1	0	2	3
Amphotericin B	160 mg/kg	6	orale	0	0	1	2	3
Rimaricin	40 mg/kg	2	orale	0	0	0	0	2

REMARQUE: l'inhibition de la croissance a été notée comme suit (une guérison spontanée chez les témoins au jour 15):

0 = absence de lésions

1 = 1/4 des lésions des animaux témoins infectés

2 = 1/2 des lésions des animaux témoins infectés

3 = 3/4 des lésions des animaux témoins infectés

4 = lésions comparables à celles des animaux témoins infectés

Les cobayes infectés par les champignons du genre Trichophyton (7 groupes) ont été entièrement guéris après un traitement topique par le nitrate de miconazole à 2 % et à 0,5 %. Des résultats similaires ont été obtenus avec le nitrate de miconazole à 2 % en présence de M. canis.

Le traitement amorcé 3 jours après le début de l'infection était différent seulement dans le cas de M. canis contre lequel il s'est avéré moins efficace.

Le nitrate de miconazole administré par voie orale à une dose de 160 mg/kg a été efficace contre T. mentagrophytes et six des sept animaux infectés par M. canis ont été complètement guéris au 28^e jour (après 14 jours de traitement). Les doses de 10 et de 40 mg/kg administrées par voie orale ont été relativement inefficaces.

PHARMACOLOGIE

Animaux

1. Tissus et ensemble de l'organisme

L'activité agoniste du miconazole sur les préparations tissulaires prélevées de l'iléon du cobaye, du duodénum du lapin, de la rate du lapin et du bas-fond de l'estomac du rat se limite à une légère augmentation initiale du tonus observée à des concentrations de 2,5 à 10 mg/L dans la préparation tissulaire de duodénum du lapin. On a observé que ce composé s'oppose aux effets spasmogènes de la bradykinine, de la sérotonine, de la nicotine, de l'élédoïsine, de l'angiotensine et de l'histamine, mais qu'il est dépourvu d'activité anticholinergique (duodénum du lapin), antisérotoninergique (bas-fond de l'estomac du rat), anti-alpha-adrénergique (rate du lapin) et bêtabloquante (cæcum/rectum d'oiseaux).

Le miconazole administré en une dose unique de 40 mg/kg à des souris n'a eu aucun effet sur le réflexe de léchage ou d'autres caractéristiques comportementales générales. De plus, chez les rats traités par ce schéma, aucun effet induit sur le système nerveux central ou le système nerveux autonome n'a été observé. De même, on n'a pas relevé de propriétés morphinomimétiques, d'effets anticonvulsivants ni de changement de la température chez cette espèce.

Après une administration répétée de cette dose (40 mg/kg/jour pendant 7 jours consécutifs), aucun changement important n'a été observé au chapitre des caractéristiques comportementales et de l'état global noté lors de l'examen pathologique à l'autopsie.

2. Métabolisme et pharmacocinétique

Des études ont été menées avec le miconazole marqué au tritium en position C2 du noyau imidazole ou sur le carbone en position bêta du groupe éthyle. Le marquage au tritium en C2 du noyau imidazole s'est révélé labile.

Rats (miconazole marqué au tritium en position C2 du noyau imidazole)

Cinq rats mâles Wistar ont reçu chacun une dose orale de 40 mg/kg de miconazole dans une solution PEG-200. Pendant la période de 4 jours au cours de laquelle des échantillons d'urine et de fèces ont été recueillis, une proportion de 66 % de la radioactivité totale administrée a été récupérée (62 % après 48 heures). Dans l'urine recueillie, plus de 37 % de la radioactivité récupérée était sous forme d'eau tritiée. À l'autopsie (jour 4), les prélèvements de sang et de tissus du foie et du cerveau renfermaient 1,9 % de la radioactivité administrée. L'examen des excréta par la méthode de dilution isotopique inverse a révélé qu'une proportion de 18 % de la dose administrée était excrétée sous forme inchangée, 19 % sous la forme alpha-(2,4-dichlorophényl)-imidazole-1-éthanol ou la forme de sa cétone mère avec des traces d'imidazole.

Chiennes et lapines (miconazole marqué au tritium en position C2 du noyau imidazole). Au cours des études sur l'excrétion et l'absorption menées séparément sur 2 animaux par étude, le miconazole dans les excipients Carbowax 1000 et Wecobee FS et M (dans un rapport 7:3) a été administré par voie intravaginale à des chiennes Beagle (1 ml de la préparation à 1 %) et à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande (0,5 ml de la préparation à 1 %).

Dans les études sur l'excrétion, des prélèvements d'urine et de fèces ont été faits chez les chiennes pendant 12 jours et des prélèvements d'urine seulement, chez les lapines.

Dans les deux espèces, la plus grande part (en pourcentage) de la radioactivité

récupérée a été obtenue pendant les 3 jours suivant l'administration de la dose. Une proportion de radioactivité supérieure à 60 % était présente dans l'urine des chiennes ayant reçu le miconazole dans l'excipient Carbowax tandis qu'une proportion inférieure à 50 % a été récupérée dans l'urine des chiennes ayant reçu le miconazole dans l'excipient Wecobee. Cette observation a été faite chez les lapines également. Dans les études sur l'absorption, les échantillons de sang ont été prélevés après 2, 4, 7 et 25 heures.

Les concentrations sanguines maximales ont été atteintes de 4 à 7 heures après l'administration chez les chiennes tandis que, chez les lapines, elles ont été atteintes après 2 heures. Chez les chiennes, la concentration la plus élevée (0,06 µg/ml) a été observée avec l'excipient Carbowax; il en a été de même chez les lapines (de 0,17 à 10,8 µg/ml). À l'autopsie (après 25 heures), les vagins ont été disséqués et lavés. Seulement 0,08 % de la dose administrée aux chiennes et 0,456 % de la dose administrée aux lapines ont été récupérés dans les tissus et les échantillons lavés.

Lapines (miconazole marqué au tritium au niveau du β-carbone de la chaîne latérale éthyle). Des suppositoires vaginaux (miconazole à 2 %) ont été administrés à 2 lapines blanches de Nouvelle-Zélande. L'urine et les fèces ont été recueillies chaque jour et des échantillons de sang ont été prélevés après 3, 6, 24, 72, 96, 144 et 168 heures. Une grande portion de la radioactivité (90 % dans un animal et 70 % dans un autre) a été excrétée en huit jours. Cinquante pour cent du tritium excrété a été récupéré en 2 à 3 jours et était présent dans les fèces. Les concentrations sanguines maximales de tritium ont été atteintes 6 heures après l'administration (0,95 µg/ml).

Humains

L'absorption, le métabolisme et l'excrétion du nitrate de miconazole marqué, administré par voie orale, intravaginale et topique, ont été observés chez des sujets en bonne santé.

Des échantillons de sang, d'urine et de fèces ont été prélevés. L'étude a révélé que l'absorption et l'excrétion du miconazole administré par voie orale n'étaient pas été liées à la dose ni à la durée du traitement. L'administration intravaginale et topique a été associée à une faible absorption. Huit heures après l'examen topique, 90 % du médicament a été récupéré à partir de prélèvements cutanés.

Animaux

1. Toxicité aiguë

La toxicité orale aiguë du miconazole (taux de mortalité après 7 jours) a été évaluée chez des souris mâles blanches, des rats mâles Wistar, des cobayes femelles et des chiens mâles et femelles de races mélangées. Le composé a été administré dans une suspension aqueuse micronisée. Les valeurs suivantes ont été obtenues :

<u>Espèce</u>	<u>DL₅₀(intervalle de confiance à 95 %)</u> <u>en mg/kg</u>
souris	578 (324,4 à 1 030)
rats	> 640
cobayes	276 (201,2 à 378,3)
chiens	> 160

La DL₅₀ du médicament administré par voie intrapéritonéale à des souris mâles Swiss Webster était de 670 mg/kg ± 0,36 (erreur type de la moyenne).

2. Toxicité subaiguë

Rats

Des rats Wistar adultes (10 mâles et 10 femelles par groupe de dose) ont reçu du miconazole à raison de 80, de 20 et de 5 mg/kg/jour dans leur nourriture, pendant 13 semaines.

Tous les animaux ont survécu au test

D'après une comparaison des divers groupes de dose au groupe témoin, la densité urinaire était accrue dans le groupe ayant reçu la dose élevée et le pH urinaire était plus faible dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et la dose élevée; un examen histopathologique a révélé de légers changements dans le foie, le thymus, la rate et le rein dans le groupe ayant reçu la dose élevée. D'après les résultats, la dose sans effet calculée était inférieure à 80 mg/kg, mais supérieure à 20 mg/kg.

Chiens

Des chiens Beagle adultes (3 mâles et 5 femelles par groupe de dose) ont reçu du miconazole à raison de 40, de 10 et de 2,5 mg/kg/jour par voie orale en capsules, 6 jours par semaine, pendant 13 semaines. Tous les animaux ont survécu au test. Les changements suivants ont été notés : les valeurs d'hématocrite et d'hémoglobine étaient plus faibles dans le groupe ayant reçu la dose élevée; les taux de calcium sérique, de cholestérol et des groupements sulfhydryles avaient diminué dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et la dose élevée; le taux de phosphatase alcaline était plus élevé dans le groupe sous dose élevée. En outre, quelques animaux du groupe ayant reçu la dose élevée ont salivé et ont vomi après l'administration du médicament. À l'autopsie, de légers changements hépatiques ont été notés dans le groupe d'animaux ayant reçu la dose élevée. D'après ces résultats, la dose sans effet calculée était inférieure à 40 mg/kg, mais supérieure à 10 mg/kg.

3. Toxicité chronique

Rats

Des rats Wistar adultes (30 mâles et 30 femelles par groupe de dose) ont reçu du miconazole à raison de 160, de 40 et de 10 mg/kg/jour dans leur nourriture. Après 6 et 12 mois, 20 animaux (10 mâles et 10 femelles) par niveau de dose ont été sacrifiés; les animaux restants ont été sacrifiés à la fin de l'étude (18 mois).

L'examen histopathologique a révélé quelques légers changements hépatiques qui ont semblé plus prononcés chez les mâles. Toutefois, ce résultat n'a pas évolué au fil du temps. Aucun autre résultat significatif n'a été signalé et le miconazole a été bien toléré jusqu'à la dose de 160 mg/kg pendant la durée de l'étude.

Chiens

Des chiens Beagle adultes (3 mâles et 3 femelles par groupe de dose) ont reçu des doses orales de miconazole en capsules à raison de 20, de 5 et de 1,25 mg/kg/jour, 6 jours par semaine, pendant 52 semaines. Tous les animaux ont survécu à l'étude. Des taux de phosphatase alcaline accrus persistants et des taux de SGPT légèrement plus élevés ont été notés dans le groupe ayant reçu la dose élevée; toutefois, tous les autres paramètres mesurés étaient normaux. À l'autopsie, aucune modification histopathologique importante n'était manifeste.

4. Études sur la reproduction

Fertilité chez les rats

Des rats Wistar adultes (2 groupes par niveau de dose) ont reçu du miconazole à raison de 320, de 160 et de 80 mg/kg dans leur nourriture selon la répartition suivante :

Groupe A 20 mâles - médicament administré 60 jours avant l'accouplement
20 femelles - sans médicament

Groupe B 20 mâles - sans médicament
20 femelles - médicament administré 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 21^e jour de gestation

Les femelles ont été sacrifiées au 22^e jour de gestation. Aucune différence n'a été relevée entre les différentes doses ni entre les groupes A et B au chapitre du taux de gestation, mais le nombre de fœtus morts et de fœtus résorbés a été accru dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Aucune anomalie n'a été notée parmi les chiots de femelles ayant reçu le médicament, à l'exception de deux animaux nés d'une femelle du groupe ayant reçu la dose élevée qui présentaient une difformité des côtes.

D'après les résultats de l'étude, le miconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles ayant reçu le médicament.

5. Études périnatales et postnatales chez les rats

Lors d'une étude, les rates gravides (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du miconazole à raison de 320, de 160 et de 80 mg/kg dans leur nourriture à partir du 16^e jour de gestation jusqu'à la 3^e semaine de la période de lactation. La période de gestation a été prolongée d'un jour dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et la dose élevée. Chez les animaux testés, la taille de la portée et le nombre de fœtus vivants à la naissance étaient légèrement plus bas comparativement au groupe témoin. De même, les gains pondéraux notés chez les ratons survivants dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et la dose élevée étaient réduits, alors que le poids des ratons à la naissance provenant des divers groupes n'était pas différent.

Dans le cadre d'une deuxième étude, des rates gravides de la lignée Long-Evans (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du miconazole, en suspension dans du carboxyméthylcellulose, à raison de 80, de 40 et de 20 mg/kg par gavage gastrique à partir du 14^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour de la période postpartum. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, une période de gestation prolongée associée à une augmentation du nombre de ratons mort-nés a été notée. Les résultats des autres groupes de dose étaient comparables à ceux des témoins.

6. Tératologie

Rats

Des rates gravides (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du miconazole à des doses de 160 et de 80 mg/kg dans leur nourriture du 6^e au 15^e jour de gestation. Le 22^e jour de gestation, on a pratiqué des césariennes sur les rates pour récupérer les fœtus. Au cours de cette étude, aucune anomalie n'a été notée sur le plan de la portée ou des résultats de reproduction des mères.

Lapins

Des lapines blanches gravides de la Nouvelle-Zélande ont reçu du miconazole en suspension dans du carboxyméthylcellulose à une dose de 80 mg/kg (17 animaux), de 40 mg/kg (15 animaux) et de 20 mg/kg (15 animaux) par gavage du 7^e au 19^e jour de gestation.

Au 30^e jour de gestation, les animaux ont été sacrifiés. Aucun effet indésirable n'a été noté dans les groupes ayant reçu la faible dose ou la dose intermédiaire au niveau des paramètres suivants : mortalité maternelle, taux de gestation ou de parturition précoce, résorption fœtale, taille des fœtus, ratio entre les sexes ou malformations. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, des signes probants de toxicité fœtale et maternelle ont été relevés, lesquels se manifestaient par une perte de poids chez les mères pendant la gestation, une parturition accrue et un nombre significatif de résorptions fœtales. Toutefois, à la dose élevée, aucun signe de tératogénicité n'a été observé.

7. Autres études

Des études sur l'irritation intravaginale ont été menées chez les lapines pendant des périodes allant de 10 jours à 3 mois. Le miconazole sous forme de crème (2 %) et le placebo en crème ont été appliqués à raison de 1 g par jour (de 5 à 7 mg/kg de miconazole). Dans un contexte expérimental, la base de crème avec ou sans miconazole a entraîné un faible degré d'irritation aux muqueuses vaginales intactes. Aucun signe probant de toxicité générale n'a été noté. Des résultats similaires ont été signalés dans le cadre des études sur l'irritation vaginale menées sur des lapines et des guenons (d'une durée de 3 mois) utilisant 1 mg de suppositoires Carbowax contenant le miconazole à 2 %.

Des études de toxicité cutanée et oculaire réalisées sur des lapins, d'une durée allant de 24 heures à 1 mois, ont révélé peu d'irritation lorsque le miconazole était utilisé sous forme de crème à 2 %. Au cours de ces études, les doses de miconazole utilisées atteignaient jusqu'à 50 mg/kg/jour; de plus, aucun signe probant de toxicité générale n'était apparent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Godefroi, E.F., Heeres, J., van Cutsem, J. et Janssen, P.A.J.: The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. J. MED. CHEM., 12: 784-791 (1969).
2. Botter, A.A.: Topical treatment of nail and skin infections with miconazole, a new broad-spectrum antimycotic. MYKOSEN, 14(4), 191-197 (1971).
3. Godts, P., Vermeylen, P. et van Cutsem, J.: Clinical evaluation of miconazole nitrate in the treatment of vaginal candidiasis. ARZNEIM-FORSCH (DRUGS RES.) Jahrgang 21 (2):256-257 (1971).
4. Hopkins, S.J.: Therapeutics - Progress Report. MFG. CHEM. AND AEROSOL NEWS, 42(8): 32-35 (1971).
5. Theirry, M., Mrozowski, B.i. et van Kets, H.: The new broad-spectrum antimycotic in the treatment of vaginal candidiasis. TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE, 27(13), 641-643 (1971).
6. Botter, A.A.: Further experiments with miconazole nitrate, a broad-spectrum antimycotic with antibacterial activity. MYKOSEN, 15(4):179-183 (1972).
7. Brugmans, J., van Cutsem, J., Heykants, J., Schuermans, V. et Thienpont, D.: Systemic antifungal potential, safety, biotransport and transformation of miconazole nitrate. EUROP. J. CLIN. PHARMACOL., 5:93-99 (1972).
8. Van Cutsem, J.M. et Thienpont, D.: Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. CHEMOTHERAPY, 17:392-404 (1972).
9. Kull, E.: Local treatment of fungus infections of the skin and nails with Daktarin, a new broad-spectrum antimycotic agent. SCHWEIZ. RUNDSCHAU MED. (Praxis), 61, 1308-1310 (1972).
10. Thierry, M., Mrozowski, B.J. et van Kets, H.: Miconazole, a new broad-spectrum antimycotic, in the treatment of vaginal candidiasis. MYKOSEN, 15:35-37 (1972).
11. Lurie, D.: Miconazole in the treatment of vaginal candidiasis. SCHWEIZ. RUNDSCHAU MED. (Praxis) 61, 1365-1367 (1972).
12. Proost, J.M., Maes-Dockx, F.M., Nelis, M.O. et van Cutsem, J.M.: Miconazole in the treatment of mycotic vulvovaginitis. AM. J. OBSTET. GYNECOL., 112(5):688-692 (1972).
13. Vandaele, R. et Uyttendaele, K.: Miconazole nitrate in the topical treatment of dermatomycoses. ARZNEIM-FORSCH. (Drugs Res.) 22, 1221-1223 (1972).
14. Bossche Vanden, H.: Biochemical effects of Miconazole on Fungi-I. Effects on the uptake and/or utilization of purines, pyrimidines, nucleosides, amino acids and glucose by Candida albicans. BIOCHEM. PHARMACOL. 23:887-888 (1974).
15. Swamy, K.H.S., Sirsi, M. et Rao, G.R.: Studies on the mechanism of action of miconazole: Effect of miconazole on respiration and cell permeability of Candida albicans. ANTIMICROB. AG. CHEMOTHER., 5:420-425 (1974).
16. Svejgaard, E.: Double blind trial of miconazole in dermatomycosis. ACTA DERMATOVER 53, 497- 500 (1973).
17. Cullen, S.I.: Cutaneous Candidiasis. Treatment with Miconazole Nitrate. CUTIS 19, 126-129 (1977).

18. Shellow, W.V.R.: 2% miconazole powder in aerosol spray form: its efficacy in treating tinea pedis. J INT MED RES (1982) 10: 28-31
19. Gentles, J.C., Jones, G.R., Roberts, D.T.: Efficacy of miconazole in the topical treatment of tinea pedis in sportsmen. BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 93:79-83, 1975.
20. Edwards, H.W.M.: The treatment of chronic athlete's foot: a possible role for prophylaxis. BR J CLINICAL PRACTICE SUPPL 32(8):5-7, 1978.
21. Taylor C.F., Watkins, J.B., Odds, F.C., et al.: A comparative study of two antifungal drugs in the treatment of athlete's foot. BR. J. CLINICAL PRACTICE SUPPL. 32(8): 8-12. 1978.
22. Devaraj A., O'Beirne, JP., Veasey R., Dunk AA. Interaction between warfarin and topical miconazole cream. BMJ Vol 325 (2002).