

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FLUCONAZOLE 150

Capsule de fluconazole à 150 mg

CLOTRIMAZOLE-FLUCONAZOLE COMBI

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)
Clotrimazole External Cream (crème de clotrimazole à 1 %, USP)

EXTRA STRENGTH CLOTRIMAZOLE EXTRA fort -FLUCONAZOLE COMBI

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)
Clotrimazole External Cream (crème de clotrimazole à 2 %, USP)

Antifongique

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Date de préparation :
28 mars 2022

Numéro de contrôle : TBT

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	27
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	
FLUCONAZOLE 150	42
Clotrimazole-Fluconazole Combi	45
Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi ... Error! Bookmark not defined.	

FLUCONAZOLE 150

Capsule de fluconazole à 150 mg

CLOTRIMAZOLE-FLUCONAZOLE COMBI

Capsule de fluconazole à 150 mg

Crème de clotrimazole à 1%

EXTRA STRENGTH CLOTRIMAZOLE EXTRA fort-FLUCONAZOLE COMBI

Fluconazole 150 (Capsule de fluconazole à 150 mg)

Crème externe de clotrimazole (crème de clotrimazole à 2 %, USP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Produit	Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Fluconazole 150	Orale	Capsule, 150 mg	Lactose. <i>Une liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique présentation, composition et conditionnement.</i>
Clotrimazole External Cream	Vaginale	Crème, 10 mg/g	<i>Une liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique présentation, composition et conditionnement.</i>
Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream	Vaginale	Crème, 20 mg/g	<i>Une liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Fluconazole 150 (fluconazole) est indiqué pour le traitement à prise unique de la candidose vaginale (infection à levures causée par *Candida*). On a prouvé en clinique qu'il guérissait la plupart des infections vaginales à levures.

Clotrimazole-Fluconazole Combi contient **Fluconazole 150** (fluconazole) et

Clotrimazole External Cream (clotrimazole), qui est indiquée pour le traitement topique de l'irritation externe causée par la candidose vulvovaginale.

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi contient **Fluconazole 150** (fluconazole) et **Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream (clotrimazole)**, qui est indiquée pour le traitement topique de l'irritation externe causée par la candidose vulvovaginale.

CONTRE-INDICATIONS

Fluconazole 150 (fluconazole), Clotrimazole External Cream (clotrimazole) et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream (clotrimazole) sont contre-indiqués chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au clotrimazole, au fluconazole ou à un des excipients utilisés. Une liste complète de ces excipients figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie. Il n'y a pas de données sur l'hypersensibilité croisée entre le fluconazole et d'autres antifongiques azolés. Le fluconazole doit être prescrit avec prudence aux patientes qui présentent une hypersensibilité à d'autres composés azolés.

L'administration concomitante de terfénaire* est contre-indiquée chez les patientes qui reçoivent des doses multiples de fluconazole de 400 mg ou plus, selon les résultats d'une étude sur les interactions avec des doses multiples (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante de cisapride* est contre-indiquée chez les patientes qui reçoivent le fluconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante de médicaments réputés allonger l'intervalle QT et métabolisés par la CYP3A4 – comme l'amiodarone, l'érythromycine, le pimozide et la quinidine – est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

* non commercialisés

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Fluconazole 150 est indiqué pour le traitement à prise unique seulement. Certains effets indésirables (mais pas tous) ont été signalés chez des patientes qui avaient pris des doses multiples de fluconazole.

Les mises en garde et précautions ayant une portée clinique relative à Fluconazole 150 et à Clotrimazole External Cream sont présentées ci-dessous.

En cas d'infections vaginales fréquentes ou d'infection à levures survenant moins de deux mois après la précédente, la patiente doit consulter un médecin.

La femme peut avoir des relations sexuelles pendant le traitement, mais la plupart des couples préfèrent attendre que le traitement ait pris fin pour éviter que le partenaire soit infecté.

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Généralités

La commodité d'une seule prise de fluconazole par voie orale pour le traitement des infections vaginales à levures **doit être mise en balance** avec le fait qu'au cours d'études cliniques comparatives n'ayant pas fait ressortir de différence entre les médicaments pour ce qui est de l'efficacité, **l'incidence des effets indésirables liés au médicament a été supérieure** avec le fluconazole (26 %) qu'avec les médicaments intravaginaux (16 %) (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

L'administration concomitante de fluconazole et de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel a produit une augmentation globale moyenne des concentrations d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel; toutefois, chez certaines patientes, les concentrations d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel ont respectivement baissé de jusqu'à 47 % et 33 % (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Selon les données actuelles, la réduction par le fluconazole de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel chez certaines personnes pourrait être le résultat de fluctuations aléatoires. Il semblerait que le fluconazole puisse inhiber le métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel, mais rien de donne à penser que le fluconazole soit un inducteur net du métabolisme de l'éthinylestradiol ni du lévonorgestrel. La portée clinique de ces effets est pour l'instant inconnue.

Une insuffisance surrénalienne a été signalée chez des patientes recevant d'autres composés azolés (p. ex. kétoconazole). Des cas réversibles d'insuffisance surrénalienne ont été signalés chez les patientes recevant du fluconazole ou après l'arrêt de la prise de fluconazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'espace QT

Certains composés azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de très rares cas d'allongement de l'espace QT et de torsade de pointes ont été signalés chez des patientes qui prenaient le fluconazole, dont chez des patientes gravement malades chez qui il y avait plusieurs facteurs de risque de confusion qui pourraient y avoir contribué, tels que cardiopathie structurale, anomalies électrolytiques et prise concomitante d'autres médicaments. Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patientes qui présentent ces anomalies, qui peuvent être proarythmiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Peau

Dans de très rares cas, pendant le traitement d'infections généralisées et vaginales par le fluconazole, des troubles cutanés exfoliatifs (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) sont survenus.

Foie/voies biliaires/pancréas

L'administration de doses multiples de fluconazole pour le traitement d'infections généralisées a été associée à de rares cas de graves effets toxiques hépatiques, dont des décès, lesquels sont surtout

survenus chez des personnes qui présentaient de graves troubles médicaux sous-jacents. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, il n'y a pas eu de lien manifeste avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole a habituellement été réversible à l'arrêt du traitement, mais pas toujours.

Hypersensibilité

L'anaphylaxie et l'œdème de Quincke ont dans de rares cas été signalés chez des patientes qui prenaient le fluconazole.

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Clotrimazole External Cream n'est pas destiné à l'usage ophtalmique.

Comme avec tous les médicaments topiques, une sensibilisation cutanée peut survenir. Si une telle réaction survient, il faut cesser le traitement par les préparations topiques de clotrimazole et instaurer le traitement voulu.

Effets sur la fertilité

On n'a pas mené d'études auprès de sujets humains sur les effets du clotrimazole sur la fertilité; toutefois, au cours des études sur les animaux, le médicament n'a pas eu d'effets sur la fertilité.

Populations particulières

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Femmes enceintes

Des cas de multiples anomalies congénitales ont été signalés chez les enfants de femmes qui avaient reçu de fortes doses de fluconazole (400 à 800 mg/jour) pour le traitement de la coccidioïdomycose (un usage qui n'est pas approuvé). L'exposition au fluconazole avait dans tous les cas commencé pendant le premier trimestre de la grossesse et duré au moins trois mois. Il ne faut pas utiliser le fluconazole chez les femmes enceintes, sauf chez celles souffrant d'une infection fongique grave ou potentiellement mortelle, si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pendant environ une semaine (5 ou 6 demi-vies) suivant la prise de fluconazole.

Des études observationnelles indiquent un risque accru d'avortement spontané ou de malformation congénitale chez les femmes traitées par le fluconazole au cours du premier trimestre de la grossesse.

Au cours de deux études, le fluconazole a été administré par voie orale à des lapines gravides pendant l'organogenèse, respectivement à raison de 5, 10 et 20 mg/kg et de 5, 25 et 75 mg/kg. La prise de poids par les lapines a été altérée à toutes les doses, et des avortements sont survenus à la dose de 75 mg/kg (environ 9,4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain); il n'y a pas eu d'effets indésirables sur les fœtus. Au cours de plusieurs études portant sur l'administration de

fluconazole par voie orale à des rates gravides pendant l'organogenèse, la prise de poids par les rates a été altérée et le poids placentaire a augmenté à la dose de 25 mg/kg. Les doses de 5 et 10 mg/kg ont été sans effet sur les fœtus. Aux doses de 25 et 50 mg/kg et davantage, il y a eu une augmentation de la fréquence des variantes anatomiques chez les fœtus (côtes surnuméraires, dilatation du bassin du rein) et des retards de l'ossification. Chez le rat, à des doses de 80 à 320 mg/kg (environ 10 à 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), l'embryolétalité a augmenté et il y a eu des anomalies fœtales, dont côtes ondulées, fente palatine et ossification cranio-faciale anormale. Ces effets sont conformes à l'inhibition de la synthèse d'œstrogènes chez les rates et pourraient résulter des effets connus de la baisse des concentrations d'œstrogènes sur la gestation, l'organogenèse et la parturition.

Femmes qui allaitent

Fluconazole 150 passe dans le lait maternel, où ses concentrations sont semblables aux concentrations plasmatiques. Il n'est donc pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Enfants

Fluconazole 150 ne doit pas être utilisé par les filles de moins de 12 ans, sauf avis contraire du médecin.

Populations Particulières - Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Femmes enceintes

On a peu de données sur l'usage du clotrimazole chez les femmes enceintes. Selon les études sur les animaux, le clotrimazole n'a pas d'effets nuisibles directs ou indirects sur la reproduction (voir **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**). Chez la femme, on a montré que l'application intravaginale de clotrimazole était associée à une absorption négligeable par la muqueuse vaginale normale et enflammée, mais Clotrimazole External Cream ne doit être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse que si le médecin juge qu'il est essentiel au bien-être de la patiente.

Femmes qui allaitent

Clotrimazole External Cream : Les études pharmacodynamiques toxicologiques sur les animaux ont montré que le clotrimazole et ses métabolites passaient dans le lait. La femme doit cesser d'allaiter pendant le traitement par le clotrimazole.

Enfants

Clotrimazole External Cream ne doit pas être utilisé par les filles de moins de 12 ans, sauf avis contraire du médecin.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables signalées au cours de deux essais contrôlés nord-américains sur le traitement de la candidose vaginale par une seule dose de fluconazole (150 mg) prise par voie orale.

	Pourcentage de patientes ayant présenté des réactions indésirables	
	Fluconazole (n = 448)	Produits intravaginaux (n = 422)
Réactions indésirables liées au médicament	26,1	15,9
Nausées	6,7	0,7
Douleur abdominale	5,6	1,7
Diarrhée	2,7	0,5
Dyspepsie	1,3	0,2
Maux de tête	12,	6,6
Réactions au site d'application	0,0	4,5
Étourdissements	1,3	0,0
Dysgueusie	1,3	0,0
La plupart des réactions indésirables signalées étaient légères ou modérées.		

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques
Des réactions allergiques ont de temps à autre été signalées, dont prurit et urticaire.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation
De rares cas de réaction allergique et d'œdème de Quincke ont été signalés depuis la commercialisation du fluconazole à prise unique.

Les réactions indésirables ci-dessous ont en outre été signalées dans des contextes (p. ex. essais ouverts, pharmacovigilance) où le rapport de causalité était incertain ou chez des patientes ayant reçu de multiples doses de fluconazole.

Appareil cardiovasculaire : allongement de l'espace QT, torsade de pointes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Allongement de l'espace QT)

Systèmes nerveux central et périphérique : convulsions

Peau : alopecie, troubles cutanés exfoliatifs, dont syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) Réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, mais la relation de cause à effet est

incertaine.

Appareil digestif : vomissements

Sang et système lymphatique : leucopénie, dont neutropénie et agranulocytose, thrombocytopénie

Système immunitaire : œdème du visage

Organisme entier : urticaire

Foie/voies biliaires : insuffisance hépatique, hépatite, nécrose hépatocellulaire, ictère

Métabolisme/nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Des études cliniques expérimentales, thérapeutiques et de grande envergure ont montré que l'application topique de **External Cream** et **Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream** était bien tolérée.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, hypersensibilité

Troubles vasculaires : syncope, hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : cloques, inconfort/douleur, œdème, érythème, irritation, desquamation/exfoliation, prurit, rash, sensation de picotement ou de brûlure.

Deux patientes sur 419 (0,5 %) traitées par la crème vaginale à 1 % ont présenté des réactions indésirables jugées comme possiblement liées au médicament, soit une cystite intercurrente et une sensation de brûlure au vagin. Ni l'une ni l'autre des réactions n'a exigé l'abandon du traitement ni eu de conséquences graves ou entraîné de complications.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Des interactions cliniquement et possiblement significatives entre le fluconazole et les médicaments des classes qui suivent ont été observées.

BENZODIAZÉPINES (À COURTE DURÉE D'ACTION)

Après l'administration par voie orale ou intraveineuse de midazolam, le fluconazole a produit d'importantes augmentations des concentrations de midazolam et de ses effets psychomoteurs. Cet effet sur le midazolam semble être plus marqué quand le fluconazole est administré par voie orale plutôt que par voie intraveineuse. Si un traitement concomitant par une benzodiazépine, telle que le midazolam ou le triazolam, est nécessaire chez une patiente traitée par le fluconazole, il faut envisager une réduction de la dose de la benzodiazépine.

CIMÉTIDINE

L'absorption du fluconazole administré par voie orale ne semble pas être modifiée par le pH gastrique. Une dose unique de 100 mg de fluconazole a été administrée par voie orale seule et deux heures après une dose unique de 400 mg de cimétidine chez six volontaires en bonne santé de sexe masculin. Après l'administration de la cimétidine, il y a eu une baisse significative de l'ASC (aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps) et de la C_{max} du fluconazole. La baisse moyenne (\pm l'écart type) de l'ASC et de la C_{max} du fluconazole a été de $13 \% \pm 11 \%$ (écart : -3,4 à -31 %) et de $19 \% \pm 14 \%$ (écart : -5 à -40 %), respectivement. Toutefois, l'administration de 600 à 900 mg de cimétidine par voie intraveineuse pendant une période de quatre heures (soit d'une heure avant à trois heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 200 mg de fluconazole) n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du fluconazole chez 24 volontaires en bonne santé de sexe masculin.

ANTICOAGULANTS DE TYPE COUMARINIQUE

Au cours d'un essai clinique, il y a eu une augmentation significative de la réponse du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine-temps) après l'administration d'une dose unique de warfarine (15 mg) à 13 volontaires en bonne santé de sexe masculin qui avaient reçu par voie orale 200 mg de fluconazole par jour pendant 14 jours par rapport à ceux qui avaient reçu la warfarine seule. L'augmentation moyenne (\pm l'écart type) de la réponse du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine-temps) a été de $7 \% \pm 4 \%$ (écart : -2 à 13 %). La moyenne est basée sur les données provenant de 12 sujets, car chez le treizième, la réponse du temps de prothrombine a doublé.

Depuis la commercialisation, comme avec certains autres antifongiques azolés, des saignements (ecchymoses, épistaxis, hémorragie digestive, hématurie et méléna) ont été signalés en association à une augmentation du temps de prothrombine chez des patientes qui recevaient à la fois le fluconazole et la warfarine.

Le temps de prothrombine peut augmenter chez les patientes qui reçoivent le fluconazole avec des anticoagulants de type coumarinique ou indanédione. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces anticoagulants.

CYCLOSPORINE

L'ASC et la C_{max} de la cyclosporine ont été mesurées avant et après l'administration de 200 mg de fluconazole par jour pendant 14 jours chez huit transplantées rénales qui étaient traitées par la cyclosporine depuis au moins six mois et dont la dose de cyclosporine était stable depuis au moins six semaines. Après l'administration de fluconazole, il y a eu une augmentation significative de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} (concentration après 24 heures) de la cyclosporine et une réduction significative de la clairance orale apparente. L'augmentation moyenne (\pm l'écart type) a été de 92 %

$\pm 43\%$ (écart : 18 à 147 %). La C_{\max} a augmenté de $60\% \pm 48\%$ (écart : -5 à 133 %) et la C_{\min} , de $157\% \pm 96\%$ (écart : 33 à 360 %). La clairance orale apparente a baissé de $45\% \pm 15\%$ (écart : -15 à -60 %). Administré à raison de 100 mg par jour, le fluconazole ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse. Le fluconazole peut produire une augmentation significative des concentrations de cyclosporine chez les transplantées rénales, que leur fonction rénale soit altérée ou non.

MÉDICAMENTS QUI ALLONGENT L'ESPACE QTc

L'administration de fluconazole chez les patientes qui prennent des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P₄₅₀ peut être associée à des augmentations des concentrations sériques de ces médicaments.

Astémizole* : Il n'y a pas eu d'étude faisant autorité sur l'interaction entre l'astémizole et le fluconazole. L'administration de fluconazole peut être associée à des hausses des concentrations sériques d'astémizole. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement le fluconazole et l'astémizole. Une surveillance étroite de la patiente s'impose.

Cisapride* : Des cas d'événements cardiaques, y compris de torsades de pointes, ont été signalés chez des patientes qui étaient traitées à la fois par le fluconazole et le cisapride. Selon une étude contrôlée, l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de cisapride et de fluconazole est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Terfénadine* : Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées par suite de la survenue de graves dysrythmies cardiaques découlant de l'allongement de l'espace QTc chez des sujets recevant d'autres antifongiques azolés conjointement avec la terfénadine. Au cours d'une de ces études, six volontaires en bonne santé ont reçu 60 mg de terfénadine deux fois par jour pendant 15 jours et 200 mg de fluconazole par jour du 9^e au 15^e jour. Le fluconazole n'a pas modifié la concentration plasmatique de terfénadine. L'administration concomitante de fluconazole a produit une augmentation de $36\% \pm 36\%$ (écart : 7 à 102 %) de l'ASC du métabolite acide de la terfénadine du 8^e au 15^e jour. Selon les mesures de l'espace QTc par la méthode de Holter, la repolarisation cardiaque n'a pas été modifiée. Cependant, selon une autre étude portant sur l'administration de 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour, les doses de 400 mg et plus augmentent de façon significative la concentration plasmatique de terfénadine. Par conséquent, l'administration concomitante de doses de 400 mg et plus de fluconazole et de terfénadine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut surveiller de près les patientes qui prennent la terfénadine et des doses multiples de fluconazole de moins de 400 mg/jour.

* non commercialisé au Canada

Pimozide : Bien qu'on ne dispose pas de résultats d'étude in vitro ou in vivo pour le confirmer, on croit que l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide inhibe la biotransformation de ce dernier. La hausse de la concentration plasmatique de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des torsades de pointes. L'administration conjointe de ces deux agents est donc contre-indiquée (voir **CONTREINDICATIONS**).

Quinidine : Bien qu'on ne dispose pas de résultats d'étude in vitro ou in vivo pour le confirmer, on croit que l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine pourrait inhiber la biotransformation de cette dernière. Le traitement par la quinidine a été associé à un allongement de l'intervalle QT et à de rares cas de torsades de pointes. L'administration conjointe de ces deux agents est donc contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Érythromycine : L'association de fluconazole et d'érythromycine pourrait accroître le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite. L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Amiodarone : L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut accentuer l'allongement de l'intervalle QT. La prudence s'impose si l'emploi concomitant de ces deux agents est nécessaire, surtout si la dose de fluconazole est forte (800 mg) (voir CONTREINDICATIONS).

Lemborexant : L'administration concomitante de fluconazole et de lemborexant a multiplié la C_{max} et l'ASC de ce dernier par un facteur d'environ 1,6 et 4,2, respectivement, ce qui est susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables tels que la somnolence. Éviter l'emploi concomitant de fluconazole et de lemborexant.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'administration concomitante par voie orale de 100 mg de fluconazole et de 50 mg d'hydrochlorothiazide pendant 10 jours à 13 volontaires en bonne santé a produit une augmentation significative de l'ASC et de la C_{max} du fluconazole par rapport à l'administration de fluconazole seul. L'augmentation moyenne (\pm l'écart type) de l'ASC et de la C_{max} du fluconazole a été de 45 % \pm 31 % (écart : 19 à 114 %) et 43 % \pm 31 % (écart : 19 à 122 %), respectivement. Ces changements sont attribués à une réduction moyenne (\pm l'écart type) de la clairance rénale de 30 % \pm 12 % (écart : -10 à -50 %).

IBRUTINIB

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4, tels que le fluconazole, accroissent les concentrations plasmatiques d'ibrutinib et peuvent accroître le risque de toxicité. S'il est impossible d'éviter l'association de ces médicaments, il faut réduire la dose d'ibrutinib comme l'indique la monographie et surveiller l'état clinique de près.

CONTRACEPTIFS ORAUX

Des doses uniques de contraceptifs oraux ont été administrées tant avant qu'après l'administration par voie orale de 50 mg de fluconazole une fois par jour pendant dix jours chez dix femmes en bonne santé. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'ASC de l'éthinylestradiol et celle du lévonorgestrel après l'administration de fluconazole. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'éthinylestradiol a été de 6 % (écart : -47 à 108 %) et l'augmentation de l'ASC du lévonorgestrel a été de 17 % (écart : -33 à 141 %).

Vingt-cinq femmes en bonne santé ont reçu des doses quotidiennes de 200 mg de fluconazole ou un placebo pendant deux périodes de dix jours. Les cycles de traitement étaient séparés d'un mois et tous les sujets ont reçu le fluconazole pendant un cycle et un placebo pendant l'autre. L'ordre d'administration des traitements était aléatoire. Des doses uniques d'un contraceptif oral contenant

du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol ont été administrées le dernier jour des deux cycles de traitement (jour 10). Après l'administration de 200 mg de fluconazole, l'augmentation moyenne par rapport au placebo de l'ASC a été de 25 % (écart : -12 à 82 %) pour le lévonorgestrel et de 38 % (écart : -11 à 101 %) pour l'éthinylestradiol. Dans les deux cas, la différence était statistiquement significative par rapport au placebo.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX

Les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique du tolbutamide, du glipizide et du glibenclamide, hypoglycémiant oraux de la famille des sulfonylurées, ont été évalués au cours de trois études contrôlées contre placebo menées auprès de volontaires en bonne santé. Tous les sujets ont reçu une dose unique de la sulfonylurée, seule d'abord puis après l'administration de 100 mg de fluconazole par jour pendant sept jours. Au cours de ces trois études, 22 des 46 sujets (47,8 %) traités par le fluconazole et 9 des 22 sujets (40,1 %) du groupe placebo ont présenté des symptômes compatibles avec l'hypoglycémie.

Tolbutamide : Chez 13 volontaires en bonne santé de sexe masculin, il y a eu une augmentation significative de l'ASC et de la C_{max} du tolbutamide (dose unique de 500 mg) après l'administration de fluconazole. L'augmentation moyenne de l'ASC du tolbutamide (\pm l'écart type) a été de 26 % \pm 9 % (écart : 12 à 39 %) et celle de sa C_{max} , de 11 % \pm 9 % (écart : 6 à 27 %).

Glipizide : Il y a eu une augmentation significative de l'ASC et de la C_{max} du glipizide (dose unique de 2,5 mg) après l'administration de fluconazole chez 13 volontaires en bonne santé de sexe masculin. L'augmentation moyenne de l'ASC du glipizide (\pm l'écart type) a été de 49 % \pm 13 % (écart : 27 à 73 %) et celle de sa C_{max} , de 19 % \pm 23 % (écart : -11 à 79 %).

Glibenclamide : Il y a eu une augmentation significative de l'ASC et de la C_{max} du glibenclamide (dose unique de 5 mg) après l'administration de fluconazole chez 20 volontaires en bonne santé de sexe masculin. L'augmentation moyenne de l'ASC du glibenclamide (\pm l'écart type) a été de 44 % \pm 29 % (écart : -13 à 115 %) et celle de sa C_{max} , de 19 % \pm 19 % (écart : -23 à 62 %). Cinq sujets qui recevaient le fluconazole depuis sept jours ont dû prendre du glucose par voie orale après la prise de glibenclamide.

La prise concomitante de fluconazole et d'un hypoglycémiant oral peut précipiter une hypoglycémie cliniquement significative; un décès attribuable à une hypoglycémie a été associé à la prise concomitante de fluconazole et de glibenclamide. Le fluconazole réduit le métabolisme du tolbutamide, du glibenclamide et du glipizide et en augmente la concentration plasmatique.

PHÉNYTOÏNE

Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de phénytoïne. L'ASC de la phénytoïne a été déterminée après quatre jours de traitement par la phénytoïne (200 mg par voie orale par jour pendant trois jours, puis une dose de 250 mg par voie intraveineuse) administré ou non avec du fluconazole (200 mg par voie orale par jour pendant 16 jours) chez dix volontaires en bonne santé de sexe masculin. Il y a eu une augmentation significative de l'ASC de la phénytoïne.

L'augmentation moyenne de l'ASC de la phénytoïne (\pm l'écart type) a été de 88 % \pm 68 % (écart : 16 à 247 %). L'importance absolue de cette interaction est inconnue parce que l'élimination de la phénytoïne est intrinsèquement non linéaire.

PREDNISONE

On a signalé qu'une patiente ayant reçu une greffe du foie et traitée par la prednisone a présenté une insuffisance aiguë du cortex surrénalien lorsqu'on a mis fin à un traitement de trois mois par le fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, qui a entraîné une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patientes recevant un traitement à long terme par le fluconazole et la prednisone doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler une insuffisance du cortex surrénalien lorsque le fluconazole est interrompu.

RIFABUTINE

Une interaction entre le fluconazole et la rifabutine produisant une augmentation des concentrations sériques de rifabutine a été signalée. Des cas d'uvéïte ont été signalés chez des personnes qui avaient reçu un traitement concomitant par le fluconazole et la rifabutine.

RIFAMPICINE

L'administration par voie orale d'une dose unique de 200 mg de fluconazole après 15 jours d'un traitement par 600 mg de rifampicine par jour chez huit volontaires en bonne santé de sexe masculin a produit une réduction significative de l'ASC du fluconazole et une augmentation significative de la clairance orale apparente du fluconazole. La réduction moyenne (\pm l'écart type) de l'ASC du fluconazole a été de 23 % \pm 9 % (écart : -13 à -42 %). La clairance orale apparente du fluconazole a augmenté de 32 % \pm 17 % (écart : 16 à 72 %). La demi-vie du fluconazole a été réduite de 33,4 \pm 4,4 heures à 26,8 \pm 3,9 heures.

L'administration concomitante de rifampicine et de fluconazole accroît le métabolisme du fluconazole.

TACROLIMUS

Une interaction entre le fluconazole et le tacrolimus produisant une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été signalée. Des cas de néphrotoxicité ont été signalés chez des personnes qui avaient reçu un traitement concomitant par le fluconazole et le tacrolimus.

THÉOPHYLLINE

Les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline ont été déterminés à partir d'une dose unique d'aminophylline (6 mg/kg) administrée par voie intraveineuse avant et après l'administration par voie orale de 200 mg de fluconazole par jour pendant 14 jours chez 16 volontaires en bonne santé de sexe masculin. Il y a eu des augmentations significatives de l'ASC, de la C_{max} et de la demi-vie de la théophylline et une réduction correspondante de sa clairance. L'augmentation moyenne de l'ASC de la théophylline (\pm l'écart type) a été de 21 % \pm 16 % (écart : -5 à 48 %). La C_{max} a augmenté de 13 % \pm 17 % (écart : -13 à 40 %). La clairance de la théophylline a baissé de 16 % \pm 11 % (écart : -32 à 5 %) et sa demi-vie est passée de 6,6 \pm 1,7 heures à 7,9 \pm 1,5 heures.

TOLVAPTAN

L'exposition au tolvaptan, un substrat du CYP3A4, est significativement plus importante (200 % pour l'ASC; 80 % pour la C_{max}), lorsqu'il est administré avec le fluconazole, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4; cette association pourrait accroître de manière significative le risque d'effets indésirables, surtout de diurèse importante, de déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë.

Lors de l'administration concomitante, il faut réduire la dose du tolvaptan et bien surveiller la patiente.

ZIDOVUDINE

Les concentrations plasmatiques de zidovudine ont été déterminées à deux reprises (soit avant et après l'administration de 200 mg de fluconazole par jour pendant 15 jours) chez 13 volontaires atteints du sida ou du complexe associé au sida qui recevaient une dose stable de zidovudine depuis au moins deux semaines. Il y a eu une augmentation significative de l'ASC de la zidovudine après l'administration de fluconazole. L'augmentation moyenne (\pm l'écart type) de l'ASC a été de 20 % \pm 32 % (écart : -27 à 104 %). Il y a eu une baisse significative du rapport entre la concentration du métabolite, la GZDV, et celle du médicament mère, celui-ci étant passé de $7,6 \pm 3,6$ à $5,7 \pm 2,2$.

Les médicaments ci-dessous sont ceux qui n'ont pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec le fluconazole.

ANTIACIDES

L'administration de Maalox[®] (20 mL) chez 14 volontaires en bonne santé de sexe masculin immédiatement avant la prise d'une dose unique de 100 mg de fluconazole a été sans effet sur l'absorption et l'élimination du fluconazole.

On n'a pas mené d'études sur les interactions avec d'autres médicaments, mais de telles interactions peuvent survenir.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas déterminé s'il y avait des interactions entre le fluconazole et les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé s'il y avait des interactions entre le fluconazole et les produits à base d'herbes médicinales.

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

L'administration concomitante de clotrimazole par voie vaginale et de tacrolimus/ sirolimus (immunosuppresseurs) par voie orale peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus/sirolimus. Il faut donc suivre les patientes de près afin de déceler les symptômes d'une surdose de tacrolimus/sirolimus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

La posologie recommandée de Fluconazole 150 pour le traitement de la candidose vaginale est d'une dose unique de 150 mg par voie orale.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Il n'est pas nécessaire de modifier ce traitement à prise unique de la candidose vaginale en présence d'une altération de la fonction rénale.

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

N'utiliser la crème qu'avec la capsule Fluconazole 150. La crème doit être appliquée sur la région irritée une ou deux fois par jour, au besoin, pendant au maximum sept jours consécutifs.

La candidose vaginale peut être accompagnée d'une irritation de la région vaginale. On recommande donc d'appliquer Clotrimazole External Cream de la région vaginale irritée jusqu'à la région anale deux fois par jour. L'application de Clotrimazole External Cream sur le gland du pénis peut prévenir la réinfection par le partenaire.

SURDOSAGE

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Symptômes : Des cas de surdosage par le fluconazole ont été signalés. Dans un des cas, un patient de 42 ans porteur du virus de l'immunodéficience humaine qui aurait pris 8200 mg de fluconazole a souffert d'hallucinations et eu un comportement paranoïde. Le patient a été hospitalisé et son état s'est normalisé en 48 heures.

Traitement : En cas de surdosage, un traitement des symptômes (avec des mesures d'appoint et un lavage d'estomac au besoin) peut suffire. Le fluconazole est dans une grande mesure éliminé dans l'urine. Une séance d'hémodialyse de trois heures réduit les concentrations plasmatiques d'environ 50 %.

Des souris et des rats recevant de très fortes doses de fluconazole par voie orale ou intraveineuse ont présenté divers signes d'agonie aspécifiques, tels que réduction de l'activité, ataxie, respiration superficielle, ptose, larmoiement, salivation, incontinence urinaire et cyanose. La mort était parfois précédée de convulsions cloniques.

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Avec Clotrimazole External Cream, un surdosage aigu est peu probable et on ne s'attendrait pas à ce qu'il menace le pronostic vital.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Mécanisme d'action

Le fluconazole est un inhibiteur très sélectif de la C-14- α -déméthylation des stérols du cytochrome P₄₅₀ fongique. La déméthylation dans les cellules de mammifères est beaucoup moins

sensible à l'inhibition par le fluconazole. La perte subséquente des stérols normaux est en corrélation avec l'accumulation des stérols 14- α -méthylés dans les champignons et pourrait être responsable de l'activité fongistatique du fluconazole.

Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14- α du lanostérol médiée par le cytochrome P450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14- α est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P450 chez les mammifères.

Le fluconazole a une affinité hautement sélective pour les enzymes fongiques dépendantes du cytochrome P450. Le fluconazole, administré à raison de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole administré à raison de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par la corticotropine (ACTH) chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de 50 mg de fluconazole n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la CMI (concentration minimale inhibitrice) et l'efficacité contre des mycoses expérimentales dues au genre *Candida*. Dans les études chez l'humain, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches pour lesquelles les CMI du fluconazole sont plus élevées.

Pharmacodynamique

On a évalué les effets du fluconazole sur le métabolisme des glucides, des lipides et des hormones surrénaliennes et sexuelles. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de doses de fluconazole allant de 200 à 400 mg une fois par jour pendant jusqu'à 14 jours a été associée à des effets légers et variables sur les concentrations de testostérone et de corticostéroïdes endogènes, ainsi que sur la réponse du cortisol stimulée par l'ACTH. De plus, le fluconazole ne semble pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'humain.

Pharmacocinétique

Le fluconazole est un antifongique polaire bis-triazolé. Des études ont montré que c'est un inhibiteur spécifique des réactions médiées par le cytochrome P₄₅₀ fongique, dont celles intervenant dans la biosynthèse des stéroïdes et le métabolisme des médicaments, plutôt que de celles médiées par le cytochrome P₄₅₀ mammalien. Beaucoup des avantages cliniques du

fluconazole découlent de ses propriétés pharmacocinétiques uniques.

Absorption : Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont semblables qu'il soit administré par voie orale ou par voie intraveineuse, et ne semblent pas être modifiées par le pH gastrique. Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité du fluconazole administré par voie orale a été de plus de 90 % par rapport au fluconazole administré par voie intraveineuse. La quasi-totalité du médicament administré passe dans la grande circulation; rien ne donne donc à penser que le médicament subisse un métabolisme de premier passage. De plus, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quand on passe de la voie orale à la voie intraveineuse, ou vice versa.

Chez des volontaires en bonne santé à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) ont été atteintes rapidement, soit en général entre une et deux heures après l'administration, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale ayant été d'environ 30 heures (écart : 20 à 50 heures) après l'administration par voie orale. C'est en raison de sa longue demi-vie d'élimination plasmatique que le fluconazole peut être administré une fois par jour pour le traitement des infections fongiques.

Chez des volontaires en bonne santé à jeun, l'administration par voie orale d'une seule dose de 150 mg de fluconazole a produit une C_{max} moyenne de 2,70 mcg/mL (écart : 1,91 à 3,70 mcg/mL).

Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité par voie orale, d'après la C_{max} et l'ASC, produite par l'administration d'une seule capsule à 50 mg, n'a pas été modifiée par les aliments, mais le t_{max} a doublé.

Une étude pharmacocinétique menée auprès de 10 femmes qui allaitaient et qui ont arrêté temporairement ou en permanence d'allaiter leur nourrisson, a évalué les concentrations de fluconazole dans le plasma et le lait maternel dans les 48 heures suivant l'administration d'une seule dose de 150 mg de Diflucan. Le fluconazole a été détecté dans le lait maternel à des concentrations moyennes d'environ 98 % de celles retrouvées dans le plasma maternel. La concentration moyenne maximale dans le lait maternel était de 2,61 mg/L 5,2 heures après la dose.

Distribution : Le volume de distribution apparent du fluconazole est environ identique au volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11 à 12 %) et constante pour la gamme des concentrations évaluées (0,1 à 10 mg/L). Ce taux de liaison aux protéines n'a pas de conséquence clinique.

Une dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale à 27 patientes a diffusé dans le tissu vaginal et produit des rapports concentration plasmatique:concentration tissulaire allant de 0,94 à 1,14 au cours des 48 heures suivantes.

Une dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale à 14 patientes a diffusé dans les sécrétions vaginales et produit des rapports entre la concentration dans ces concentrations et la concentration allant de 0,36 à 0,71 au cours des 72 heures suivantes.

Métabolisme et élimination : Le fluconazole est principalement éliminé par voie rénale, environ 80 % de la dose administrée étant retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. Après

l'administration de fluconazole radiomarqué, plus de 90 % de la radioactivité est éliminée dans l'urine. Environ 11 % de la radioactivité dans l'urine est attribuable aux métabolites et 2 % de la radioactivité totale est éliminée dans les fèces.

Les paramètres pharmacocinétiques du fluconazole semblent être indépendants de l'âge du sujet, mais sont beaucoup modifiés par la réduction de la fonction rénale. Il y a une relation inverse entre la demi-vie d'élimination et la clairance de la créatinine. Il n'est pas nécessaire de modifier le traitement à dose unique de la candidose vaginale en raison d'une altération de la fonction rénale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - **Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream**

Mécanisme d'action

Le clotrimazole agit principalement en altérant la barrière perméable de la membrane cellulaire des champignons. Il inhibe la biosynthèse de l'ergostérol, élément constitutif essentiel de la membrane cellulaire des champignons. Quand la synthèse de l'ergostérol est inhibée, en tout ou en partie, la cellule n'est plus en mesure de se construire une membrane cellulaire normale, ce qui entraîne la mort du champignon.

L'exposition de *Candida albicans* au clotrimazole provoque la fuite de composés phosphorés intracellulaires dans le milieu ambiant, en même temps qu'une dégradation des acides nucléiques cellulaires et qu'une libération de potassium. Ces réactions intenses se produisent peu de temps après que ce microorganisme soit entré en contact avec le médicament, et se traduisent par une inhibition de la prolifération fongique qui est fonction de la durée d'exposition au médicament et de la concentration de ce dernier.

Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques ont montré que seulement une petite quantité de clotrimazole (3 à 10 %) était absorbée après l'administration vaginale. Comme le métabolisme hépatique transforme rapidement le clotrimazole absorbé en métabolites pharmacologiquement actifs, les concentrations plasmatiques maximales de clotrimazole produites par l'administration vaginale d'une dose de 500 mg ont été de moins de 10 ng/mL, ce qui donne à penser que l'administration intravaginale de clotrimazole est peu susceptible d'entraîner des effets généraux ou des effets secondaires mesurables.

Duhm et ses collègues ont évalué le comportement pharmacocinétique du clotrimazole topique chez des sujets humains. Ils se sont penchés sur la pénétration dans une peau intacte et une peau très enflammée d'une crème et d'une solution à 1 % de clotrimazole radioactif. Six heures après l'application, les concentrations de clotrimazole dans les diverses couches de la peau s'élevaient à 100 mcg/cm³ dans la couche cornée, allaient de 0,5 à 1,0 mcg/cm³ dans la couche réticulaire du derme et étaient de moins de 0,1 mcg/cm³ dans l'hypoderme. Il n'y a pas eu de radioactivité mesurable (0,001 mcg/mL) dans le sérum dans les 48 heures qui ont suivi l'application de 0,5 mL de la solution ou de 0,8 g de la crème.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Fluconazole 150 doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Clotrimazole External Cream doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CLOTRIMAZOLE-FLUCONAZOLE COMBI est présenté dans une boîte qui contient Fluconazole 150 et Clotrimazole External Cream.

EXTRA STRENGTH CLOTRIMAZOLE EXTRA fort-FLUCONAZOLE COMBI est présenté dans une boîte qui contient Fluconazole 150 et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream.

La capsule Fluconazole 150 est blanche, en gélatine dure opaque, et porte l'inscription TARO 150. Elle est présentée dans une plaquette alvéolée à dose unique de 1 capsule.

Clotrimazole External Cream est présenté en crème externe dans un tube de 15 g et sa teneur est de 1 %.

Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream est présenté en crème externe dans un tube de 15 g et sa teneur est de 2 %.

Composition :

Fluconazole 150 : La capsule contient 150 mg de fluconazole et les ingrédients inactifs suivants : silice sublimée, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, acide stéarique et talc. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et du dioxyde de titane.

Clotrimazole External Cream : Un gramme contient 10 mg de clotrimazole et les ingrédients inactifs suivants : cire à base d'ester cétylique, alcool cétylstéarylique, 2-octyldodécanol, polysorbate 60, eau purifiée, monostéarate de sorbitan et alcool benzylique à 1 % comme agent de conservation.

Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream : Un gramme contient 20 mg de clotrimazole et les ingrédients inactifs suivants : cire à base d'ester cétylique, alcool cétylstéarylique, 2-octyldodécanol, polysorbate 60, eau purifiée, monostéarate de sorbitan et alcool benzylique à 1 % comme agent de conservation.

Intervalle de fusion :

136 à 140 °C

pKa :

$1,68 \pm 0,07$ à 24 °C

pH :

pH	Solubilité (mg/mL)
1,2	12,3
6,0	2,5
8,0	4,8

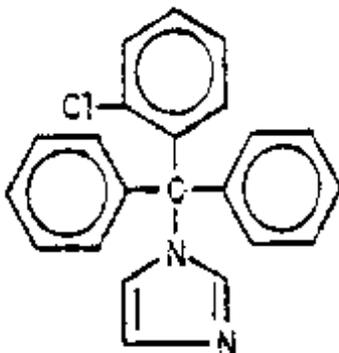
Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : clotrimazole

Nom chimique : 1-(o-chloro- α,α -diphénylbenzyl) imidazole

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{17}ClN_2$

Poids moléculaire : 344,84 g/mol

Description : Le clotrimazole est une substance cristalline faiblement alcaline blanche ou jaune pâle dont le point de fusion est de 145 C, qui est soluble dans l'acétone, le chloroforme et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'eau. Il forme des sels stables avec les acides tant inorganiques qu'organiques. Il n'est pas photosensible, mais est légèrement hygroscopique et peut être hydrolysé dans un milieu acide.

ESSAIS CLINIQUES

Les études suivantes ont été menées pour évaluer l'administration d'une dose unique de 150 mg de fluconazole pour le traitement curatif de la candidose vaginale. Au total, 13 études sont présentées ci-dessous.

Données démographiques et plan des essais

Référence	Plan	Médicament et dose	Sujets	Âge	N ^{bre} de femmes
Adetoro, 1990	RA, O, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	15 à 39 ans	23
Andersen et coll., 1989	RA, C, MC	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	32,1 ans	188
Mendling et coll., 2004	RA, SI, P	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	I	154
Mikamo et coll., 1995	O, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	18 à 54 ans	50
Mikamo et coll., 1998	O, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	17 à 55 ans	50
Groupe de l'étude multicentrique, 1988	O	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	17 à 67 ans	180
O-Prasertsawat et Bourlert, 1995	RA, SI	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	26 à 43 ans	53
Phillips et coll., 1990	O, MC	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	17 à 65 ans	1017
Sobel et coll., 1995	RA, SI, MC, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	18 à 63 ans	218
Timonen, 1992	RA, O, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	18 à 54 ans	54
van Heusden et coll., 1990	RA, DI, DP, P	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	18 à 60 ans	43
van Heusden et coll., 1994	RA, MC, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	18 à 65 ans	243
Wooley et Higgins, 1995	RA, C	Fluconazole, DU de 150 mg par VO	Femmes souffrant d'une CV	27,3 ans	72

RA : répartition aléatoire; O : ouvert; C : comparatif; MC : multicentrique; SI : simple insu; P : en groupes parallèles; DI : double insu; DP : double placebo; VO : voie orale; DU : dose unique; CV : candidose vaginale; I : inconnu

Résultats des essais

Référence	Principaux critères d'évaluation	Valeur pour 150 mg de fluconazole
Adetoro, 1990	GC et GM après 8 jours GC et GM après 32 jours	87 % 87 %
Andersen et coll., 1989	GC après 5 à 16 jours GC après 27 à 62 jours GM après 5 à 16 jours GM après 27 à 62 jours	99 % 93 % 85 % 72 %
Mendling et coll., 2004	GM après 14 jours GM et GC après 14 jours	76,0 % 59,1 %
Mikamo et coll., 1995	GC après 5 à 15 jours GC après 30 à 60 jours GM après 5 à 15 jours GM après 30 à 60 jours	80 % 76 % 76 % 70 %
Mikamo et coll., 1998	GC après 5 à 15 jours GC après 30 à 60 jours GM après 5 à 15 jours GM après 30 à 60 jours	80 % 76 % 76 % 70 %
Groupe de l'étude multicentrique, 1988	GC après 5 à 16 jours GC après 27 à 62 jours GM après 5 à 16 jours GM après 27 à 62 jours	97 % 88 % 94 % 73 %
O-Prasertsawat et Bourlert 1995	GC après 7 jours GC après 28 jours GM après 7 jours GM après 28 jours	88,7 % 69,8 % 79,2 % 60,4 %
Phillips et coll., 1990	GC	94,7 %
Sobel et coll., 1995	GC après 14 jours GC après 35 jours GM après 14 jours GM après 35 jours	94 % 75 % 77 % 65 %
Timonen, 1992	GC après 7 jours GM après 7 jours GM après 30 jours	100 % 83,3 % 72,2 %
van Heusden et coll., 1990	GC après 6 à 10 jours GC après 22 à 44 jours GM après 6 à 10 jours GM après 22 à 44 jours	81 % 86 % 98 % 74 %
van Heusden et coll., 1994	GM après 7 jours GM après 28 jours	82 % 75 %
Wooley et Higgins 1995	GC après 7 à 10 jours GM après 7 à 10 jours	62 % 83 %

GC : guérison clinique; GM : guérison mycologique

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité normalisée, à répartition aléatoire et croisée à double permutation, portant sur une dose unique a été menée chez vingt (20) hommes adultes volontaires et en bonne santé pour évaluer la biodisponibilité relative d'une dose unique par voie orale (1 x 150 mg) de FLUCONAZOLE 150 (Taro Pharmaceuticals Inc.) et de Diflucan[®] 150 en capsule fabriqué par Pfizer Canada Inc.

Le tableau ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques des 17 sujets qui ont terminé l'étude :

Fluconazole (1 x 150 mg) À partir des données mesurées Aucune correction pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Fluconazole 150 (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Diflucan 150 [®] † (Pfizer Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _{0-72h} (mcg·h/mL)	87,2 89,9 (20,4)	89,6 92,3 (20,8)	97,3	94,1 - 101
ASC _I (mcg·h/mL)	141,9 147,3 (21,5)	140,8 144,8 (21,8)	100,8	90,6 - 112
C _{max} (mcg/mL)	2,26 2,29 (19,1)	2,76 2,76 (15,4)	81,8	75,5 – 88,8
T _{max} (h)*	5,33 (60,4)	1,67 (45,1)		
t _{1/2} (h)*	44,6 (27,4)	42,1 (21,8)		

* Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

† Diflucan 150[®] est fabriqué par Pfizer Canada Inc. et a été acheté au Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Les propriétés pharmacologiques générales du fluconazole ont été étudiées au cours de divers tests *in vitro* et *in vivo*. Le composé a été bien toléré chez le rat après l'administration de doses uniques de 2,5 et 5,0 mg/kg tant par voie orale que par voie intraveineuse. Le comportement des animaux n'a pas beaucoup changé et rien n'a donné à penser qu'il y avait des effets sur diverses fonctions physiologiques, sauf que les animaux ont semblé être légèrement moins actifs après avoir reçu 5 mg/kg par voie i.v. et ont moins mangé au cours de la journée suivant l'administration de 5 mg/kg par voie orale ou intraveineuse.

Chez la souris, le test de la tige tournante, qui a pour but de déceler l'effet sédatif et/ou myorelaxant, a révélé que l'administration de 5 mg/kg de fluconazole par voie orale était sans effet une heure plus tard et produisait une légère réduction de la performance après trois heures. Chez la souris, le fluconazole n'a pas modifié la durée du sommeil provoqué par l'alcool mais a significativement allongé la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital. À des concentrations de jusqu'à 100 mcM, le fluconazole n'a pas directement stimulé le muscle intestinal ni exercé d'activité antimuscarinique ou antihistaminique dans l'iléon isolé de cobaye.

Le fluconazole administré par voie intraveineuse à des doses de jusqu'à 5 mg/kg a été bien toléré chez des chats anesthésiés. Il a produit des modifications cardiovasculaires modérées qui ont disparu dans les dix minutes suivant l'administration. Chez le chat, le fluconazole n'a pas eu d'effet sympathomimétique et n'a ni stimulé ni inhibé les ganglions. Il y a eu de légères altérations des effets cardiovasculaires de la noradrénaline, de l'isoprénaline, de l'histamine et de l'acétylcholine, mais elles n'étaient pas assez marquées ni constantes pour témoigner d'un effet direct du fluconazole sur les récepteurs de ces médicaments. De plus, le fluconazole n'a pas eu d'effet anti-sérotonine. La fonction somatique est essentiellement demeurée normale et la respiration n'a pas changé.

Administré par voie orale à raison de 5 mg/kg, le fluconazole n'a pas significativement modifié l'acidité gastrique à jeun ni les composantes de la motricité de la fonction gastro-intestinale chez le rat. Le médicament n'a pas eu d'effet important sur la fonction rénale, selon l'évaluation de l'élimination de liquide et d'électrolytes chez des rates en surcharge saline.

MICROBIOLOGIE

Le fluconazole est un antifongique polaire bis-triazolé qui exerce une activité fongistatique *in vitro* sur divers champignons et levures; il exerce aussi une activité fongistatique *in vivo* sur une vaste gamme d'infections fongiques générales et superficielles.

La plupart des champignons semblent plus sensibles au fluconazole, comme aux autres antifongiques azolés, *in vivo* qu'*in vitro*. Administré par voie orale ou intraveineuse, le fluconazole a été actif dans divers modèles animaux d'infection fongique. On a démontré son activité sur des mycoses opportunistes, telles que les infections par les espèces du genre *Candida*, dont la candidose générale, y compris chez les animaux immunodéprimés, les infections à *Cryptococcus neoformans*, dont les infections intracrâniennes, les infections par les espèces du genre *Aspergillus*, dont les infections générales chez les animaux immunodéprimés, ainsi que les infections par les espèces des genres *Microsporum* et *Trichophyton*. On a aussi démontré que le fluconazole était actif dans des modèles animaux de mycose endémique, dont les infections à *Blastomyces dermatitidis*, les infections à *Coccidioides immitis*, dont les infections intracrâniennes, et les infections à *Histoplasma capsulatum* chez les animaux normaux et immunodéprimés.

Études *in vitro*

La pertinence clinique des résultats obtenus *in vitro* avec les composés azolés est inconnue, car il peut y avoir de grandes variations de la CMI (concentration minimale inhibitrice) selon les méthodes et le milieu utilisé. Toutefois, dans un milieu donné, la moyenne géométrique de la CMI du fluconazole pour la plupart des espèces du genre *Candida* est d'entre 0,5 et 1,5 mcg/mL. Le

fluconazole semble être moins actif contre les dermatophytes et d'autres champignons filamenteux,

bien qu'il ait exercé une bonne activité *in vivo* sur ces microorganismes dans des modèles animaux (voir tableau ci-dessous).

CMI moyenne* (mcg/mL) et gamme des CMI du fluconazole pour divers champignons pathogènes dans un milieu donné**

Souches	Nombre d'isolats	CMI de fluconazole	Gamme des CMI
<i>Candida albicans</i>	159	0,39	0,1 à 1,56
<i>Candida glabrata</i>	3	1,9	1,56 à 3,12
<i>Candida guilliermondii</i>	3	0,62	0,39 à 0,78
<i>Candida krusei</i>	10	> 25	> 25
<i>Candida parapsilosis</i>	19	1,0	0,39 à 3,1
<i>Candida pseudotropicalis</i>	6	0,19	0,04 à 0,39
<i>Candida tropicalis</i>	16	1,42	0,19 à 3,12
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	1,25	0,39 à 6,25
<i>Rhodotorula glutinis</i>	1	25	-
<i>Microsporium canis</i>	4	9,4	6,25 à 12,5
<i>Microsporium gypseum</i>	1	50	-
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	21	> 100	25 - > 100
<i>Trichophyton rubrum</i>	29	39	12,5 à 100
<i>Trichophyton soudanense</i>	2	100	100 à > 100
<i>Trichophyton tonsurans</i>	4	42	12,5 à 100
<i>Trichophyton verrucosum</i>	3	37,5	12,5 à 50
<i>Aspergillus flavus</i>	3	> 100	> 100
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7	> 100	> 100
<i>Aspergillus niger</i>	5	> 100	> 100
<i>Aspergillus terreus</i>	4	> 100	> 100

* Au moins trois microorganismes utilisés pour le calcul de la moyenne géométrique.

** Description du milieu de culture tissulaire : milieu de culture minimum de Eagle avec sels de Earle, *Yeast Carbon Base* et tampon phosphate, ayant un pH de 7,5 et contenant ou non de la gélose.

Études *in vivo*

La candidose vaginale chez des souris et des rates prédisposées

Une infection vaginale à *C. albicans* provoquée chez des souris et des rates ovariectomisées qui y avaient été prédisposées par l'administration de benzoate d'estradiol a été traitée par voie orale par une dose unique de fluconazole administrée immédiatement après l'infection (prophylaxie) ou par une dose administrée une fois par jour pendant trois jours à compter de 72 heures après l'infection (traitement). L'efficacité a été mesurée par le pourcentage de guérison par rapport aux animaux témoins non traités. Dans les deux modèles, le fluconazole (DC₅₀ de 2,7 et 4,4 mg/kg, respectivement, chez les souris et de 2,9 et 2,1 mg/kg, respectivement, chez les rates) a été au moins cinq à dix fois plus efficace que le kétoconazole (CD₅₀ de 32 et > 50 mg/kg, respectivement, chez les souris et de 32 et 12,5 mg/kg, respectivement, chez les rates) contre l'infection locale.

Apparition d'une résistance et d'une résistance croisée au fluconazole

L'apparition d'une résistance des champignons au fluconazole et les effets de l'administration prolongée de fluconazole sur la flore normale n'ont pas été systématiquement étudiés.

Le fluconazole a exercé une importante activité fongistatique sur une souche de *Candida albicans* résistante au kétoconazole chez des lapins neutropéniques, mais il a fallu des doses de l'ordre de 80 mg/kg. Cependant, au cours d'une autre étude, une souche de *Candida albicans* isolée chez une personne présentant une candidose mucocutanée chronique chez qui il y avait eu une récurrence pendant le traitement par le kétoconazole a été résistante à tous les antifongiques azolés non seulement *in vitro*, mais aussi dans des modèles animaux *in vivo*.

Quand un microorganisme est très résistant aux antifongiques azolés, il semble aussi résister *in vivo* à tous les autres antifongiques imidazolés et triazolés.

La portée clinique de ces données n'a pas encore été précisément définie.

Mécanismes de résistance

Chez les espèces de *Candida* généralement sensibles, le mécanisme de résistance le plus souvent rencontré implique les enzymes cibles des dérivés azolés, qui sont responsables de la biosynthèse de l'ergostérol. Les mutations ponctuelles du gène (ERG11) qui code pour l'enzyme cible provoquent une altération de la cible, qui a de ce fait une affinité moins grande pour les dérivés azolés. La surexpression d'ERG11 entraîne la production de concentrations élevées de l'enzyme cible; il faut donc une plus grande concentration intracellulaire du médicament pour inhiber la totalité de l'enzyme dans la cellule.

Le deuxième mécanisme de résistance important est la diminution de la concentration du fluconazole par un phénomène d'efflux actif résultant de la surexpression de deux types de transporteurs multi-drogues: ceux de la superfamille MFS (pour Major Facilitator Superfamily, codés par les gènes MDR) et ceux de la superfamille ABC (pour ATP-binding Cassette Superfamily, codés par les gènes CDR). La régulation positive de l'expression des gènes MDR est à l'origine de la résistance au fluconazole, tandis que celle des gènes CDR pourrait être responsable de la résistance à plusieurs dérivés azolés.

La résistance de *Candida glabrata* est généralement due entre autres à une régulation positive de l'expression des gènes CDR, d'où la résistance à plusieurs dérivés azolés. Devant un isolat pour lequel la CIM se situe entre 16 et 32 mg/L, il est recommandé d'utiliser la dose de fluconazole la plus forte.

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Le clotrimazole est un antifongique à large spectre d'action. En général, l'activité *in vitro* du clotrimazole correspond à celle du tolnaftate, de la griséofulvine et de la pyrrolnitrine sur les dermatophytes (espèces des genres *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*) et à celle des polyènes, de l'amphotéricine B et de la nystatine sur les champignons qui se reproduisent par bourgeonnement (espèces des genres *Candida* et *Histoplasma*).

In vitro, le clotrimazole a un effet fongistatique sur la plupart des isolats de champignons pathogènes à des concentrations de 0,02 à 10 mcg/mL. Le médicament est fongicide pour de

nombreux isolats d'espèces des genres *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* et *Candida* à des concentrations de 0,1 à 2 mcg/mL.

Aucune résistance acquise en une ou plusieurs étapes au clotrimazole n'est apparue pendant des passages successifs de *C. albicans*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger* et *A. nidulans*. Seuls quelques isolats ont été désignés comme ayant une résistance primaire au clotrimazole : un seul isolat de *C. guilliermondii*, six isolats de *C. neoformans*, trois isolats de *Paracoccidioides brasiliensis* et deux isolats de *Blakeslea trispora*.

L'application topique de clotrimazole a été efficace pour le traitement des infections cutanées provoquées chez le cobaye avec *T. mentagrophytes* et *T. quinckeanum*.

TOXICOLOGIE

Fluconazole 150 (capsule de fluconazole à 150 mg)

Toxicité aiguë

La toxicité du fluconazole a été très faible quand une dose unique avait été administrée par voie orale à des souris et des rats des deux sexes; aucun animal des deux espèces ayant reçu des doses de moins de 1000 mg/kg n'est mort. Les premiers signes cliniques observés ont été une incoordination et une réduction de l'activité et de la respiration aux doses de plus de 500 mg/kg chez la souris. Chez le rat, seule une réduction de l'activité a été observée à la dose de 500 mg/kg, mais, aux doses supérieures, il y a eu des signes comme ataxie, prostration, exophtalmie, ptose, larmoiement, salivation, incontinence urinaire, perte du réflexe de redressement et cyanose. Certains des signes sont apparus dix minutes après l'administration et la plupart s'étaient atténués après deux jours. Si un animal mourait après avoir reçu une dose de plus de 1000 mg/kg, c'était en général moins de cinq heures plus tard, mais parfois jusqu'à trois jours plus tard. La mort était parfois précédée de convulsions cloniques. La toxicité du fluconazole a aussi été très faible quand une dose unique avait été administrée par voie intraveineuse. Il n'y a pas eu de morts chez les souris mâles et femelles qui avaient reçu 200 mg/kg, les rats qui avaient reçu 165 mg/kg ni les chiens qui avaient reçu 100 mg/kg. Des signes cliniques, dont ataxie, exophtalmie et réduction de l'activité et de la respiration, ont été présents pendant au maximum cinq à sept heures. Chez les chiens ayant reçu une dose unique de 100 mg/kg par voie intraveineuse, les signes cliniques n'ont été que passagers (ataxie, réduction des mouvements spontanés et réduction de la respiration).

Toxicité subaiguë/chronique

Des études sur la toxicité subaiguë et chronique ont été menées sur l'administration de fluconazole par les voies orale et intraveineuse à des souris, des rats et des chiens pendant un, trois, six et douze mois. Les doses administrées pendant les études de toxicité d'un mois (2,5 à 30 mg/kg) chez les souris et les chiens ont mis en évidence une toxicité pour les organes cibles mais ont été sans effet sur la survie. Les mêmes doses ont été administrées pour les études de six mois, mais ont été légèrement réduites pour l'étude de douze mois.

Dans les trois espèces, on a constaté que le foie était la principale cible des effets toxiques du fluconazole, comme en ont témoigné l'augmentation des taux de transaminases sériques, l'augmentation du poids relatif du foie, la vacuolisation hépatique et les dépôts graisseux dans le foie au cours des études de trois et six mois. Ces effets ont été observés plus souvent chez les mâles que chez les femelles. Les études de douze mois chez les rats et les chiens ont confirmé les

résultats des études de six mois. Les modifications hépatiques n'ont été graves dans aucune des trois espèces. De plus, chez les souris qui avaient reçu le médicament pendant six mois et les rats qui l'avaient reçu pendant douze mois, les modifications avaient totalement disparues trois mois après le retrait du médicament. Dans les trois espèces, les fortes doses de fluconazole ont augmenté les concentrations de cytochrome P₄₅₀ et causé une prolifération du réticulum endoplasmique lisse. L'augmentation du poids du foie a semblé être due en partie à l'induction enzymatique et à l'hypertrophie d'adaptation.

Des études de deux semaines et six mois sur l'administration parentérale ont aussi été menées chez des souris, des rats et des chiens. Chez les souris et les rats, il y a eu de légères modifications hépatiques, comme au cours des études sur l'administration par voie orale. Chez les rats, toutes les modifications ont disparu dans les deux mois suivant le retrait du médicament.

Cardiotoxicité

L'administration de fluconazole (30 mg/kg pendant 14 jours; concentrations plasmatiques moyennes de 39,9 à 71,9 mcg/mL) à des chiens ayant porté pendant un certain temps un appareil pour la mesure des paramètres cardiovasculaires a été sans effet sur la contractilité cardiaque. Toutefois, une augmentation de la tension artérielle, des pressions systolique et télédiastolique ventriculaires gauches ainsi que de l'espace QTc de l'ECG a été observée chez les animaux recevant le fluconazole par rapport à ceux recevant le véhicule seulement. Ces effets ont été proportionnels aux concentrations plasmatiques du médicament.

Pouvoir carcinogène

Une étude a été menée sur l'administration de doses de 2,5, 5,0 et 10,0 mg/kg à des souris pendant 24 mois. La plus forte dose a été déterminée en fonction des modifications hépatiques observées au cours de l'étude de six mois. On a observé de légers dépôts graisseux dans le foie avec toutes les doses. Quelques cas d'hypertrophie centrolobulaire ont aussi été observés chez les mâles qui avaient reçu des doses de 5 et 10 mg/kg. Les seules tumeurs observées ont été celles survenues spontanément dans la souche de souris utilisée et leur incidence a été sans lien avec le traitement.

Une étude de 24 mois a aussi été menée sur l'administration de doses de 2,5, 5,0 et 10 mg/kg chez des rats. L'organe cible a une fois de plus été le foie, des dépôts graisseux centrolobulaires ayant été observés chez les mâles à toutes les doses. L'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles a augmenté légèrement mais de façon statistiquement significative avec les doses de fluconazole. Il n'y a eu de carcinomes hépatocellulaires dans aucun des groupes. L'incidence des adénomes hépatocellulaires a aussi été plus élevée que chez les témoins historiques du laboratoire. Il y a aussi eu une réduction statistiquement significative de l'incidence des fibroadénomes des glandes mammaires chez les femelles et des phéochromocytomes bénins de la médullosurrénale chez les mâles.

On sait que de fortes doses de fluconazole administrées à des rongeurs altèrent l'équilibre biochimique des hormones mâles et femelles. Des études de longue durée chez des rats ont montré que le fluconazole réduisait les taux de plusieurs stéroïdes, y compris la production ovarienne de 17- β -estradiol chez les rates, augmentait le poids placentaire, réduisait le poids utérin et augmentait le poids des testicules. Le changement du tableau tumoral au cours de cette étude sur l'administration à long terme de fluconazole chez des rats est une conséquence attendue d'un tel déséquilibre hormonal.

Pouvoir mutagène

Un test de Ames a été effectué avec quatre souches de *Salmonella* avec et sans activation métabolique. On a évalué les mutations ponctuelles dans le lymphome de souris L5178Y avec et sans activation métabolique. On a aussi examiné l'urine de souris recevant le fluconazole par voie orale pour y déceler les agents mutagènes. Des études cytogéniques *in vivo* ont été effectuées sur la moelle osseuse de souris qui avaient reçu une dose unique de jusqu'à 600 mg/kg et, pendant cinq jours, des doses de 80 mg/kg. Pour les études *in vitro*, on a utilisé des lymphocytes humains et des concentrations de fluconazole de jusqu'à 1000 mcg/mL. Aucune des études n'a montré que le fluconazole avait un quelconque pouvoir mutagène.

Reproduction et tératologie

Fécondité générale (segments I et III) chez le rat

Des rats ont été traités pendant 80 jours avant et durant l'accouplement et des rates ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant la gestation et la lactation. Les animaux des deux sexes ont reçu par voie orale des doses de fluconazole de 5, 10 ou 20 mg/kg. Le traitement n'a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles, ni sur la fertilité et le travail des femelles, et n'a pas altéré le développement, le comportement ni la fécondité de la progéniture. Les fœtus des rates sacrifiées le 20^e jour suivant l'insémination présentaient un retard du développement (augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires à toutes les doses et hydro-uretères à la dose de 20 mg/kg). Chez les rates qui ont mis bas, la durée de la gestation avait tendance à être plus longue dans le groupe ayant reçu la plus forte dose, mais est demeurée à l'intérieur des valeurs observées chez les témoins historiques du laboratoire. Il n'y a pas eu d'effets sur le développement, le comportement ni la fécondité de la progéniture.

Études de tératologie (segment II) chez le rat

Les résultats des études de tératologie menées dans quatre laboratoires ont été étonnamment semblables.

Au cours d'une des études, des rates ont reçu par voie orale des doses de fluconazole de 5, 10 ou 20 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. À ces doses, aucun signe de toxicité pour la mère, d'embryotoxicité ni de pouvoir tératogène n'a été observé.

Au cours d'une deuxième étude, des rates ont reçu par voie orale des doses de 5, 25 ou 125 mg/kg du 7^e au 17^e jour de la gestation. Les doses de 25 et de 125 mg/kg ont causé une augmentation du poids placentaire et trois cas d'adactylie (malformation rare dans cette souche) ont été associés à la plus forte dose. Il y a aussi eu une augmentation de l'incidence des variantes anatomiques chez les fœtus : dilatation du bassin du rein et courbure de l'uretère à la plus forte dose et augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires à la plus faible dose et à la plus forte dose.

Au cours d'une troisième étude, des rates ont reçu par voie orale des doses de 25, 50, 100 ou 250 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le poids placentaire a augmenté aux doses de 50 mg/kg et plus. Aux doses de 100 et 250 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire et diverses anomalies fœtales, telles que réduction ou retard de l'ossification des sternèbres, déficiences posturales (p. ex. côtes ondulées) et ossification crânienne anormale. Toutes les doses ont augmenté l'incidence des côtes surnuméraires.

Au cours d'une autre étude, des doses de fluconazole de 80, 160 et 320 mg/kg ont été administrées par voie orale du 5^e au 15^e jour de la gestation. Le véhicule (polyéthylèneglycol 400, ou PEG-400)

était différent de celui utilisé au cours des études antérieures sur le fluconazole. Il a causé des effets chez les mères (changement du poids et de la consommation d'aliments) à toutes les doses et un effet supplémentaire lié au médicament à la plus forte dose. Toutes les doses de fluconazole ont augmenté la mortalité fœtale et le nombre de foyers de résorption, et réduit le poids de naissance des petits. À la dose de 320 mg/kg, les effets toxiques pour la mère se sont manifestés par une réduction de la consommation d'aliments et une moindre prise de poids. Des effets tératogènes, soit de multiples malformations viscérales et squelettiques, ont été observés à toutes les doses. Les principales malformations dont l'incidence a augmenté après l'administration de fluconazole ont été la macroglossie, la brachygnathie et la fente palatine. L'incidence de la brachygnathie et de la fente palatine a augmenté aux doses de 160 et 320 mg/kg tandis que celle de la macroglossie a augmenté aux doses de 80 mg/kg et plus. Les malformations moins souvent observées à la dose de 320 mg/kg ont été celles des paupières (ablépharie) et des oreilles (oreilles bifides). À toutes les doses de fluconazole, on a très souvent observé une 14^e paire de côtes rudimentaires, ce qui indique que le médicament entrave la croissance fœtale.

Étude de tératologie (segment II) chez le lapin

Chez des lapines ayant reçu par voie orale 5, 10 ou 20 mg/kg de fluconazole du 6^e au 18^e jour de la gestation, le seul effet lié au médicament a été une moindre prise de poids chez les mères à la dose moyenne et à la plus forte dose. Il n'y a pas eu d'effets fœtotoxiques ni tératogènes. Aux doses de 25 et 75 mg/kg, les mères ont perdu du poids et à la dose de 75 mg/kg, le poids placentaire a augmenté. La plus forte dose a été toxique pour les lapines, six sur huit d'entre elles n'ayant pas mené leur gestation à terme. Les doses de 5 et 25 mg/kg n'ont pas eu d'effets sur les fœtus et trop peu de lapines ont reçu la dose de 75 mg/kg pour qu'on puisse déterminer avec certitude si le médicament avait des effets sur les fœtus.

Résumé des études de tératologie

Le fluconazole n'a pas causé de malformations fœtales à des doses de jusqu'à 25 mg/kg chez le lapin et de 50 mg/kg chez le rat, doses auxquelles des effets toxiques ou des perturbations hormonales ont été observés chez les mères. Les effets fœtaux des plus fortes doses et les effets sur la parturition des doses de 10 mg/kg et plus sont conformes à la baisse des concentrations d'œstrogènes produite par le fluconazole chez le rat.

Étude péri- and postnatale (segment III) chez le rat

Des rates ont reçu par voie intraveineuse 5, 20 ou 40 mg/kg de fluconazole du 17^e jour de la gestation au 21^e jour du post-partum. Cette étude a confirmé la tendance observée au cours de l'étude de segment I, soit un retard de la parturition. Ces perturbations de la parturition ont entraîné une augmentation du nombre de portées où il y avait des petits mort-nés et une légère réduction de la survie des petits après quatre jours avec la dose moyenne et la forte dose.

Études spéciales de toxicologie

- i. Compatibilité avec le sang – La préparation de fluconazole dissoute dans de la solution salée n'a pas causé d'hémolyse, de floculation, de précipitation ni de coagulation dans le plasma humain. Elle n'a pas non plus altéré l'agrégation plaquettaire.
- ii. Ototoxicité chez le rat – Le fluconazole a été administré par voie orale à des rates à raison de 100 ou 400 mg/kg pendant 28 jours. Il n'a pas modifié le réflexe de Preyer du pavillon auditif à onze fréquences différentes ni eu d'effet histopathologique sur la cochlée.
- iii. Interaction avec l'AZT – Le fluconazole a été administré par voie orale deux fois par jour pendant cinq jours à raison de 20 mg/kg à des rats qui recevaient 40 mg/kg d'AZT deux fois

par jour. La seule observation liée au traitement d'association a été une légère hausse de la concentration de sorbitol-déshydrogénase dans le sérum.

Autres études

Effets sur la synthèse des œstrogènes

Des rates gravides ont reçu chaque jour par voie orale du fluconazole (20 ou 125 mg/kg) ou du kétoconazole (10 ou 40 mg/kg) du 6^e au 15^e jour de la gestation. Des échantillons de sang ont été prélevés trois et 24 heures après la dernière dose en vue du dosage du 17- β -estradiol et de la progestérone. Les résultats montrent que le fluconazole et le kétoconazole ont tous deux altéré le métabolisme des stéroïdes. Les deux doses de fluconazole avaient réduit la concentration d'estradiol après trois heures, mais seule la plus forte des deux avait réduit cette concentration après 24 heures. Les deux doses de kétoconazole avaient réduit la concentration d'estradiol seulement après trois heures. Par contre, seule la plus forte des doses de fluconazole avait réduit la concentration de progestérone après 24 heures, tandis que les deux doses de kétoconazole avaient réduit cette concentration après trois et 24 heures.

L'inhibition *in vitro* de la synthèse de l'estradiol a aussi été mesurée dans une préparation de cellules ovariennes brisées prélevées chez une rate gravide. La CI₅₀ a été de 0,55 mcM pour le kétoconazole et de 8 à 10 mcM pour le fluconazole. Le fluconazole inhibe donc beaucoup moins la synthèse de l'estradiol.

Effets sur les réactions de défense de l'hôte *in vitro*

Des concentrations de fluconazole de 5, 10 et 20 mcg/mL ont eu peu d'effet (inhibition de 3,4, 5,6 et 1,9 %, respectivement) sur la destruction des blastospores de *Candida albicans* marqués à l'uridine-3H par les leucocytes polynucléaires humains *in vitro*, ce qui donne à penser que le fluconazole a peu ou pas d'influence sur les mécanismes intervenant dans l'élimination des microbes par les leucocytes polynucléaires. Par contre, des concentrations de 10 et 20 mcg/mL de kétoconazole ont significativement réduit (20,9 et 55,9 %, respectivement) la libération d'uridine-3H, ce qui indique qu'il peut freiner l'élimination des blastospores de *C. albicans* par les leucocytes polynucléaires humains *in vitro*.

De la même façon, à des concentrations de 0,25 à 8 mcg/mL, le fluconazole a eu peu d'effet sur la prolifération des lymphocytes de la rate de souris stimulée par la concanavaleine A et le complexe glucido-lipido-protéique, selon la mesure de la captation de la thymidine-3H. Par contre, à des concentrations de jusqu'à 8 mcg/mL, le kétoconazole a significativement réduit la captation de thymidine-3H en présence des deux mitogènes.

Effets sur les principales glandes endocrines

Même à la plus forte concentration utilisée (10 mcg/mL), le fluconazole n'a que légèrement réduit la sécrétion de testostérone basale et stimulée par la gonadotrophine chorionique humaine par les cellules de Leydig de rat *in vitro* (inhibition de 27 et 11 %, respectivement). Par contre, le kétoconazole a produit une réduction marquée (> 50 %) des deux types de sécrétion.

La libération de corticostérone par des suspensions de cellules surrénaliennes de rat incubées *in vitro* avec de la corticotrophine n'a pas été inhibée par le fluconazole (25 mcM) mais a été inhibée par le kétoconazole (1 mcM et plus). De la même façon, à la plus forte concentration utilisée (100 mcM), le fluconazole a produit une inhibition modeste (environ 23 %) de l'activité de la 11- β -hydroxylase dans des mitochondries de cellules surrénaliennes de rat *in vitro*, tandis que le _____

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %) Page 34 de 50

kétoconazole (3 et 10 mcM) a produit une inhibition marquée et dépendante de la concentration.

Une comparaison des effets du fluconazole et du kétoconazole sur la production d'œstrogènes *in vitro* par des microsomes ovariens de rat a montré que le fluconazole était un inhibiteur de l'aromatase ovarienne chez le rat environ 20 fois moins puissant que le kétoconazole (CI₅₀ de 1,4 mcM et 29,6 mcM, respectivement).

Le fluconazole semble donc avoir relativement peu d'effets sur la synthèse des stéroïdes chez les mammifères et être peu susceptible d'avoir des effets secondaires liés aux glandes endocrines chez l'humain ou d'inhiber le métabolisme des stéroïdes surrénaliens *in vivo*.

Clotrimazole External Cream et Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream

Les données non cliniques issues d'études classiques de pharmacologie de l'innocuité, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas fait ressortir de risques particuliers chez l'humain. Les effets observés au cours des études non cliniques – tels que les effets sur le foie (augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines et hypertrophie des cellules hépatiques) au cours des études de toxicité chronique, les effets sur la survie du nouveau-né au cours d'une étude sur la fertilité du rat et les effets indirects spécifiques à l'espèce sur la croissance et la survie du fœtus au cours d'une étude de tératologie chez le rat – ont été observés après l'administration par voie orale, mais seulement avec des doses supérieures à la dose maximale chez l'humain, ce qui indique qu'ils ont peu de pertinence clinique. Comme l'absorption du clotrimazole est limitée après l'application topique, le risque de toxicité associé à l'utilisation sporadique de la crème de clotrimazole à 1% est d'autant plus faible.

Au cours d'une étude sur l'administration de clotrimazole par voie orale à des rats pendant 78 semaines, on n'a pas observé d'effets carcinogènes.

Les nombreux essais de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* dont a fait l'objet le clotrimazole n'ont fait ressortir aucun signe de pouvoir génotoxique. Selon un test de Ames et un essai biologique *in vitro* visant à déceler la mutagénicité des composés chimiques, le clotrimazole ne semble pas avoir d'activité mutagène. Deux autres études *in vitro*, soit un test de mutation génique sur des cellules de la lignée V79 et une synthèse d'ADN non programmée sur des hépatocytes primaires de rat, ont révélé que le clotrimazole n'était pas mutagène. Les études visant à évaluer la mutagénicité du clotrimazole dans des cellules germinales, soit un essai sur spermatogonies de hamsters mâles et un test de létalité dominante sur des souris mâles, n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes. En outre, chez la souris, le clotrimazole n'a pas été clastogène selon un test du micronoyau.

Toxicité aiguë

Animal

Espèces	DL50 mg/kg
Souris	761 à 923
Rat	708 à 718
Lapin	> 1000
Chat	> 1000; vomissements à partir de 100 mg/kg

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %) Page 35 de 50

Chien	> 2000; vomissements à partir de 100 mg/kg
-------	--

Tolérance locale de doses multiples

1. Irritation cutanée primaire (test épicutané) : pas de rubéfaction décelable sur la peau de lapin intacte après 24 ou 72 heures avec la solution ou la crème de clotrimazole à 1 %. Très léger érythème après 24 heures sur la peau de lapin scarifiée.
2. Irritation primaire de la conjonctive : l'application de solution ou de crème de clotrimazole a produit une irritation passagère de la conjonctive chez le lapin se manifestant par une rubéfaction minimale et une légère augmentation de la sécrétion. On n'a décelé d'altérations macroscopiques de la cornée et de l'iris chez aucun des animaux. La crème et la solution ont produit une très légère rubéfaction passagère de la conjonctive. Il n'y a pas eu d'altérations de la cornée.
3. Tolérance cutanée subaiguë (jusqu'à 13 semaines) : la tolérance générale de la solution et de la crème de clotrimazole à 1 % a été bonne; il n'y a pas eu d'œdème des zones cutanées traitées, bien qu'un léger érythème ait parfois été observé. Il y a eu une légère tendance à la cicatrisation chez les animaux de tous les groupes dont la peau était abrasée.
4. Tolérance vaginale locale subaiguë (chiennes : 14 jours; guenons 13 semaines) : la tolérance locale et générale de l'administration répétée de comprimés vaginaux de clotrimazole a été satisfaisante. On n'a pas observé d'effets indésirables et, chez les guenons, l'examen cytologique a mis en évidence des variations conformes avec des cycles œstraux normaux.
5. Tolérance vaginale locale subaiguë (5 chiennes : 30 jours; 4 guenons : 13 semaines; 10 volontaires en bonne santé : 28 jours) : la tolérance locale et générale de l'application répétée de crème vaginale de clotrimazole a été satisfaisante. On n'a pas observé d'effets indésirables ni d'anomalies cytologiques vaginales dans les diverses espèces.

Humain

Il n'y a pas eu de réactions de photosensibilité ni de phototoxicité chez 453 femmes traitées chez qui ces réactions ont été recherchées.

Vingt sujets en bonne santé ont participé à une étude contrôlée sur la sensibilité au rayonnement ultraviolet. Les zones de la peau traitées par le clotrimazole ont été irradiées pendant 30 secondes le premier jour puis tous les deux jours, en augmentant chaque fois la durée de l'irradiation de 30 secondes. Chez un des vingt sujets, la peau a été irradiée une seule fois; il y a eu trois irradiations chez neuf sujets et quatre irradiations chez dix sujets. Chez un sujet, des papules sont apparues après la première exposition au rayonnement ultraviolet.

La tolérance locale des comprimés vaginaux de clotrimazole a été évaluée chez 462 patientes présentant une infection vaginale à *Candida* ou *Trichomonas*. Cinq patientes ont signalé une irritation (démangeaisons et sensation de brûlure après l'insertion) n'ayant pas exigé l'arrêt du traitement.

Il y a eu des effets indésirables possiblement liés au traitement chez trois patientes sur 653 (0,5 %)

traitées par la crème vaginale de clotrimazole. L'abandon du traitement a été nécessaire chez une patiente en raison d'une sensation de brûlure vaginale et chez une autre ayant présenté une réaction possiblement allergique se manifestant par une sensation de brûlure vaginale, une irritation locale et un érythème. Le traitement a toutefois été poursuivi chez une patiente présentant une cystite intercurrente.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

À des doses s'élevant jusqu'à 100 mg/kg (administrées par voie orale), le clotrimazole a été bien toléré chez des souris, des rates et des lapines gravides et n'a pas eu d'effets embryotoxiques ni tératogènes.

Chez des rates gravides ayant reçu par voie orale des doses de clotrimazole de 100 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation, il y a eu davantage de résorptions et le poids des fœtus a été plus faible que chez des rates témoins, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est du nombre de malformations fœtales.

Il n'y a pas eu de différence entre des rates ayant reçu pendant dix semaines des doses de clotrimazole de jusqu'à 50 mg/kg/jour et des rates témoins pour ce qui est de la durée des chaleurs, de la fécondité, de la durée de la gestation ni du nombre d'implantations et de résorptions. La dose de 50 mg/kg/jour a altéré le développement des petits et les rates ayant reçu cette dose ont eu de plus petites portées.

L'administration intravaginale de 100 mg/kg de clotrimazole à des rates gravides du 6^e au 15^e jour de la gestation a été bien tolérée et n'a pas eu d'effets nuisibles sur le taux de fécondation, le taux de résorption, le poids fœtal moyen et la fréquence des arrêts de croissance et des légères altérations osseuses des fœtus. Cette dose n'a pas produit de malformations.

RÉFÉRENCES

1. Adetoto OO. Comparative trial of a single dose of fluconazole (150 mg) and a single intravaginal tablet of clotrimazole (500 mg) in the treatment of vaginal candidiasis. *Current Ther Res* 1990; 48:275-81
2. Andersen GM et al. A comparison of a single-dose fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Report of an international multicentre trial. *Br J Ob Gyn* 1989; 96:226-32.
3. Brammer KW, Farran PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 3):S318-26.
4. Brammer KW, Tarbit MH. A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49,858) in laboratory animals and man. In: Fromtling RA, ed. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelona: J.R. Prous, 1987:141-9.
5. Brendler-Schwab S. Clotrimazole. Mutagenicity study for the detection of induced forward mutations in the V79-HRPT assay *in vitro*. Pharma Report No.24164, 1995.
6. Brendler-Schwab S. Clotrimazole. Test on unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures *in vitro*. Pharma-Report No. 24219.
7. Duhm B. Animal studies on the pharmacokinetics and biotransformation of radioactivity labeled clotrimazole. Pharma Report No. 4924, 1974.
8. Fabry, A. Chronic oral toxicity in rats. R-Report No. 568, 1972.
9. Foulds G, Brennan DR, Wajszczuk C, et al. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans. *J Clin Pharmacol* 1988;28(4):363-6.
10. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses, *Drugs* 1990;39(6):877-916.
11. Graybill JR. Fluconazole efficacy in animal models of mycotic diseases. In: Fromtling RA, ed. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelona: J.R. Prous 1987:113-24.
12. Hanger DP, Jevons S, Shaw JT. Fluconazole and testosterone: *in vivo* and *in vitro* studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(5):646-8.
13. Herbold B. BAY b 5097 clotrimazole – Canesten active ingredient Salmonella/Mirosome test for investigation of point-mutagenic effects. Pharm-Report No. 9861, 1981.
14. Herbold B. Canesten (Clotrimazole, BAY b 5097). Micronucleus test on the mouse. Pharma Report No. 23852, 1995.

15. Henderson JT. Fluconazole: a significant advance in the management of human fungal disease. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous, 1987:77-9.
16. Hughes CE, Bennett RL, Tuna IC, et al. Activities of fluconazole, UD-49858, and ketoconazole against ketoconazole-susceptible and resistant *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:209-12.
17. Kruger HU, Schuler U, Zimmerman R, et al. Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin. J Antimicrob Chemother 1989;24(5):781-6.
18. Lind PO, Hurlen B, Olsen I. Fungal candidiasis treated with a new triazole, fluconazole. (abstract) J Dent Res 1988;67(4):770. (Abstract #157)
19. Lorke D. Studies on fertility and general proactive ability. Pharma Report No. 2292. 1970.
20. Machemer L. BAY b 5097 – Testing the mutagenic effect in male mice using the dominant lethal test. Pharma-Report No. 4302, 1973.
21. Machemer L. BAY b 5097 – *In vitro* studies to test the mutagenic effects on the spermatogonia of Chinese hamster. Pharma-Report No. 5239, 1975.
22. Mendling W et al. A clinical multicentre study comparing the efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. Mycoses 2004; 47:136-42.
23. Mikamo H et al. Comparative study of the Effectiveness of Oral Fluconazole and Intravaginal Clotrimazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis. Infect Dis Obstet Gynecol 1995; 3: 7-11.
24. Mikamo H et al. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. Chemotherapy 1998; 44: 364-8.
25. Multiple Study Group. Treatment of Vaginal Candidiasis with a Single Oral Dose of Fluconazole. Eur J Microbio Infect Dis 1988; 7(3): 364-7.
26. Njoku JC et al. Antifungal therapy in pregnancy and breastfeeding. Curr Fungal Infect Rep 2010; 4:62-69.
27. O-Prasertsawat P and Bourlert A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginitis. Sexually Transm Dis 1995; 22(4): 229-30.
28. Product Monograph for Diflucan 150™, Pfizer Canada Inc. Control No. 087895. Date of Revision: March 3, 2004.
29. Product Monograph for Canesten® (various products), Bayer Inc. Control No. 097040.

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %) Page 39 de 50

Date of Revision: April 22, 2005.

30. Phillips RJM et al. An open multicentre study of the efficacy and safety of a single dose fluconazole 150mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. *BJCP* 1990; 44(6): 219-222.
31. Sam W, Chamberlain CE, Lee S, Goldstein JA, Hale DA, Mannon RB, Kirk AD and Hon YY. Associations of ABCB1 3435C>T and IL-10-1082G>A polymorphisms with long-term sirolimus dose requirements in renal transplant patients. *Transplantation* 2011; 92: 1342-1347.
32. Sattler M, Guengerich FP, Yun CH, et al. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispo* 1992; 20:753-761.
33. Shaw JTB, Tarbit MH, Troke PF. Cytochrome P-450 mediated sterol synthesis and metabolism: differences in sensitivity to fluconazole and other azoles. In: Fromtling RA, ed. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelona: J.R. Prous, 1987:125-39.
34. Smith KJ, Wamock DW, Kennedy CTC. Azole resistance in *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol* 1986;24:133-44.
35. Sobel JD et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida vaginitis*. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4): 1263-8
36. Tinonen H. Shorter Treatment for vaginal candidosis: comparison between single-dose oral fluconazole and three-day treatment with local miconazole. *Mycoses* 1992; 35: 317-20.
37. van Heusden AM et al. Single-Dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 417-22.
38. van Heusden AM et al. A randomized, comparative study of a single oral dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 123-7.
39. Vasquez, EM, Shin GP, Sifontis N, et al. Concomitant clotrimazole therapy more than doubles the relative oral bioavailability of tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 587-591.
40. Woolley PD. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Brit J Clin Practice* 1995; 49:65-6
41. Product Monograph of Diflucan ONE[®], Submission Control Number 252521, Date of Revision: September 23, 2021.

42. Canesoral® , Canesoral® Combi, and Canesoral® Combi 1 Day Product Monograph, Bayer Inc. Consumer Care, submission control number 254558, January 04, 2022.
43. Clotrimazole Product Monograph, Taro Pharmaceuticals Inc. Control Number 240083, August 19, 2020.
44. Fluconazole 150 Product Monograph, Taro Pharmaceuticals Inc. Control Number 251004, May 03, 2021.
45. Product Monograph for Diflucan ONE™, Pfizer Canada Inc. Control No. 252521. Date of Revision: September 23, 2021.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

FLUCONAZOLE 150

Capsule de fluconazole
150 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FLUCONAZOLE 150 et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur FLUCONAZOLE 150. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

FLUCONAZOLE 150 est indiqué pour le traitement des infections vaginales à levures (fongiques). La capsule peut être prise en tout temps et n'importe où contre les démangeaisons, les sensations de brûlure et les pertes associées aux infections vaginales à levures. FLUCONAZOLE 150 est un traitement à prise unique qui a fait ses preuves en clinique, est efficace et agit dès le premier jour contre la plupart des infections vaginales à levures.

Qu'est-ce qu'une infection à levures?

Une infection à levures peut survenir chaque fois que des levures prolifèrent dans le vagin. Des bactéries et des levures sont normalement présentes dans le vagin. Dans certaines circonstances, le nombre de levures augmente, ce qui irrite les tissus du vagin et ceux qui entourent l'orifice vaginal.

Les circonstances qui prédisposent aux infections à levures sont les suivantes :

- maladie
- traitement par un antibiotique
- fluctuations hormonales
- grossesse
- prise d'un contraceptif oral
- règles imminentes
- diabète
- temps chaud et humide
- port continu de protège-dessous
- port de vêtements serrés et qui ne respirent pas
- port de sous-vêtements en nylon, de bas-culottes, de maillots de bain mouillés ou de vêtements d'exercice humides
- les savons parfumés, les produits moussants pour le bain et le lavage vaginal peuvent irriter le vagin et perturber l'équilibre normal.

Abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales si vous avez une infection vaginale, afin de ne pas infecter votre partenaire et pour réduire la gêne au minimum. Si votre partenaire présente des démangeaisons, des rougeurs ou une gêne dans la région génitale, il

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %)

doit consulter son médecin et lui mentionner que vous traitez une infection à levures.

Réactions de l'organisme à une infection à levures

- Les pertes vaginales augmentent.
- Les pertes sont en général épaisses, collantes et grumeleuses (comme du fromage cottage), mais inodores.
- Les pertes irritent les tissus de la région vaginale.
- Il y a des démangeaisons, une rougeur et une enflure de la région vaginale.
- Des taches rouges ou plaies peuvent apparaître, surtout si vous vous êtes grattée.
- Le vagin est endolori.
- Il y a eu des douleurs pendant les rapports sexuels est commune

Effets du médicament

Fluconazole 150 est un antifongique. Son ingrédient actif, le fluconazole, met un terme à la croissance des champignons qui causent les infections vaginales à levures.

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas le médicament si :

- vous êtes enceinte
- vous tentez de concevoir
- vous allaitez
- vous êtes allergique au fluconazole, aux composés azolés apparentés (p. ex. clotrimazole et miconazole) ou à d'autres ingrédients du médicament
- vous prenez des médicaments contre les allergies (p. ex. astémizole* et terféndine*)
- vous prenez le cisapride*, de la quinidine, de l'érythromycine, du pimozide ou de l'amiodarone.

* Non commercialisés au Canada

Ingrédient médicinal

Fluconazole

Ingrédients non médicinaux importants

Silice sublimée, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, acide stéarique et talc. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et du dioxyde de titane.

Présentation

Fluconazole 150 est présenté dans une capsule contenant 150 mg de fluconazole (blanc).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT D'UTILISER FLUCONAZOLE 150, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- vous n'aviez jamais eu d'infection vaginale
- vous avez de fréquentes infections vaginales
- vous êtes particulièrement exposée aux maladies transmissibles sexuellement, avez de multiples partenaires sexuels ou changez souvent de

- partenaire sexuel
- vous avez une maladie du cœur
- le médicament est destiné à une fillette de moins de 12 ans.

On a signalé des cas d'avortement spontané et de malformation congénitale. Si vous risquez de tomber enceinte pendant la prise de ce médicament, envisagez d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant une semaine suivant la prise. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, communiquez avec votre médecin.

Les infections à levures ne causent pas les symptômes suivants :

- fièvre
- frissons
- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la miction
- douleur inexpliquée du bas du dos ou d'une épaule
- pertes nauséabondes.

Consultez votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes, car ils pourraient être causés par un trouble plus grave.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT d'utiliser FLUCONAZOLE 150, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout un des suivants :

- médicaments contre le SIDA/VIH (zidovudine)
- médicaments contre les allergies (astémizole*, terfénadine*)
- médicaments contre l'asthme (théophylline)
- antibiotiques (rifabutine, rifampicine)
- anticoagulants (warfarine ou des médicaments similaires)
- médicaments contre le cancer (ibrutinib)
- médicaments contre le diabète (glyburide, glipizide, tolbutamide)
- diurétiques (hydrochlorothiazide)
- médicaments contre l'épilepsie (phénytoïne)
- immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- médicaments contre les troubles d'estomac (cimétidine, cisapride*)
- sédatifs (midazolam, triazolam).
- stéroïdes pour traiter les affections de la peau, de l'estomac et du sang ou les affections respiratoires (prednisone).
- médicaments contre les faibles taux de sodium dans le sang (tolvaptan).

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %)

* Non commercialisés au Canada

UTILISATION CONVENABLE DE CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin si vous n'aviez jamais eu d'infection à levures auparavant ou si une deuxième infection à levures survient moins de deux mois après le traitement de la précédente.

Dose habituelle

Adultes (≥ 12 ans) : Prenez FLUCONAZOLE 150 par voie orale avec des aliments ou non, ou selon les directives de votre médecin. Le traitement comporte une seule prise. **NE PRENEZ PAS** plus d'une capsule pour traiter l'infection actuelle. Si vos symptômes ne s'atténuent pas en trois jours et ne disparaissent pas en sept jours, communiquez avec votre médecin.

La guérison d'une infection à levures prend un certain temps. Même s'il suffit de prendre FLUCONAZOLE 150 une seule fois, le traitement par FLUCONAZOLE 150 ne guérit pas l'infection instantanément; le médicament demeure actif dans votre organisme pendant plusieurs jours. Dans la plupart des cas, le soulagement des symptômes commence moins de 24 heures après la prise de la capsule. Les symptômes s'atténuent à mesure que FLUCONAZOLE 150 agit contre l'infection et finissent par disparaître.

Surdosage

En cas de surdosage accidentel, téléphonez sans tarder à un médecin, au service des urgences d'un hôpital ou à un centre antipoisons, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Au cours des études cliniques, les effets secondaires les plus courants ont été maux de tête, nausées, douleur abdominale et diarrhée. La plupart des effets secondaires signalés ont été légers ou modérés.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez d'utiliser le médicament et communiquez avec un médecin ou un pharmacien en cas d'éruptions cutanées, si un rash ou des irritations surviennent ou si vous présentez des symptômes d'allergie tels qu'une urticaire. De graves réactions allergiques (enflure du visage, des yeux, de la bouche, des mains et des pieds) sont survenues dans de rares cas.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez FLUCONAZOLE 150 à la température ambiante (15 à 30 °C).

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Fluconazole 150, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ([Recherche de produits pharmaceutiques en ligne \(canada.ca\)](#)), le site Web du fabricant <http://www.taro.ca>, ou en téléphonant le 1-800-268-1975.

Ce dépliant a été préparé par Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 28 mars 2022

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA
CONSUMMATRICE
Clotrimazole-Fluconazole Combi**

Fluconazole 150
Capsule de fluconazole à 150 mg
Clotrimazole External Cream
Crème de clotrimazole à 1 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Clotrimazole-Fluconazole Combi et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur Clotrimazole-Fluconazole Combi. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

Clotrimazole-Fluconazole Combi est indiqué pour le traitement des infections vaginales à levures (fongiques). La capsule peut être prise en tout temps et n'importe où contre les démangeaisons, les sensations de brûlure et les pertes associées aux infections vaginales à levures. Fluconazole 150 est un traitement à prise unique qui a fait ses preuves en clinique, est efficace et agit dès le premier jour contre la plupart des infections vaginales à levures.

Qu'est-ce qu'une infection à levures?

Une infection à levures peut survenir chaque fois que des levures prolifèrent dans le vagin. Des bactéries et des levures sont normalement présentes dans le vagin. Dans certaines circonstances, le nombre de levures augmente, ce qui irrite les tissus du vagin et ceux qui entourent l'orifice vaginal.

Les circonstances qui prédisposent aux infections à levures sont les suivantes :

- maladie
- traitement par un antibiotique
- fluctuations hormonales
- grossesse
- prise d'un contraceptif oral
- règles imminentes
- diabète
- temps chaud et humide
- port continu de protège-dessous
- port de vêtements serrés et qui ne respirent pas
- port de sous-vêtements en nylon, de bas-culottes, de maillots de bain mouillés ou de vêtements d'exercice humides
- les savons parfumés, les produits moussants pour le bain et le lavage vaginal peuvent irriter le vagin et perturber l'équilibre normal.

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %)

Abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales si vous avez une infection vaginale, afin de ne pas infecter votre partenaire et pour réduire la gêne au minimum. Si votre partenaire présente des démangeaisons, des rougeurs ou une gêne dans la région génitale, il doit consulter son médecin et lui mentionner que vous traitez une infection à levures.

Réactions de l'organisme à une infection à levures

- Les pertes vaginales augmentent.
- Les pertes sont en général épaisses, collantes et grumeleuses (comme du fromage cottage), mais inodores.
- Les pertes irritent les tissus de la région vaginale.
- Il y a des démangeaisons, une rougeur et une enflure de la région vaginale.
- Des taches rouges ou plaies peuvent apparaître, surtout si vous vous êtes grattée.
- Le vagin est endolori.
- Il y a eu des douleurs pendant les rapports sexuels.

Effets du médicament

Clotrimazole-Fluconazole Combi est un traitement antifongique qui contient deux produits. Fluconazole 150 est un antifongique dont l'ingrédient actif, le fluconazole, met un terme à la croissance des champignons qui causent les infections vaginales à levures. Clotrimazole External Cream est aussi un antifongique dont l'ingrédient actif, le clotrimazole, soulage l'irritation externe associée aux infections à levures.

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas le médicament si :

- vous êtes enceinte
- vous tentez de concevoir
- vous allaitez
- vous êtes allergique au fluconazole, aux composés azolés apparentés (p. ex. clotrimazole et miconazole) ou à d'autres ingrédients du médicament
- vous prenez des médicaments contre les allergies (p. ex. astémizole* et terféndine*)
- vous prenez le cisapride*, de la quinidine, de l'érythromycine, du pimozide ou de l'amiodarone.

* Non commercialisés au Canada

Ingrédient médicinal

Fluconazole (capsule à 150 mg à prendre par voie orale)
Clotrimazole (crème à 1 % [p/p])

Ingrédients non médicinaux importants

Capsule à prendre par voie orale : silice sublimée, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, acide stéarique et talc. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et du dioxyde de titane.

Crème externe : cire à base d'ester cétylique, alcool cétylstéarylique, 2-octyldodécanol, polysorbate 60, eau purifiée, monostéarate de sorbitan et alcool benzylique à 1 % comme agent de conservation.

Présentations

Fluconazole 150 est présenté dans une boîte qui contient une capsule dans une plaquette alvéolée. La capsule contient 150 mg de fluconazole.

Clotrimazole External Cream est présenté en tubes de 15 g et contient 1 % de clotrimazole (p/p) dans une crème évanescence.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT D'UTILISER Clotrimazole-Fluconazole Combi, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- vous n'aviez jamais eu d'infection vaginale
- vous avez une nouvelle infection à levures moins de deux mois après la précédente
- vous avez de fréquentes infections vaginales
- vous êtes particulièrement exposée aux maladies transmissibles sexuellement, avez de multiples partenaires sexuels ou changez souvent de partenaire sexuel
- vous avez une maladie du cœur
- le médicament est destiné à une fillette de moins de 12 ans.

On a signalé des cas d'avortement spontané et de malformation congénitale. Si vous risquez de tomber enceinte pendant la prise de ce médicament, envisagez d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant une semaine suivant la prise. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, communiquez avec votre médecin.

Clotrimazole External Cream réduit l'efficacité des condoms et diaphragmes en latex. Leur utilisation n'est pas recommandée pendant le traitement par Clotrimazole-Fluconazole Combi e et les trois jours suivants, car ils pourraient être endommagés et ne pas prévenir la grossesse ni offrir de protection contre les maladies transmissibles sexuellement.

Les infections à levures ne causent pas les symptômes suivants :

- fièvre
- frissons
- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la miction
- douleur inexplicite du bas du dos ou d'une épaule
- pertes nauséabondes.

Consultez votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes, car ils pourraient être causés par un trouble plus grave.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT d'utiliser Fluconazole 150, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout un des suivants :

- médicaments contre le SIDA/VIH (zidovudine)
- médicaments contre les allergies (astémizole*, terféndine*)
- médicaments contre l'asthme (théophylline)
- antibiotiques (rifabutine, rifampicine)
- anticoagulants (warfarine)
- médicaments contre le cancer (ibrutinib)
- médicaments contre le diabète (glyburide, glipizide, tolbutamide)
- diurétiques (hydrochlorothiazide)
- médicaments contre l'épilepsie (phénytoïne)
- immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- médicaments contre les troubles d'estomac (cimétidine, cisapride*)
- sédatifs (midazolam, triazolam).
- stéroïdes pour traiter les affections de la peau, de l'estomac et du sang ou les affections respiratoires (prednisone).
- médicaments contre les faibles taux de sodium dans le sang (tolvaptan).

* Non commercialisés au Canada

UTILISATION CONVENABLE DE CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin si vous n'aviez jamais eu d'infection à levures auparavant ou si une deuxième infection à levures survient moins de deux mois après le traitement de la précédente.

Dose habituelle

Adultes (≥ 12 ans) : Prenez Fluconazole 150 par voie orale avec des aliments ou non, ou selon les directives de votre médecin. Le traitement comporte une seule prise. NE PRENEZ PAS plus d'une capsule pour traiter l'infection actuelle. Si vos symptômes ne s'atténuent pas en trois jours et ne disparaissent pas en sept jours, communiquez avec votre médecin.

De plus, une petite quantité de Clotrimazole External Cream peut être appliquée sur les tissus qui entourent l'orifice vaginal, ce qui contribue à soulager les symptômes externes pendant la guérison de l'infection par le médicament pris par voie orale. Prélevez une petite quantité de crème sur le doigt, puis étalez-la doucement sur la région vaginale irritée. Appliquez la crème une ou deux fois par jour et seulement si des symptômes externes sont présents, pendant au maximum sept jours.

La guérison d'une infection à levures prend un certain temps. Même s'il suffit de prendre Fluconazole 150 une seule fois, le traitement par Fluconazole 150 ne guérit pas l'infection instantanément; le médicament demeure actif dans votre organisme pendant plusieurs jours. Dans la plupart des cas, le soulagement des symptômes commence moins de 24 heures après la prise de la capsule. Les symptômes s'atténuent à mesure que Fluconazole 150 agit contre l'infection et finissent par disparaître.

Surdosage

En cas de surdosage accidentel, téléphonez sans tarder à un médecin, au service des urgences d'un hôpital ou à un centre antipoisons, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Au cours des études cliniques, les effets secondaires les plus courants de Fluconazole 150 ont été maux de tête, nausées, douleur abdominale et diarrhée. La plupart des effets secondaires signalés ont été légers ou modérés. Clotrimazole External Cream ne cause pas souvent d'effets secondaires, mais ceux-ci peuvent comprendre une augmentation passagère de l'irritation se manifestant par des rougeurs, des démangeaisons et une sensation de brûlure.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez d'utiliser le médicament et communiquez avec un médecin ou un pharmacien en cas d'éruptions cutanées, si un rash ou des irritations surviennent ou si vous présentez des symptômes d'allergie tels qu'une urticaire. De graves réactions allergiques (enflure du visage, des yeux, de la bouche, des mains et des pieds) sont survenues dans de rares cas.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez le produit à la température ambiante (15 à 30 °C).

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Clotrimazole-Fluconazole Combi, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à

l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada : [Recherche de produits pharmaceutiques en ligne \(canada.ca\)](#), le site Web du fabricant <http://www.taro.ca>, ou en téléphonant le 1-800-268-1975.

Ce dépliant a été préparé par Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 28 mars 2022

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA
CONSUMMATRICE**

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi

Fluconazole 150

Capsule de fluconazole à 150 mg

Clotrimazole Extra strength External Antifungal Cream

Crème de clotrimazole à 2 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Extra Strength Clotrimazole Extra fort - Fluconazole Combi et est destiné aux consommatrices.

Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur Extra Strength Clotrimazole Extra fort - Fluconazole Combi. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi est indiqué pour le traitement des infections vaginales à levures (fongiques). La capsule peut être prise en tout temps et n'importe où contre les démangeaisons, les sensations de brûlure et les pertes associées aux infections vaginales à levures. Fluconazole 150 est un traitement à prise unique qui a fait ses preuves en clinique, est efficace et agit dès le premier jour contre la plupart des infections vaginales à levures.

Qu'est-ce qu'une infection à levures?

Une infection à levures peut survenir chaque fois que des levures prolifèrent dans le vagin. Des bactéries et des levures sont normalement présentes dans le vagin. Dans certaines circonstances, le nombre de levures augmente, ce qui irrite les tissus du vagin et ceux qui entourent l'orifice vaginal.

Les circonstances qui prédisposent aux infections à levures sont les suivantes :

- maladie
- traitement par un antibiotique
- fluctuations hormonales
- grossesse
- prise d'un contraceptif oral
- règles imminentes
- diabète
- temps chaud et humide
- port continu de protège-dessous
- port de vêtements serrés et qui ne respirent pas
- port de sous-vêtements en nylon, de bas-culottes, de maillots de bain mouillés ou de vêtements d'exercice humides
- les savons parfumés, les produits moussants pour le bain et le lavage vaginal peuvent irriter le vagin et perturber l'équilibre normal.

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %)

Abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales si vous avez une infection vaginale, afin de ne pas infecter votre partenaire et pour réduire la gêne au minimum. Si votre partenaire présente des démangeaisons, des rougeurs ou une gêne dans la région génitale, il doit consulter son médecin et lui mentionner que vous traitez une infection à levures.

Réactions de l'organisme à une infection à levures

- Les pertes vaginales augmentent.
- Les pertes sont en général épaisses, collantes et grumeleuses (comme du fromage cottage), mais inodores.
- Les pertes irritent les tissus de la région vaginale.
- Il y a des démangeaisons, une rougeur et une enflure de la région vaginale.
- Des taches rouges ou plaies peuvent apparaître, surtout si vous vous êtes grattée.
- Le vagin est endolori.
- Il y a eu des douleurs pendant les rapports sexuels.

Effets du médicament

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi est un traitement antifongique qui contient deux produits. Fluconazole 150 est un antifongique dont l'ingrédient actif, le fluconazole, met un terme à la croissance des champignons qui causent les infections vaginales à levures. Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream est aussi un antifongique dont l'ingrédient actif, le clotrimazole, soulage l'irritation externe associée aux infections à levures.

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas le médicament si :

- vous êtes enceinte
- vous tentez de concevoir
- vous allaitez
- vous êtes allergique au fluconazole, aux composés azolés apparentés (p. ex. clotrimazole et miconazole) ou à d'autres ingrédients du médicament
- vous prenez des médicaments contre les allergies (p. ex. astémizole* et terféndine*)
- vous prenez le cisapride*, de la quinidine, de l'érythromycine, du pimozide ou de l'amiodarone.

* Non commercialisés au Canada

Ingrédient médicinal

Fluconazole (capsule à 150 mg à prendre par voie orale)
Clotrimazole (crème à 2 % [p/p])

Ingrédients non médicinaux importants

Capsule à prendre par voie orale : silice sublimée, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, acide stéarique et talc. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et du dioxyde de titane.

Crème externe : cire à base d'ester cétylique, alcool cétylstéarylique, 2-octyldodécanol, polysorbate 60, eau purifiée, monostéarate de sorbitan et alcool benzylique à 1 % comme agent de conservation.

Présentations

Fluconazole 150 est présenté dans une boîte qui contient une capsule dans une plaquette alvéolée. La capsule contient 150 mg de fluconazole.

Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream est présenté en tubes de 15 g et contient 2 % de clotrimazole (p/p) dans une crème évanescence.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT D'UTILISER Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- vous n'aviez jamais eu d'infection vaginale
- vous avez une nouvelle infection à levures moins de deux mois après la précédente
- vous avez de fréquentes infections vaginales
- vous êtes particulièrement exposée aux maladies transmissibles sexuellement, avez de multiples partenaires sexuels ou changez souvent de partenaire sexuel
- vous avez une maladie du cœur
- le médicament est destiné à une fillette de moins de 12 ans.

On a signalé des cas d'avortement spontané et de malformation congénitale. Si vous risquez de tomber enceinte pendant la prise de ce médicament, envisagez d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant une semaine suivant la prise. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, communiquez avec votre médecin.

Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream réduit l'efficacité des condoms et diaphragmes en latex. Leur utilisation n'est pas recommandée pendant le traitement par Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi e et les trois jours suivants, car ils pourraient être endommagés et ne pas prévenir la grossesse ni offrir de protection contre les maladies transmissibles sexuellement.

Les infections à levures ne causent pas les symptômes suivants :

- fièvre
- frissons
- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la miction
- douleur inexplicable du bas du dos ou d'une épaule
- pertes nauséabondes.

Consultez votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes, car ils pourraient être causés par un trouble plus grave.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT d'utiliser Fluconazole 150, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout un des suivants :

Fluconazole 150 (fluconazole à 150 mg)

Clotrimazole-Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 1 %)

Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi (fluconazole à 150 mg et clotrimazole à 2 %)

- médicaments contre le SIDA/VIH (zidovudine)
- médicaments contre les allergies (astémizole*, terféndine*)
- médicaments contre l'asthme (théophylline)
- antibiotiques (rifabutine, rifampicine)
- anticoagulants (warfarine)
- médicaments contre le cancer (ibrutinib)
- médicaments contre le diabète (glyburide, glipizide, tolbutamide)
- diurétiques (hydrochlorothiazide)
- médicaments contre l'épilepsie (phénytoïne)
- immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- médicaments contre les troubles d'estomac (cimétidine, cisapride*)
- sédatifs (midazolam, triazolam).
- stéroïdes pour traiter les affections de la peau, de l'estomac et du sang ou les affections respiratoires (prednisone).
- médicaments contre les faibles taux de sodium dans le sang (tolvaptan).

* Non commercialisés

UTILISATION CONVENABLE DE CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin si vous n'aviez jamais eu d'infection à levures auparavant ou si une deuxième infection à levures survient moins de deux mois après le traitement de la précédente.

Dose habituelle

Adultes (≥ 12 ans) : Prenez Fluconazole 150 par voie orale avec des aliments ou non, ou selon les directives de votre médecin. Le traitement comporte une seule prise. NE PRENEZ PAS plus d'une capsule pour traiter l'infection actuelle. Si vos symptômes ne s'atténuent pas en trois jours et ne disparaissent pas en sept jours, communiquez avec votre médecin.

De plus, une petite quantité de Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream peut être appliquée sur les tissus qui entourent l'orifice vaginal, ce qui contribue à soulager les symptômes externes pendant la guérison de l'infection par le médicament pris par voie orale. Prélevez une petite quantité de crème sur le doigt, puis étalez-la doucement sur la région vaginale irritée. Appliquez la crème une ou deux fois par jour et seulement si des symptômes externes sont présents, pendant au maximum sept jours.

La guérison d'une infection à levures prend un certain temps. Même s'il suffit de prendre Fluconazole 150 une seule fois, le traitement par Fluconazole 150 ne guérit pas l'infection instantanément; le médicament demeure actif dans votre organisme pendant plusieurs jours. Dans la plupart des cas, le soulagement des symptômes commence moins de 24 heures après la prise de la capsule. Les symptômes s'atténuent à mesure que Fluconazole 150 agit contre l'infection et finissent par disparaître.

Surdosage

En cas de surdosage accidentel, téléphonez sans tarder à un médecin, au service des urgences d'un hôpital ou à un centre antipoisons, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Au cours des études cliniques, les effets secondaires les plus courants de Fluconazole 150 ont été maux de tête, nausées, douleur abdominale et diarrhée. La plupart des effets secondaires signalés ont été légers ou modérés. Clotrimazole Extra Strength External Antifungal Cream ne cause pas souvent d'effets secondaires, mais ceux-ci peuvent comprendre une augmentation passagère de l'irritation se manifestant par des rougeurs, des démangeaisons et une sensation de brûlure.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez d'utiliser le médicament et communiquez avec un médecin ou un pharmacien en cas d'éruptions cutanées, si un rash ou des irritations surviennent ou si vous présentez des symptômes d'allergie tels qu'une urticaire. De graves réactions allergiques (enflure du visage, des yeux, de la bouche, des mains et des pieds) sont survenues dans de rares cas.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez le produit à la température ambiante (15 à 30 °C).

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Extra Strength Clotrimazole Extra fort -Fluconazole Combi, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à

l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada : [Recherche de produits pharmaceutiques en ligne \(canada.ca\)](#), le site Web du fabricant <http://www.taro.ca>, ou en téléphonant le 1-800-268-1975.

Ce dépliant a été préparé par Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 28 mars 2022