

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 3**

terconazole

Ovules vaginaux

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 7**

terconazole

Crème vaginale

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 3**

terconazole

Crème vaginale

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 3 DUOPAK\***

terconazole

Ovules et crème vaginaux

Antifongique

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc.  
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation  
formelle de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.  
19 Green Belt Dr.  
Toronto, Ontario  
M3C 1L9

DATE DE PRÉPARATION :  
20 septembre 1990

Numéro de contrôle : 27767-1

DATE DE RÉVISION :  
28 avril 2003

© 2003 JANSSEN-ORTHO Inc.

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 3**

terconazole

Ovules vaginaux

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 7**

terconazole

Crème vaginale

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 3**

terconazole

Crème vaginale

**Pr<sup>r</sup>TERAZOL \* 3 DUOPAK\***

terconazole

Ovules et crème vaginaux

Antifongique

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

On ne connaît pas exactement le mode d'action pharmacologique du terconazole, mais celui-ci exerce peut-être son activité antifongique en portant atteinte à la perméabilité normale de la membrane cellulaire des champignons. Le terconazole manifeste une activité fongicide *in vitro* contre le genre *Candida*. Les formes tant levuriennes que mycéliennes de *C. albicans* sont sensibles au terconazole.

À la suite de l'administration de terconazole par voie intravaginale chez la femme, le taux d'absorption a varié de 5 à 8 % chez trois patientes hystérectomisées et de 12 à 16 % chez deux patientes non hystérectomisées mais aux trompes ligaturées. À la suite de l'administration de doses uniques et multiples de crème vaginale de terconazole à 0,4 % (20 mg), la concentration plasmatique maximale moyenne a été de 0,004 µg dans les deux cas, les doses répétées n'ayant donc provoqué aucune accumulation de terconazole.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Les ovules vaginaux TERAZOL 3 (terconazole à 80 mg), la crème vaginale TERAZOL 7 (terconazole à 0,4 %) et la crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %) sont indiqués pour le traitement local de la candidose (moniliase) vulvovaginale. On devrait confirmer le diagnostic de la candidose par l'examen microscopique d'un frottis au KOH et/ou par une culture.

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

TERAZOL (terconazole) est contre-indiqué chez les patientes qui sont hypersensibles au terconazole ou aux autres composants de l'ovule ou de la crème.

## **MISES EN GARDE**

Aucune.

## **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**

### Généralités

On devrait abandonner la crème et les ovules TERAZOL (terconazole) et ne pas traiter les patientes de nouveau si celles-ci signalent une sensibilisation, une irritation vulvovaginale, de la fièvre, des frissons ou des symptômes pseudogrippaux au cours du traitement.

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

L'excipient de l'ovule peut interagir avec certains produits en caoutchouc naturel, comme les diaphragmes contraceptifs vaginaux et les condoms. L'usage concomitant de ces produits est donc déconseillé. Dans de telles conditions, on peut employer la crème TERAZOL 7 ou TERAZOL 3.

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

Une candidose réfractaire peut être le symptôme révélateur de diabète sucrés méconnus. Dans ces cas, on devrait procéder à des épreuves diagnostiques du diabète.

#### Pédiatrie

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

#### Grossesse

On ne devrait pas employer le terconazole au cours du premier trimestre de la grossesse.

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

On devrait conseiller aux patientes enceintes d'être prudentes lorsqu'elles utilisent l'applicateur vaginal.

#### Allaitement

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

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Au cours d'études cliniques contrôlées réalisées aux États-Unis, 284 patientes atteintes de candidose vulvovaginale ont été traitées par les ovules vaginaux de terconazole à 80 mg, 521 patientes ont été traitées par la crème vaginale de terconazole à 0,4 % et 297 patientes ont été traitées par la crème vaginale de terconazole à 0,8 %.

Ovules vaginaux TERAZOL 3 (terconazole à 80 mg)

D'après les analyses comparatives avec un placebo et un agent standard, voici les manifestations considérées comme effets indésirables ayant un lien possible avec les ovules vaginaux de terconazole à 80 mg :

<u>Manifestation</u>	<u>TERAZOL</u>	<u>Placebo</u>
Céphalées	30,3 %	20,7 %
Douleurs génitales	4,2 %	0,7 %
Brûlures	15,2 %*	11,2 %
Douleurs corporelles	3,9 %*	1,7 %
Fièvre	2,8 %	1,4 %
Frissons	1,8 %	0,75 %

\* Aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo.

Parmi les effets indésirables des ovules de terconazole à 80 mg, les brûlures (2,5 % contre 1,4 % avec le placebo) et le prurit (1,8 % contre 1,4 % avec le placebo) sont ceux qui ont été le plus souvent à l'origine de l'abandon du traitement. Le taux d'abandon lié au traitement par le terconazole a été de 3,5 %, et le taux d'abandon lié au traitement par le placebo a été de 2,7 %.

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

D'après les analyses comparatives avec un placebo et un agent standard, voici les manifestations indésirables considérées comme ayant un lien possible avec la crème vaginale de terconazole à 0,4 % :

<u>Manifestation</u>	<u>TERAZOL</u>	<u>Placebo</u>
Céphalées	26,0 %	17,0 %
Douleurs corporelles	2,1 %	0,0 %
Fièvre	1,75 %	0,5 %
Frissons	0,4 %	0,0 %

Les brûlures vulvovaginales (5,2 %), les démangeaisons (2,3 %) et l'irritation (3,1 %) se sont produites moins souvent avec la crème vaginale de terconazole à 0,4 % qu'avec le placebo véhiculaire. Parmi les effets indésirables de la crème de terconazole, figure le prurit vulvovaginal, dont l'incidence (0,6 %) a été plus faible qu'avec le placebo (0,9 %). Le taux d'abandon lié au traitement par le terconazole et au traitement par le placebo a été de 1,9 %.

Crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %)

D'après les analyses comparatives réalisées avec un placebo et un agent standard, voici les seuls phénomènes considérés comme réactions indésirables de la crème vaginale de terconazole à 0,8 % :

<u>Manifestation</u>	<u>TERAZOL</u>	<u>Placebo</u>
Céphalées	21,0 %	16,0 %
Dysménorrhée	6,0 %	2,0 %

On a signalé de la fièvre (1,0 % contre 0,3 % avec le placebo). Le taux d'abandon lié au traitement a été de 2,0 %. Le prurit vulvovaginal est l'effet indésirable qui a été le plus souvent à l'origine de l'abandon du traitement (0,7 % des patientes traitées par le terconazole à 0,8 % et 0,3 % des patientes traitées par le placebo).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun surdosage n'a été signalé chez l'être humain jusqu'à présent.

### **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**

#### Ovules vaginaux TERAZOL 3 (terconazole à 80 mg)

On administre un ovule vaginal TERAZOL 3 (80 mg de terconazole) par voie intravaginale, une fois par jour, au coucher, pendant trois jours consécutifs.

#### Crème vaginale TERAZOL 7 (terconazole à 0,4 %)

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

#### Crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %)

On administre 5 g (le contenu d'un applicateur) de crème vaginale TERAZOL 3 (40 mg de terconazole) par voie intravaginale, une fois par jour, au coucher, pendant trois jours consécutifs. De plus, pendant trois jours consécutifs, on étend une fine couche de crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %) directement sur la vulve en massant légèrement.

#### TERAZOL 3 DUOPAK (terconazole à 80 mg [ovule] et terconazole à 0,8 % [crème vaginale])

On administre un ovule vaginal TERAZOL 3 (terconazole à 80 mg) par voie intravaginale, une fois par jour, au coucher, pendant trois jours consécutifs. De plus, pendant trois jours consécutifs, on étend une

fine couche de crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %) directement sur la vulve en massant légèrement.

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

Une candidose réfractaire peut être le symptôme révélateur de diabète sucré inconnu. Dans ce cas, on devrait procéder à des épreuves diagnostiques du diabète.

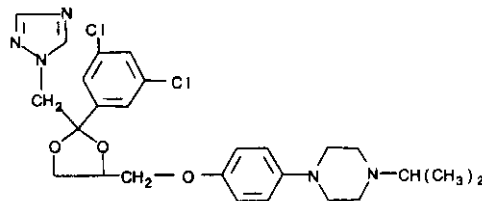
L'usage de contraceptifs oraux et les menstruations n'influencent pas l'effet thérapeutique des produits TERAZOL.

**RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE****i) Substance médicamenteuse :**

Nom propre : Terconazole

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

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$

Poids moléculaire : 532,47

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

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

pH et pKa : Le terconazole est une base faible possédant trois sites de protonation déterminés par titrage non aqueux. Seule la forme monocationique est titrable en milieu aqueux. Voici les pKa du terconazole :  $pK_{a1} < 1,5$ ;  $pK_{a2} < 1,5$  et  $pK_{a3} = 8,4$ .

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

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

**ii) Composition :**

Les ovules vaginaux TERAZOL 3 (terconazole à 80 mg) sont des ovules blancs à blanc cassé qui s'administrent par voie intravaginale et qui contiennent 80 mg de terconazole (antifongique) dans un excipient d'huiles végétales hydrogénées et de butylhydroxyanisol.

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

La crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %) est une crème blanche à blanc cassé qui se lave à l'eau, qui s'administre par voie intravaginale et qui contient 0,8 % de terconazole (antifongique) ainsi que du propylèneglycol (antimicrobien) utilisé comme agent de conservation et du butylhydroxyanisol comme antioxydant. Les autres ingrédients non médicinaux sont les suivants : alcool cétylique, alcool stéarylique, eau purifiée, myristate d'isopropyle, polysorbate 60 et polysorbate 80.

**iii) Stabilité et recommandations concernant l'entreposage :**

Les ovules vaginaux TERAZOL 3, la crème vaginale TERAZOL 7 et la crème vaginale TERAZOL 3 se conservent à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

**PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Les ovules vaginaux TERAZOL 3 (terconazole à 80 mg) se présentent sous la forme d'ovules elliptiques blancs à blanc cassé de 2,5 g. Chaque emballage contient trois ovules et un applicateur vaginal ORTHO\*.

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

La crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %) se présente en tubes de 20 g accompagnés d'un applicateur vaginal ORTHO\*.

TERAZOL 3 en DUOPAK : Chaque emballage contient trois ovules vaginaux TERAZOL 3 (terconazole à

80 mg), un applicateur vaginal ORTHO\* et un tube de 9 g de crème vaginale TERAZOL 3 (terconazole à 0,8 %).

## **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PUBLIC**

### **TERAZOL\* 3 en DUOPAK\* Renseignements à l'intention des patientes**

TERAZOL\* 3 en DUOPAK\* contient trois ovules vaginaux TERAZOL\* 3 (terconazole à 80 mg) et un tube de 9 g de crème vaginale TERAZOL\* 3 (terconazole à 0,8 %).

TERAZOL 3 DUOPAK vous a été prescrit comme traitement local de la candidose (moniliase) vulvovaginale et devrait être employé sous surveillance médicale seulement.

**N'employez pas ce médicament si vous avez déjà présenté une réaction allergique ou une intolérance à un produit renfermant du terconazole.**

**Ce médicament ne doit pas être employé durant le premier trimestre de la grossesse. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, consultez votre médecin avant d'employer ce médicament.**

### **EMPLOI INDIQUÉ DU MÉDICAMENT**

Employez ce médicament uniquement suivant le mode d'emploi. Ne modifiez pas la posologie ni la fréquence d'application sauf sur indication de votre médecin.

Ce médicament vous a été prescrit pour une affection médicale précise et ne doit être employé que par vous-même. Ne le partagez pas avec d'autres.

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

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

Gardez tout médicament hors de la portée des enfants.

**NOTE : Les ovules vaginaux TERAZOL 3 agissent sur le caoutchouc naturel et ne doivent pas être employés avec des produits comme les condoms et les diaphragmes.**

**POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI : Les ovules et la crème doivent être employés une fois par jour au coucher pendant trois jours consécutifs.**

*Insertion de l'ovule :*

- ◆ Retirez un ovule de l'emballage. Placez l'ovule dans le logement de l'applicateur tel qu'illustré. L'applicateur et l'ovule sont maintenant prêts pour l'insertion.



- ◆ En le tenant par le cylindre, insérez doucement l'applicateur renfermant l'ovule dans le vagin le plus loin possible sans inconfort. Enfoncez le piston pour déposer l'ovule. En gardant le piston enfoncé, retirez l'applicateur du vagin.

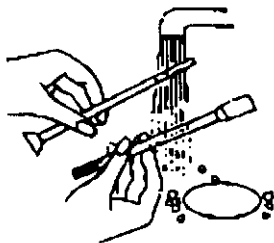


*Après l'insertion de l'ovule :*

- ◆ Étendez une mince couche de crème directement sur la vulve pendant 3 jours consécutifs en massant légèrement.

*Entretien de l'applicateur :*

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



### **EFFETS SECONDAIRES**

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

- ◆ des maux de tête, une sensation de brûlure, de la douleur, des démangeaisons et de l'irritation.

Si vous ressentez les effets secondaires mentionnés ou tout autre effet secondaire, consultez votre médecin.

**Si vous désirez de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou pharmacien.**

Janssen-Ortho Inc.  
19 Green Belt Dr.  
Toronto, Ontario M3C 1L9

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 1999 JANSSEN-ORTHO Inc.

## MYCOLOGIE

### Activité antimycosique (*in vitro*)

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

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

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

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

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

TABLEAU I

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

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

<sup>†</sup>A : inhibition complète après deux semaines d'exposition

<sup>†</sup>B : inhibition importante

<sup>†</sup>C : aucune inhibition importante

#### Évaluation de la résistance :

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

**Études de protection *in vivo***

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

**TABLEAU II**

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

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

<sup>a</sup>A = guérison, B = amélioration importante, C = aucune amélioration ni guérison.

<sup>b</sup>Les données représentent le nombre d'animaux chez lesquels il y a eu guérison, amélioration, ou chez lesquels il n'y a pas eu de guérison par rapport au nombre d'animaux soumis à l'expérience.

<sup>c</sup>Aucune donnée.

**PHARMACOLOGIE****Chez l'animal**

Activité pharmacologique :

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

TABLEAU III

ÉTUDES PHARMACOLOGIQUES DU TERCONAZOLE

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

Pharmacocinétique :

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

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

TABLEAU IV  
COMPARAISON DES PICS DE CONCENTRATION PLASMATIQUE DE TERCONAZOLE

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

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

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

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

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

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

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

### **Chez l'être humain**

Pharmacocinétique :

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

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

**TOXICOLOGIE****Toxicité aiguë :**

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

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

**Toxicité subchronique :**

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

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

TABLEAU V

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

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

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

#### **Toxicité chronique :**

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

TABLEAU VI

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

Une morbidité a été observée dans une étude chronique de trois mois chez les chiens auxquels on avait administré 15 mg/kg/jour par voie orale. L'administration de 15 mg/kg/jour a été associée à une diminution de l'apport alimentaire, à une baisse du gain de poids corporel, à des modifications des paramètres hématologiques et clinicopathologiques et à des altérations histopathologiques compatibles avec l'hémorragie digestive, l'inanition et la déshydratation. À 15 mg/kg/jour, on a constaté une hyperplasie des cellules C de la thyroïde chez les femelles et une atrophie du thymus chez les mâles. Seule une plus grande manifestation de diarrhée et de vomissements a été associée à la dose de 10 mg/kg/jour de terconazole.

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

**Études spéciales :**

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

Évaluée selon la méthode de Buehler, la crème de terconazole à 5 % (0,5 ml/animal, 40 cobayes, 5/sexe/groupe) n'a pas été considérée comme un sensibilisant de contact chez le cobaye. Dans les études réalisées après l'obtention de résultats évocateurs de photoréaction dans des études cliniques, on a constaté que le terconazole était photo-irritant mais non photo-allergène chez le cobaye (application topique pendant cinq jours de 0,05 ml de terconazole à 2 % [dose sensibilisante] et de 0,05 ml de terconazole à 0,1 % [dose déclenchante] chez six cobayes). Les résultats des études *in vitro* montrent que la réaction phototoxique peut ne pas être décelable par les méthodes choisies. Dans les trois études de primo-irritation dermique (six lapins mâles dans chaque étude), on a constaté que le degré d'irritation était relié à la préparation. Le principe actif et le véhicule de la crème (0,5 ml de terconazole à 5 %) et de la lotion (0,5 ml de terconazole à 2 % dans un excipient à base de propylène glycol dans les deux cas) ont provoqué tous les deux une irritation modérée, et on a observé une irritation grave avec 0,5 ml de terconazole à 2 % dans un excipient à base d'huile minérale tefose.

**Études de reproduction :**

Fécondité générale et rendement reproductif :

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

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

Tératologie et embryotoxicité :

Chez la rate, il n'y a eu aucun signe de tératogénicité lorsqu'on a administré du terconazole par voie orale à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (25 fois la dose recommandée par voie intravaginale chez l'être humain pour les ovules et 100 fois celle pour la crème) ou par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse.

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

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

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

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

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

#### **Études périnatales et postnatales :**

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

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

Dans les études d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, au cours desquelles on a administré du <sup>3</sup>H-terconazole à des rates gravides par voie orale ou sous-cutanée, une faible quantité de radioactivité liée au terconazole a traversé la barrière placentaire et a été observée (1 % de la dose) chez les foetus groupés.

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

**Mutagénicité :**

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

**BIBLIOGRAPHIE**

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