

## MONOGRAPHIE

### **CANESORAL<sup>®</sup>**

Capsule de fluconazole à 150 mg

### **CANESORAL<sup>®</sup> COMBI**

Capsule de fluconazole à 150 mg  
Crème de clotrimazole à 1 %, norme de Bayer

### **CANESORAL<sup>®</sup> COMBI 1 JOUR**

Capsule de fluconazole à 150 mg  
Crème de clotrimazole à 2 %, norme de Bayer

Antifongique

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6

Date de rédaction :  
22 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 227917

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
MICROBIOLOGIE.....	25
TOXICOLOGIE.....	27
RÉFÉRENCES.....	35
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE CanesOral® .....</b>	<b>37</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE</b>	
<b>CanesOral® Combi.....</b>	<b>40</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE</b>	
<b>CanesOral® Combi 1 JOUR.....</b>	<b>43</b>

## CANESORAL®

Capsule de fluconazole à 150 mg

## CANESORAL® COMBI

Capsule de fluconazole à 150 mg  
Crème de clotrimazole à 1 %, norme de Bayer

## CANESORAL® COMBI 1 JOUR

Capsule de fluconazole à 150 mg  
Crème de clotrimazole à 2 %, norme de Bayer

### 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
CANESORAL®	orale	Capsule, 150 mg	Lactose. <i>Une liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>
Crème externe CANESTEN®	vaginale	Crème, 10 mg/g	<i>Une liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>
CANESTEN® Crème antifongique externe extra forte	topique	Crème, 20 mg/g	<i>Une liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

**CANESORAL® COMBI** contient **CANESORAL® (fluconazole)** et la **crème externe CANESTEN® (clotrimazole)**, qui est indiquée pour le traitement topique de l'irritation externe

causée par la candidose vulvovaginale.

**CANESORAL® COMBI 1 JOUR** contient **CANESORAL® (fluconazole)** et la **crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (clotrimazole)**, qui est indiquée pour le traitement topique de l'irritation externe causée par la candidose vulvovaginale.

## **CONTRE-INDICATIONS**

**CANESORAL® (fluconazole)**, la **crème externe CANESTEN® (clotrimazole)** et la **crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (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**).

\* non commercialisés

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**CANESORAL® (fluconazole)** est indiqué pour le traitement à prise unique seulement. Certains effets indésirables 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 **CANESORAL® (fluconazole)** et à la crème externe **CANESTEN® (clotrimazole)** 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.

### **CANESORAL® (fluconazole)**

#### **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.

### **Crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (clotrimazole)**

La crème CANESTEN® n'est pas destinée 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 CANESTEN® 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**

#### **CANESORAL® (fluconazole)**

#### **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 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 bassinet 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**

**CANESORAL**<sup>®</sup> 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**

**CANESORAL**<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé par les filles de moins de 12 ans, sauf avis contraire du médecin.

## **Crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN<sup>®</sup> (clotrimazole)**

### **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 la **crème externe CANESTEN**<sup>®</sup> ne doit être utilisée au cours du premier trimestre de la grossesse que si le médecin juge qu'elle est essentielle au bien-être de la patiente.

### **Femmes qui allaitent**

**Crème CANESTEN**<sup>®</sup> (clotrimazole) : 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**

La **crème CANESTEN**<sup>®</sup> (clotrimazole) ne doit pas être utilisée 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*

### **CANESORAL<sup>®</sup> (fluconazole)**

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.

	<b>Pourcentage de patientes ayant présenté des réactions indésirables</b>	
	<u>Fluconazole</u> (n = 448)	<u>Produits intravaginaux</u> (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	12,9	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 : alopécie, 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



## **CRÈME EXTERNE ET CRÈME ANTIFONGIQUE EXTERNE EXTRA FORTE CANESTEN® (clotrimazole)**

Des études cliniques expérimentales, thérapeutiques et de grande envergure ont montré que l'application topique de la crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN® était bien tolérée.

Troubles du système immunitaire : réaction allergique (syncope, hypertension, dyspnée, urticaire)

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

##### **CANESORAL® (fluconazole)**

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 % ± 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 (± l'écart type) de la réponse du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine-temps) a été de 7 % ± 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 dérivés de l'indanédione. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces anticoagulants.

### CYCLOSPORINE

L'ASC et la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> (concentration après 24 heures) de la cyclosporine et une réduction significative de la clairance orale apparente. L'augmentation moyenne (± l'écart type) a été de 92 % ± 43 % (écart : 18 à 147 %). La C<sub>max</sub> a augmenté de 60 % ± 48 % (écart : -5 à 133 %) et la C<sub>min</sub>, de 157 % ± 96 % (écart : 33 à 360 %). La clairance orale apparente a baissé de 45 % ± 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 P<sub>450</sub> 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour. Le fluconazole n'a pas modifié la concentration plasmatique de terfénadine. L'administration concomitante de fluconazole a produit une augmentation de 36 % ± 36 % (écart : 7 à 102 %) de l'ASC du métabolite acide de la terfénadine du 8<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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 Canada

### 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<sub>max</sub> du fluconazole par rapport à l'administration de fluconazole seul. L'augmentation moyenne (± l'écart type) de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du fluconazole a été de 45 % ± 31 % (écart : 19 à 114 %) et 43 % ± 31 % (écart : 19 à 122 %), respectivement. Ces changements sont attribués à une réduction moyenne (± l'écart type) de la clairance rénale de 30 % ± 12 % (écart : -10 à -50 %).

### 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.

### PREDNISONNE

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.

## 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<sup>®</sup> (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.

## **Crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN<sup>®</sup> (clotrimazole)**

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

#### **CANESORAL<sup>®</sup> (fluconazole)**

La posologie recommandée de **CANESORAL<sup>®</sup>** 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.

#### **Crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (clotrimazole)**

N'utiliser la crème qu'avec la capsule CANESORAL®. 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 la **crème CANESTEN®** de la région vaginale irritée jusqu'à la région anale deux fois par jour. L'application de la **crème externe CANESTEN®** sur le gland du pénis peut prévenir la réinfection par le partenaire.

### **SURDOSAGE**

#### **CANESORAL® (fluconazole)**

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, larmolement, salivation, incontinence urinaire et cyanose. La mort était parfois précédée de convulsions cloniques.

#### **Crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (clotrimazole)**

Avec la crème CANESTEN®, 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**

#### **CANESORAL® (fluconazole)**

#### **Mécanisme d'action**

Le fluconazole est un inhibiteur très sélectif de la C-14- $\alpha$ -déméthylation des stérols du cytochrome P<sub>450</sub> 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- $\Delta$ -méthylés dans les champignons et pourrait être responsable de l'activité fongistatique du fluconazole.

### **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 P<sub>450</sub> fongique, dont celles intervenant dans la biosynthèse des stéroïdes et le métabolisme des médicaments, plutôt que de celles médiées par le cytochrome P<sub>450</sub> 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> moyenne de 2,70  $\Phi$ g/mL (écart : 1,91 à 3,70  $\Phi$ g/mL).

Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité par voie orale, d'après la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 radiomarké, 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.

## **CRÈME EXTERNE et crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (clotrimazole)**

### **Mécanisme d'action**

La **crème CANESTEN®** (clotrimazole) agit principalement en altérant la barrière perméable de la membrane cellulaire des champignons. Elle 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 µg/cm<sup>3</sup> dans la couche cornée, allaient de 0,5 à 1,0 µg/cm<sup>3</sup> dans la couche réticulaire du derme et étaient de moins de 0,1 µg/cm<sup>3</sup> dans l'hypoderme. Il n'y a pas eu de radioactivité mesurable (0,001 µg/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**

CANESORAL<sup>®</sup> (fluconazole) doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

La crème externe CANESTEN<sup>®</sup> (clotrimazole) doit être conservée à une température d'entre 2 et 30 °C.

La crème antifongique externe extra forte CANESTEN<sup>®</sup> doit être conservée à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

CANESORAL<sup>®</sup> COMBI est présenté dans une boîte qui contient CANESORAL<sup>®</sup> et la crème externe CANESTEN<sup>®</sup>.

CANESORAL<sup>®</sup> COMBI 1 JOUR est présenté dans une boîte qui contient CANESORAL<sup>®</sup> et la crème antifongique externe extra forte CANESTEN<sup>®</sup>.

La capsule de gélatine CANESORAL<sup>®</sup> est blanche, porte la désignation « CanesOral » en rose et contient 150 mg de fluconazole. Elle est présentée dans une plaquette alvéolée.

La crème externe CANESTEN<sup>®</sup> est présentée dans un tube de 10 g et sa teneur est de 1 %.

La crème antifongique externe extra forte CANESTEN<sup>®</sup> est présentée dans un tube de 15 g et sa

teneur est de 2 %.

Composition :

**CANESORAL®** : La capsule est blanche et contient 150 mg de fluconazole. Elle contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : silice sublimée, rouge D&C n°7, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium; amidon pré-gélatinisé, propylène glycol, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

La **crème externe CANESTEN®** contient 10 mg/g de clotrimazole dans une crème évanescence qui contient de l'alcool benzylique, de l'acool cétylstéarylique, de la cire à base d'ester cétylique, de l'octyldodécanol, du polysorbate 60, du monostéarate de sorbitan et de l'eau.

La **crème antifongique externe extra forte CANESTEN®** contient 20 mg/g de clotrimazole dans un excipient de crème évanescence composée de de crème évanescence composée de monostéarate de sorbitan, de polysorbate 60, de cire à base d'esters cétyliques, d'alcool cétylstéarylique, d'octyldodécanol, d'eau purifiée et d'alcool benzylique à 1 % comme agent de conservation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

CANESORAL<sup>®</sup> (fluconazole)

#### Substance pharmaceutique

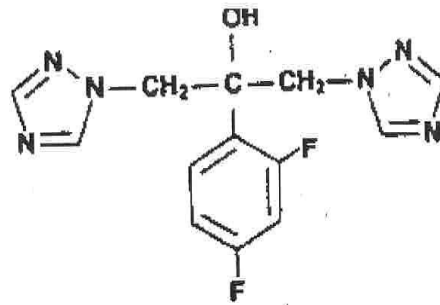
Dénomination commune : fluconazole

Nom chimique : 2-(2,4-difluorophényl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol

Formule moléculaire : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O

Poids moléculaire : 306,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le fluconazole est une poudre cristalline blanche ou blanc-cassé.

Solubilité (mg/mL solvant) :

Solvants	Solubilité à 23 °C en % p/v
Eau	0,5
Solution aqueuse de HCL 0,1 N	1,4
Solution aqueuse de NaOH 0,1 N	0,5
Chloroforme	3,1
Acétone	4,0
Alcool isopropylique	0,8
Méthanol	25,0
Éthanol	2,5
h-hexane	0,1
Solution méthanolique de HCl 0,01 N	30,5

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

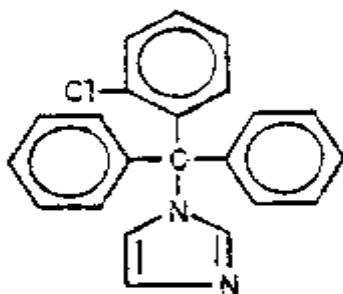
Crème externe et crème antifongique externe extra forte CANESTEN® (clotrimazole)

### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Dénomination commune :** clotrimazole

**Nom chimique :** 1-(o-chloro- $\forall\forall$ -diphénylbenzyl) imidazole

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 344,84

**Description :** Le clotrimazole est une substance cristalline faiblement alcaline blanche ou jaune pâle dont le point de fusion est de 145 EC, 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 en 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 <sup>bre</sup> de femmes
Adetero, 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 Boulert, 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
Adetero, 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., 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	81 %
	GC après 22 à 44 jours	86 %
	GM après 6 à 10 jours	98 %
	GM après 22 à 44 jours	74 %
van Heusden et coll, 1994	GM après 7 jours	82 %
	GM après 28 jours	75 %
Wooley et Higgins, 1995	GC après 7 à 10 jours	62 %
	GM après 7 à 10 jours	83 %

GC : guérison clinique; GM : guérison mycologique

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### CANESORAL<sup>®</sup> (fluconazole)

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  $\Phi$ M, 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 *Microsporium* 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  $\Phi$ g/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\* ( $\mu$ g/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	-



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 µg/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 µg/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

### CANESORAL® (fluconazole)

#### 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, larmolement, 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 mourrait 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

















## 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.























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 CanesOral® agit contre l'infection et finissent par disparaître.

### **Surdosage**

En cas de surdosage, communiquer immédiatement avec un centre antipoison ou un médecin, même s'il n'y a aucun symptôme.

### **EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Au cours des études cliniques, les effets secondaires les plus courants de CanesOral® ont été maux de tête, nausées, douleur abdominale et diarrhée. La plupart des effets secondaires signalés ont été légers ou modérés. Canesten® Crème antifongique externe extra forte 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 température ambiante (15 à 30 °C).

Gardez le produit hors de la portée des enfants.

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES**

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet indésirable associé à l'utilisation d'un produit de santé...

- en consultant la page du site Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca>.

Ce dépliant a été préparé par Bayer Inc. Mississauga (Ontario) L4W 5R6

Dernière révision : 22 juillet 2019

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

© 2019, Bayer Inc.