

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

☐ APO-CICLOPIROX

(Solution topique de ciclopirox à 8 % p/p)

Vernis à ongles

Antifongique topique

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE PRÉPARATION :
28 août 2007**

Numéro de contrôle : 109982

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CICLOPIROX

(Solution topique de ciclopirox à 8 % p/p)

Vernis à ongles

Antifongique topique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acide libre ciclopirox est un antifongique qui inhibe, *in vitro*, la croissance de plusieurs champignons microscopiques, notamment *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *Candida pseudotropicalis*.

Le mode d'action du ciclopirox a été étudié au moyen de divers modèles d'infection *in vitro* et *in vivo*. Selon une étude *in vitro*, le ciclopirox agirait par chélation de cations polyvalents (Fe+3 ou Al+3), ce qui inhiberait certaines enzymes, dont l'activité dépend de métaux, responsables de la dégradation des peroxydes contenus dans la cellule fongique. On ignore toutefois la portée clinique de cette observation.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal et l'être humain ont démontré que le ciclopirox olamine était absorbé rapidement après son administration orale, pour être ensuite complètement éliminé, chez toutes les espèces, dans les fèces et l'urine. La majeure partie du composé est excrétée sous forme inchangée ou sous forme de glucuronide. Après administration orale d'une dose de 10 mg de substance radiomarquée (ciclopirox radiomarqué au carbone 14) à des volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité était excrétée par voie rénale en 12 heures. Quatre-vingt-quatorze pour cent de la radioactivité excrétée était constituée de dérivés glucuronidés. La glucuronidation constitue donc la principale voie de biotransformation du composé.

On a évalué l'absorption générale du ciclopirox chez 5 patients atteints d'onychomycose dermatophytique ayant appliqué la solution topique de ciclopirox (verniss à ongles) à 8 % p/p une fois par jour pendant 6 mois sur leurs ongles ainsi que sur 5 mm de peau au pourtour des ongles, sur l'ensemble des doigts et des orteils. La concentration sérique du ciclopirox, mesurée au hasard, et l'élimination urinaire du ciclopirox sur 24 heures ont été évaluées après 2 semaines, après 1, 2, 4 et 6 mois de traitement, puis 4 semaines après l'arrêt du traitement. Dans cette étude, le taux sérique de ciclopirox variait entre 12 et 80 ng/ml. D'après les valeurs urinaires, l'absorption moyenne du ciclopirox était inférieure à 5 % de la dose appliquée. Un mois après la fin du traitement, les concentrations sérique et urinaire du ciclopirox étaient inférieures au seuil de détection.

Lors de 2 essais avec excipient comparatif, des patients ont appliqué la solution topique de ciclopirox sur les ongles de tous les orteils et sur les ongles atteints de leurs doigts. Sur 66 patients affectés au hasard à recevoir le traitement actif, 24 ont présenté une concentration sérique décelable de ciclopirox lors d'au moins une mesure (éventail: 10,0 à 24,6 ng/ml). Il

importe de préciser que 11 de ces 24 patients utilisaient simultanément un médicament à base de ciclopirox sous forme de ciclopirox olamine (crème Loprox®).

La pénétration de la solution topique de ciclopirox a été évaluée dans le cadre d'une étude *in vitro*. Après avoir appliqué du ciclopirox radiomarqué une fois sur des ongles d'orteils avulsés atteints d'onychomycose, on a constaté que le produit pénétrait jusqu'à une profondeur d'environ 0,4 mm. La concentration dans la tablette unguéale diminuait en fonction de la profondeur de l'ongle, constatation dont on ignore la portée clinique. On n'a pas mesuré la concentration du produit dans le lit de l'ongle.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Veillez lire toute cette section attentivement afin de bien comprendre l'indication du produit

Le traitement topique au vernis à ongles APO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) est indiqué dans le cadre d'un programme de prise en charge complète des troubles unguéaux chez les patients immunocompétents présentant une onychomycose légère ou modérée (causée par *Trichophyton rubrum*) des ongles des doigts et des orteils, sans atteinte de la lunule. Le programme de prise en charge comprend l'élimination fréquente (p. ex. : une fois par mois) des parties friables des ongles atteints, par un professionnel de la santé formé dans le diagnostic et le traitement des troubles unguéaux et capable d'effectuer des interventions mineures sur les ongles. APO-CICLOPIROX ne doit donc être utilisé que sous surveillance médicale. On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité d'une utilisation quotidienne du produit pendant plus de 48 semaines (voir **PRECAUTIONS**).

Résultats d'essais cliniques déterminants

On a utilisé la solution topique de ciclopirox pour le traitement de l'onychomycose du gros orteil (sans atteinte de la lunule) lors de 2 essais déterminants à double insu contre placebo. Les patients ont été traités une fois par jour jusqu'à 48 semaines durant et se faisaient enlever par l'examineur, une fois par mois, la partie friable de l'ongle infecté. Au début de l'essai, de 20 % à 65 % de la tablette unguéale cible des patients était atteinte.

Critères d'évaluation (analyse en intention de traiter)

Paramètre d'efficacité	Essai 312 [‡]		Essai 313 [‡]	
	Ciclopirox	Placebo	Ciclopirox	Placebo
Succès thérapeutique ¹	8/107 (8 %)	1/107 (1 %)	13/115 (11 %)	1/115 (1 %)
Guérison clinique ²	6/110 (6 %) [†]	1/109 (1 %)	10/118 (9 %)	0/117 (0 %)
Guérison mycologique ³	30/105 (29 %)	14/105 (13 %)	39/113 (35 %)	10/114 (9 %)

1. Réussite thérapeutique : culture négative, épreuve au KOH négative, atteinte de ≤10 % de l'ongle cible.

2. Guérison clinique : culture et épreuve au KOH négatives, score d'évaluation global = ongle sain.

3. Guérison mycologique : culture et épreuve au KOH négatives.

‡. Le dénominateur diffère d'une variable à l'autre, car certaines données n'étaient pas disponibles.

†. p=0,055. Toutes les autres valeurs sont significatives sur le plan statistique (valeur CMH ≤ 0,02, répartition par établissement).

L'évaluation de l'efficacité post-traitement n'a été effectuée que chez les patients ayant obtenu une guérison clinique. On a donc recueilli des données post-thérapeutiques sur 12 sujets. Douze semaines après la fin du traitement par le ciclopirox, la réussite thérapeutique se maintenait chez 3 patients sur 6, et les épreuves mycologiques demeuraient négatives chez 6 sujets sur 9.

CONTRE-INDICATIONS

Le vernis à ongles APO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

MISE EN GARDE

La solution topique de ciclopirox à 8 % p/p (vernis à ongles) n'est pas destinée à un usage ophtalmique, oral ni vaginal. Elle doit être utilisée uniquement sur les ongles et sur la peau qui les entoure.

PRÉCAUTIONS

On n'a réalisé aucune étude permettant de déterminer si le ciclopirox pourrait atténuer l'efficacité sur les onychomycoses des antifongiques administrés par voie générale. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'associer, dans le traitement de l'onychomycose, la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p (vernis à ongles) à des antifongiques administrés par voie générale (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été étudiées dans les populations énumérées ci-après, celles-ci ayant été exclues des essais cliniques: femmes enceintes, qui allaitent ou qui planifient une grossesse, personnes ayant des antécédents de déficit immunitaire (p. ex. : dermatomycoses étendues, persistantes ou de siège inusité, dermatite séborrhéique étendue, zona [herpes zoster] récent ou récidivant, ou herpès [herpes simplex] persistant), porteurs du VIH, greffés, patients sous anticonvulsivants, et diabétiques insulino-dépendants ou atteints d'une neuropathie diabétique. Ont également été exclus des essais cliniques les patients atteints de pied d'athlète plantaire grave (pied mocassin).

On ne dispose pas, à ce jour, d'expérience clinique pertinente auprès de patients atteints de diabète insulino-dépendant ou de neuropathie diabétique. Il convient d'évaluer soigneusement les risques associés à l'élimination des parties friables des ongles infectés par un professionnel de la santé et à la taille des ongles par le patient avant de prescrire le produit à une personne ayant des antécédents de diabète insulino-dépendant ou de neuropathie diabétique.

En cas de réaction évoquant une sensibilité ou une irritation chimique pendant l'utilisation de la solution topique de ciclopirox, on doit mettre fin au traitement et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Grossesse

On n'a observé aucune malformation foetale significative lors d'études de tératologie réalisées chez la souris, la rate, la lapine et la guenon à l'aide de doses orales de ciclopirox allant, respectivement, jusqu'à 77, 23, 23 et 38,5 mg/kg/jour de ciclopirox olamine), d'une part, de même que chez la rate et la lapine au moyen de doses topiques allant respectivement jusqu'à respectivement 92,4 et 77 mg/kg/jour, d'autre part.

Au cours d'études de tératologie portant sur le ciclopirox sous forme d'acide libre, le produit a été administré à des rates, à des doses orales de 20, de 50 ou de 125 mg/kg/jour, et à des lapines, à des doses orales de 12,5, de 32 ou de 80 mg/kg/jour : aucune malformation foetale significative n'a été observée.

On ne dispose d'aucune étude bien conçue et adéquatement contrôlée sur l'utilisation topique du ciclopirox durant la grossesse. La solution topique de ciclopirox ne devrait donc être employé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés du traitement en justifient les risques pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le ciclopirox est excrété dans le lait maternel. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, la prudence est de mise lors de l'utilisation de la solution topique de ciclopirox durant l'allaitement.

Pédiatrie

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

Gériatrie

Les sujets de 65 ans ou plus n'étaient pas assez nombreux lors des essais cliniques avec excipient comparatif réalisés sur PENLAC aux États-Unis pour qu'on puisse déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle de sujets plus jeunes. Selon l'expérience clinique rapportée, il n'existe pas de différence de réactions au produit entre les patients âgés et les plus jeunes.

Renseignements à communiquer aux patients

On doit transmettre au patient des instructions sur l'emploi de PENLAC (voir la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS).

Voici ce qu'il faut dire au patient.

1. Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses de même qu'avec la peau, sauf celle qui entoure immédiatement l'ongle/les ongles à traiter. APO-CICLOPIROX est destiné à un usage externe seulement.
2. Appliquer APO-CICLOPIROX uniformément sur toute la tablette unguéale et sur 5 mm de la peau au pourtour de l'ongle. Dans la mesure du possible, appliquer APO-CICLOPIROX sur le lit de l'ongle, sous l'ongle et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détache du lit unguéal (p. ex. : onycholyse). L'application du produit sur la peau entourant l'ongle peut provoquer une légère irritation transitoire (rougeur).
3. Limer et couper les ongles une fois par semaine durant le traitement par APO-CICLOPIROX.
4. Durant le traitement, faire enlever la partie détachée de l'ongle infecté tous les mois par un professionnel de la santé.
5. Aviser un professionnel de la santé en cas de diabète ou d'engourdissement des orteils ou des doigts, afin qu'il en tienne compte dans l'élaboration du programme de soins.
6. Aviser un professionnel de la santé si les signes d'irritation augmentent (rougeurs,

démangeaisons, sensation de brûlure, ampoule, oedème, suintement) au lieu d'application.

7. On considère que 48 semaines de traitement quotidien par APO-CICLOPIROX, associé à l'élimination, par un professionnel de la santé, de la partie détachée de l'ongle infecté tous les mois, constituent habituellement un traitement complet permettant d'obtenir un ongle sain ou presque sain (atteinte unguéale résiduelle d'au plus 10 %).
8. Les premiers signes d'amélioration des symptômes peuvent ne se manifester qu'au bout de 6 mois d'un traitement comportant l'élimination des parties détachées de l'ongle infecté par un professionnel.
9. Il est possible que l'utilisation de ce médicament ne permette pas à l'ongle de retrouver une apparence parfaitement saine. En effet, à la fin des essais cliniques, moins de 12 % des patients avaient un ongle d'orteil sain ou presque sain.
10. Ne pas appliquer de vernis à ongles ordinaire ni d'autres produits cosmétiques sur les ongles traités.
11. N'utiliser le médicament que pour le problème pour lequel il a été prescrit.
12. Éviter d'utiliser le produit près d'une source de chaleur ou d'une flamme, car il est inflammable.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques avec excipient comparatif réalisés aux États-Unis, 9 % (30/327) des patients traités par solution topique de ciclopirox à 8 % p/p (vernis à ongles) et 7 % (23/328) des sujets qui recevaient l'excipient ont rapporté des effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) qui, selon les chercheurs, étaient liés aux substances étudiées. L'incidence de ces effets indésirables, inférieure à 1 %, était semblable dans les 2 groupes de patients pour tous les systèmes ou appareils, sauf la peau et les annexes. Au total, 8 % (27/327) des patients traités par le ciclopirox et 4 % (14/328) des sujets du groupe excipient ont signalé la survenue d'au moins 1 effet indésirable touchant la peau ou les annexes.

Érythème du pourtour de l'ongle et/ou de la partie proximale du repli cutané de l'ongle ont été les EISCT les plus fréquents liés au médicament à l'étude. Ces réactions (inscrites comme « éruptions cutanées ») se sont produites chez 5 % (16/327) des patients traités par la solution topique de ciclopirox et chez 1 % (3/328) des patients du groupe témoin.

Parmi les autres EISCT qu'on croit attribuables à la substance étudiée lors des essais avec excipient comparatif réalisés aux États-Unis, on note certains troubles unguéaux, tels que altération de la morphologie ou de la couleur, irritation et ongle incarné. L'incidence de ces troubles unguéaux était comparable dans chacun des groupes, soit 2 % (6/327) dans le groupe solution topique de ciclopirox et 2 % (7/328) dans le groupe excipient.

Les réactions au lieu d'application et/ou les sensations de brûlure à la peau ont été considérées comme liées au médicament à l'étude chez 1 % des sujets, tant dans le groupe solution topique de ciclopirox que dans le groupe excipient (3/327 et 4/328, respectivement).

Le tableau suivant donne un résumé des EISCT considérés comme liés au médicament à l'étude et signalés le plus souvent lors des essais de phase II et III avec excipient comparatif, réalisés aux États-Unis.

Système ou appareil EISCT	Solution topique de ciclopirox n (%)	Excipient n (%)
Nombre de patients traités	327 (100,00)	328 (100,0)
Patients ayant des EISCT considérés liés au traitement	30 (9,2)	23 (7,0)
Peau et annexes	27 (8,3)	14 (4,3)
Érythème pourtour ongle ou partie prox. repli cutané	16 (4,9)	3 (0,9)
Troubles unguéaux [†]	6 (1,8)	7 (2,1)
Réaction au lieu d'application/Sensation de brûlure	3 (0,9)	4 (1,2)
Autres [‡]	2 (0,6)	0 (0,0)
Autres	0 - 1 (0,0 - 0,3)	0 - 3 (0 - 0,9)

[†] Par exemple, altération de la morphologie ou de la couleur, irritation et ongle incarné.

[‡] Autres : Sécheresse de la peau, prurit.

On a évalué l'emploi de solution topique de ciclopirox pendant 48 autres semaines dans le cadre d'une prolongation d'essai ouvert mené auprès de patients traités antérieurement au cours des essais avec excipient comparatif. Trois pour cent (9/281) des patients traités par solution topique de ciclopirox ont éprouvé au moins un EISCT qui, selon l'investigateur, était lié aux substances étudiées. Les réactions signalées le plus souvent ont été une légère éruption cutanée — plus précisément un érythème périunguéal (1 % [2/281]) — et des troubles unguéaux (1 % [4/281]). L'incidence des autres EISCT considérés comme liés au médicament à l'étude était inférieure à 1 %.

Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques comparatifs et ouverts sur le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % réalisés ailleurs qu'aux États-Unis étaient similaires à ceux des essais réalisés dans ce pays.

Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance relatives aux produits contenant du ciclopirox, y compris le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, font état de dermite de contact.

SURDOSE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Le risque de surdose pendant un traitement topique par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % est extrêmement faible.

Lors d'une épreuve de toxicité orale aiguë réalisée chez le rat, la DL₅₀ était supérieure à 10 ml/kg de vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %. Cette dose correspond, chez un adulte pesant 60 kg, à 600 ml, soit plus de 1 000 flacons de 3 ml. Par ailleurs, le vernis à ongles ayant mauvais goût, il est improbable qu'une surdose par ingestion se produise.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le vernis à ongles APO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge complète de l'onychomycose. Cette prise en charge comprend l'élimination mensuelle, par un professionnel de la santé, des parties détachées de

l'ongle infecté, une taille hebdomadaire effectuée par le patient et l'application quotidienne du médicament. On devra élaborer avec soin le programme d'entretien des ongles chez le patient diabétique (voir **PRECAUTIONS**).

Soins des ongles exécutés par un professionnel de la santé

Tous les mois, un professionnel formé dans le traitement des troubles unguéaux doit éliminer les parties friables de l'ongle infecté, tailler les ongles infectés et limer la corne excédentaire.

Soins des ongles exécutés par le patient

Le patient doit éliminer les parties détachées de l'ongle infecté à l'aide d'une lime émeri, puis se couper les ongles tous les 7 jours après avoir enlevé le vernis à ongles APO-CICLOPIROX avec de l'alcool isopropylique, le tout conformément aux instructions d'un professionnel de la santé.

Le patient doit appliquer APO-CICLOPIROX sur tous les ongles infectés 1 fois par jour, à l'aide du pinceau applicateur, de préférence au coucher ou 8 heures avant de se laver.

APO-CICLOPIROX doit être appliqué uniformément sur toute la tablette unguéale.

Dans la mesure du possible, APO-CICLOPIROX doit être appliqué sur le lit de l'ongle, sous l'ongle et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détache du lit unguéal (p. ex. : onycholyse).

Le patient ne doit pas enlever APO-CICLOPIROX tous les jours. Le vernis doit être appliqué chaque jour sur la couche précédente, puis enlevé tous les 7 jours à l'aide d'alcool isopropylique. Le même cycle se répétera tout au long du traitement.

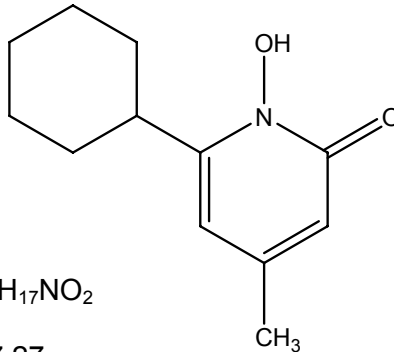
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination internationale: ciclopirox

Nom chimique : 1) 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthyl-2(1H)-pyridone
2) 2(1H)-Pyridinone, 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthyl-

Structure moléculaire :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₇NO₂

Poids moléculaire : 207,27

pH : 5,0

pKa : 7,2

Description : Le ciclopirox est une poudre allant de blanche à légèrement jaunâtre, cristalline, dont le point de fusion se situe entre 141 °C et 143 °C. Il est légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le dichlorométhane et dans l'éthanol à 96 %, et soluble dans l'éther.

Composition

Un gramme de vernis à ongles APO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) contient 80 mg de ciclopirox dans une base constituée d'acétate d'éthyle, d'alcool isopropylique et d'ester monobutylique de poly(éther méthylique vinylique/acide maléique) dans de l'alcool isopropylique. L'acétate d'éthyle et l'alcool isopropylique sont des solvants qui se vaporisent après application.

Stabilité et rangement du médicament

APO-CICLOPIROX doit être rangé à température ambiante entre 15 °C et 30 °C (59 °F – 86 °F) à l'abri de la lumière (remettre le flacon dans l'emballage après application). ATTENTION : produit inflammable. Garder à l'abri de la chaleur et du feu.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Le vernis à ongles APO-CICLOPIROX (Solution topique de ciclopirox 8 % p/p) est une solution translucide, incolore ou légèrement jaunâtre destinée à l'application topique. Il est disponible dans des flacons de verre de 6 g munis d'un couvercle à vis auquel est fixé un pinceau applicateur.

INFORMATIONS DESTINÉES AUX PATIENTS

Vous devez recevoir de votre médecin des instructions détaillées sur l'utilisation du vernis à ongles APO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p). Le produit fait partie d'un plan de traitement des infections des ongles (onychomycose) qui comprend l'enlèvement des parties infectées des ongles en plus du traitement quotidien par APO-CICLOPIROX. Discutez de votre plan de traitement avec votre médecin, afin de planifier l'enlèvement périodique des parties détachées infectées des ongles.

Avant d'utiliser ce médicament, avisez votre médecin en cas de :

- grossesse ou allaitement
- diabète sous injections d'insuline, ou neuropathie diabétique (nerfs endommagés par le diabète)
- antécédents d'immunosuppression (p. ex. : prise actuelle de corticoïdes par la bouche, zona prolongé, herpès oral (feu sauvage) ou génital)
- atteinte de l'appareil immunitaire (p. ex. : greffe d'organe, porteurs du VIH)
- prise de médicaments contre l'épilepsie
- utilisation de corticoïdes topiques tous les mois
- utilisation régulière de corticoïdes en inhalation

Informations destinées aux patients :

- Utilisez APO-CICLOPIROX tel que prescrit par votre médecin.
- APO-CICLOPIROX ne doit être utilisé qu'en **application topique**.
- En cas d'ingestion accidentelle, contactez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison le plus proche.
- N'appliquez pas APO-CICLOPIROX sur la peau ailleurs qu'autour des ongles à traiter. Si de la solution topique touche d'autres régions de votre peau, lavez à l'eau et au savon le plus tôt possible. Si la solution a séché sur la peau, enlevez-la doucement à l'aide d'un peu d'alcool à friction, puis lavez à l'eau et au savon.
- **N'appliquez pas** APO-CICLOPIROX aux yeux ou à toute muqueuse (p. ex. : bouche, muqueuses nasale et vaginale). Si APO-CICLOPIROX atteint vos yeux ou toute muqueuse, rincez immédiatement à l'eau.
- Afin d'obtenir les meilleurs résultats, il faut que votre médecin enlève tous les mois les parties détachées des ongles atteints. En cas de diabète ou d'engourdissements dans les orteils ou les doigts, parlez à votre médecin avant de couper vos ongles ou d'enlever des morceaux d'ongles.
- Avisez votre médecin si les endroits où vous avez appliqué le médicament deviennent rouges, se mettent à piquer, à brûler, à faire des ampoules, ou à suinter.
- Il faut généralement 48 semaines de traitement quotidien par APO-CICLOPIROX, associé à l'élimination, par votre médecin, de la partie détachée de l'ongle infecté tous les mois, pour obtenir un ongle sain ou presque sain (c'est-à-dire qu'au plus 10 % de l'ongle demeure atteint). Il est possible que vous deviez attendre au moins 6 mois avant de voir une amélioration.
- Il se peut que votre ongle ne redevienne jamais parfaitement normal avec ce produit. À la fin des essais cliniques, moins de 12 % des patients avaient des ongles normaux ou presque normaux.
- N'utilisez pas de vernis à ongle ou d'autre produit cosmétique pour les ongles sur les ongles que vous traitez.
- Évitez d'utiliser le produit près d'une source de chaleur ou de feu, le produit étant inflammable (il prend feu facilement).

- N'utilisez ce médicament que tel que prescrit par votre médecin ou votre pharmacien. Ne l'utilisez pour aucune autre raison.

Instructions destinées aux patients :

1. Avant de commencer le traitement, enlever toute partie détachée de l'ongle à l'aide d'un coupe-ongles ou d'une lime à ongles. En cas de diabète ou d'engourdissements dans les orteils ou les doigts, parlez à votre médecin avant de couper vos ongles ou d'enlever des morceaux d'ongles (Figures 1A & 1B).

Figure 1A

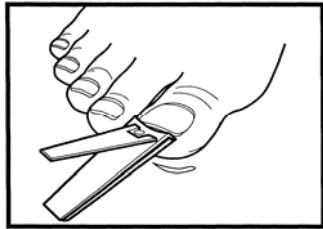
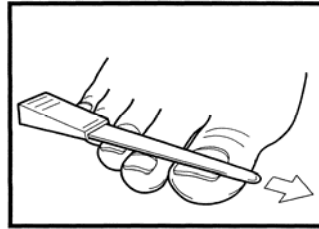
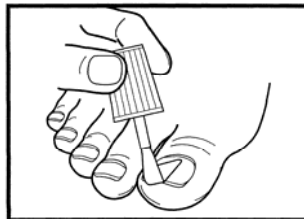


Figure 1B



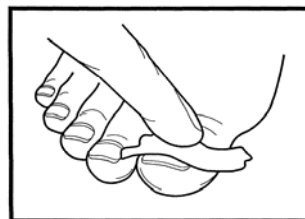
2. Appliquez APO-CICLOPIROX une fois par jour (au coucher de préférence) à tous les ongles atteints, à l'aide du pinceau applicateur. Appliquez APO-CICLOPIROX en couche uniforme à toute la surface de l'ongle et sur la peau entourant l'ongle. Si possible, appliquez APO-CICLOPIROX également sous l'ongle et sur la peau qui se trouve à cet endroit. Laissez sécher APO-CICLOPIROX (30 secondes environ) avant d'enfiler bas ou chaussettes (Figure 2). Après avoir appliqué APO-CICLOPIROX, attendez 8 heures avant de prendre un bain ou une douche. Après avoir appliqué APO-CICLOPIROX, remettez le pinceau dans la bouteille et vissez le couvercle fermement. Évitez de salir le pinceau.

Figure 2



3. Appliquez APO-CICLOPIROX chaque jour, par dessus la couche précédente.
4. Une fois par semaine (tous les 7 jours), enlevez APO-CICLOPIROX à l'aide d'alcool à friction (Figure 3). Enlevez le plus possible de la partie endommagée de l'ongle, à l'aide de ciseaux, d'un coupe-ongles ou d'une lime à ongles.

Figure 3

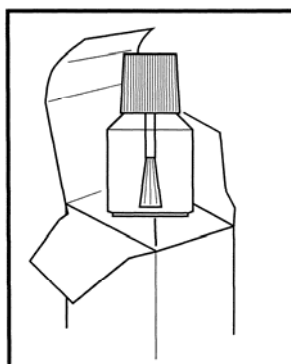


5. Répétez le processus (étapes 2 à 4).

Veillez prendre note :

1. Pour empêcher le couvercle de coller au flacon, évitez que APO-CICLOPIROX ne touche au filetage du flacon.
2. Pour éviter qu'APO-CICLOPIROX se dessèche, vissez le couvercle fermement après usage.
3. Pour protéger le produit de la lumière, remettez le flacon dans son emballage après usage (Figure 4).

Figure 4



MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Le mode d'action du ciclopirox a été étudié au moyen de divers modèles d'infection *in vitro* et *in vivo*. Selon une étude *in vitro*, le ciclopirox agirait par chélation de cations polyvalents (Fe+3 ou Al+3), ce qui inhiberait certaines enzymes dont l'activité dépend de métaux, responsables de la dégradation des peroxydes contenus dans la cellule fongique. On ignore toutefois la portée clinique de cette observation.

Il n'existe pas actuellement de méthode standardisée d'évaluation *in vitro* des champignons filamenteux. À cause de l'absence de méthode d'évaluation standardisée, les résultats peuvent varier substantiellement d'une étude à l'autre.

Études *in vitro* et *ex vivo*

Les études *in vitro* ont utilisé des méthodes à base de bouillons ou de milieux solides avec ou sans nutriments additionnels afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de ciclopirox contre les dermatophytes. On a ainsi obtenu un ensemble de valeurs de CMI, allant de 1 µg/ml à 20 µg/ml, pour les espèces *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*. La corrélation entre les résultats de CMI obtenus *in vitro* pour le ciclopirox et les résultats cliniques ne sont pas encore établis.

Une étude *ex vivo* a été menée sur le ciclopirox à 8 % contre des infections, nouvelles ou bien établies, de matériel provenant de sabots ovins par *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*. Après 10 jours de traitement, la croissance de *T. rubrum* et de *T. mentagrophytes* n'était que très minimalement affectée dans ce modèle. L'élimination des

dermatophytes du matériel provenant de sabots ovins n'a pu être obtenue dans ces modèles, que l'infection ait été nouvelle ou bien établie.

Évaluation de la susceptibilité de l'espèce *Trichophyton rubrum*

Les méthodes d'évaluation de la susceptibilité utilisées pour déterminer les valeurs de CMI du ciclopirox contre les dermatophytes, dont l'espèce *Trichophyton rubrum*, ne sont ni validées ni standardisées. Les valeurs de CMI du ciclopirox varient selon la méthode employée, la composition et le pH du milieu de culture et les nutriments ajoutés. On n'a pas établi de valeur seuil permettant de déterminer si les isolats cliniques de *Trichophyton rubrum* sont susceptibles ou résistants au ciclopirox.

Résistance

Aucune étude évaluant l'apparition de résistance microbienne chez les souches de *T. rubrum* exposées au ciclopirox à 8 % n'a été réalisée. Aucune étude de résistance croisée entre le ciclopirox et d'autres médicaments antifongiques n'a été réalisée.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie clinique

Une étude d'irritation cumulative par timbre cutané (21 jours d'irritation cumulative) a été effectuée auprès de 205 volontaires sains afin d'évaluer le potentiel d'irritation et de sensibilisation de l'application cutanée d'une solution topique de ciclopirox à 8 % p/p. L'étude comportait 1) une phase d'induction dans laquelle les patients étaient exposés à du vernis à ongles de ciclopirox à 8 %, à l'excipient, ou à de la vaseline (groupe témoin) durant trois semaines, afin d'évaluer le degré d'irritation; 2) une phase de repos de 11 jours; 3) une nouvelle phase d'application afin d'identifier les cas de sensibilisation. Ni le vernis à ongle au ciclopirox à 8 %, ni l'excipient, ni la vaseline n'ont produit d'index d'irritation cumulative suggérant un potentiel irritant cliniquement pertinent. Dans le groupe, 13 des patients exposés au ciclopirox, 5 de ceux exposés à l'excipient et 1 de ceux exposés à la vaseline ont présenté une réaction de grade 1; aucune des réactions n'atteignait le seuil définissant la sensibilisation. Sur la base de ces résultats, on peut s'attendre à ce que le vernis à ongles au ciclopirox à 8 % ne produise pas fréquemment de réactions d'irritation ou de sensibilisation lorsque utilisé tel que prescrit.

Pharmacocinétique clinique

In vitro

Des études utilisant du vernis à ongles au ciclopirox à 8 % radiomarké ont été réalisées afin d'évaluer la pénétration *in vitro* du produit actif lorsque le vernis est appliqué à des ongles humains avulsés.

Au cours d'une étude, environ 5 mg de vernis à ongles (correspondant à environ 400 µg de ciclopirox) ont été appliqués à 1 cm² d'ongles avulsés pour cause d'onychomycose. Les ongles étaient d'épaisseur variable, leur surface était soit lisse soit rainurée et leur apparence allait de normale à très anormale.

La pénétration du ciclopirox dans l'ongle, évaluée à partir de la radioactivité, atteignait environ 0,4 mm de profondeur. La concentration dans la tablette unguéale diminuait en fonction de la profondeur. La concentration dans le lit de l'ongle n'a pas été mesurée.

In vivo

Une étude ouverte, réalisée dans un seul centre, portant sur des patients (n = 5) atteints d'onychomycose sous-unguéale, a été menée afin de mesurer l'absorption générale du

ciclopirox après traitement à la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p. Le vernis était appliqué uniformément sur l'ensemble de la tablette unguéale et sur la peau entourant l'ongle (environ 5 mm de peau) de tous les ongles (doigts et orteils, soit 20 ongles). Si possible, le vernis était également appliqué au lit de l'ongle, sous l'ongle et sur la surface ventrale de la tablette unguéale si elle était décollée du lit de l'ongle. Avant d'appliquer une nouvelle couche, l'ancienne couche était enlevée à l'eau et au savon, et chaque ongle était badigeonné d'alcool isopropylique.

La concentration sérique du ciclopirox, mesurée au hasard, ainsi que l'élimination urinaire du ciclopirox sur une période de 24 heures, ont été évaluées après 2 semaines, après 1, 2, 4 et 6 mois de traitement, puis 4 semaines après l'arrêt du traitement. Au cours de cette étude, le taux sérique de ciclopirox variait entre 12 et 80 ng/ml. D'après les valeurs urinaires, l'absorption moyenne du ciclopirox était inférieure à 5 % de la dose de vernis à ongles appliquée. Un mois après la fin du traitement, les concentrations sérique et urinaire du ciclopirox étaient inférieures au seuil de détection.

TOXICOLOGIE

Vernis à ongles de ciclopirox à 8 %

Toxicité à court terme

Une dose unique de 10 ml/kg de poids corporel de vernis à ongles de ciclopirox à 8 % a été administrée à 10 rats et 10 rates Sprague-Dawley. La DL₅₀ du vernis à ongles de ciclopirox à 8 % a été évaluée à plus de 10 ml/kg chez les rats mâles et femelles. Les changements en pathologie macroscopique notés chez l'animal mort comprenaient la présence de médicament durci dans l'estomac et une tache rouge foncé sur la vessie. Lors de la nécropsie, après 7 jours, huit des rats présentaient des granules de la taille d'un pois (probablement du médicament durci) dans l'estomac.

Mutagénicité

Les tests de toxicité génique *in vitro* suivants ont été effectués avec le vernis à ongle de ciclopirox à 8 % : test d'Ames sur *Salmonella* (négatif); test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rats (négatif); test de transformation cellulaire BALB/c3T3 (positif); la réaction positive au vernis lors du test BALB/c3T3 a été attribuée à la présence de la résine Gantrez® ES-435 (ester monobutylique de poly(éther méthylique vinylique/acide maléique) qui donne également des résultats positifs à ce test. Il est possible que tendance de cette résine à former une pellicule ait faussé les résultats du test de transformation cellulaire. La résine Gantrez® ES-435 s'est révélée non mutagène *in vitro* dans un test de mutagénicité sur des cellules de lymphome de souris (avec ou sans activation) et dans un test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rat.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le vernis à ongles de ciclopirox à 8 %.

Toxicité locale

Le vernis à ongles de ciclopirox à 8 % a été testé sur peau saine et sur abrasions chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Des doses de 0,5 ml ont été appliquées à deux endroits (tondus, l'un intact, l'autre avec abrasion) sur les flancs de chaque animal, puis on a recherché des signes visibles d'irritation cutanée à ces endroits, 24 et 72 heures après application. Aucun œdème n'a été noté sur les animaux, à aucun moment. L'indice principal d'irritation dermique, dans cette étude, atteignait 1,17. Par conséquent, on ne peut considérer le vernis à ongles de ciclopirox à 8 % comme un irritant primaire.

On a également évalué l'irritation primaire de l'œil par le vernis à ongles de ciclopirox à 8 % chez six lapins blancs de Nouvelle-Zélande. On a observé des signes d'irritation de la cornée, de l'iris et de la conjonctive des six lapins 24, 48 et 72 heures après instillation. Une irritation légère était notée après 24 heures chez les six lapins, et l'irritation s'aggravait progressivement chez cinq des six lapins après 72 heures. À partir des résultats de cette étude, on considère que le vernis à ongles de ciclopirox à 8 % est un irritant oculaire.

Ingrédient actif du ciclopirox

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité du ciclopirox (solutions à 1 % et à 5 % dans polyéthylène glycol 400) menée chez la souris, avec application deux fois par semaine durant 50 semaines, puis période d'observation sans médicament de 6 mois suivie de nécropsie n'a révélé aucune évidence de tumeur aux sites d'application.

Mutagénicité

Les tests de toxicité génique *in vitro* suivants ont été effectués avec le ciclopirox : test d'Ames sur *Salmonella* et sur *E. coli* (négatif); évaluation d'aberrations chromosomiques dans les fibroblastes pulmonaires de hamster chinois V79, avec et sans activation métabolique (positif); test HGPRT de mutation génique sur des fibroblastes pulmonaires de hamster chinois V79 (négatif); test de synthèse non programmée de l'ADN sur des cellules humaines A549 (négatif); et test de transformation cellulaire BALB/c3T3 (négatif). Lors d'une évaluation cytogénétique de moelle osseuse de hamster chinois effectuée *in vivo*, le ciclopirox n'a produit aucune aberration chromosomique à la dose de 5 000 mg/kg.

Reproduction et tératogénicité

Des études sur la reproduction chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 3,85 mg/kg/jour de ciclopirox (sous forme de ciclopirox olamine), soit 1,4 fois environ l'exposition potentielle à la dose topique maximale recommandée chez l'humain (DTMRH), n'ont révélé aucun effet spécifique sur la fertilité ou sur d'autres paramètres liés à la reproduction. Le calcul de la DTMRH (en mg/m²) se fonde sur la présomption d'une absorption générale de 100 % de 27,12 mg de ciclopirox (~340 mg de vernis à ongle de ciclopirox à 8 %) couvrant tous les ongles de doigts et d'orteils ainsi que 5 mm de peau entourant les ongles, et de l'oncholyse jusqu'à une étendue maximale de 50 %.

Les études de tératologie chez la souris, le rat, le lapin et le singe, à des doses orales allant respectivement jusqu'à 77, 23, 23 ou 38,5 mg/kg/jour de ciclopirox (sous forme de ciclopirox olamine), c'est-à-dire respectivement 14, 8, 17 et 28 fois la DTMRH, de même que chez le rat et le lapin recevant des doses topiques allant jusqu'à respectivement 92,4 et 77 mg/kg/jour, c'est-à-dire respectivement 33 et 55 fois la DTMRH, n'ont révélé aucune malformation foétale significative.

BIBLIOGRAPHY

1. Bohn M, Kraemer K. The dermatopharmacologic profile of ciclopirox 8% nail lacquer. *J Am Podiatr Med Association* 2000; 90 (10): 491-494.
2. Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. Suppl du *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (4): S57-S69.
3. Ceschin-Roques CG, Hänel H, Pruja-Bougaret SM, Luc J, Vandermander J, Michel G. Ciclopirox nail lacquer 8%: *In vivo* penetration into and through nails and *in vitro* effect on pig skin. *Skin Pharmacol* 1991; 4: 89-94.
4. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. Suppl du *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (4): S70-S80.
5. Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. *J Am Podiatr Med Association* 2000; 90 (10): 495-501.
6. Hänel H, Raether W, Dittmar W. Evaluation of fungicidal action *in vitro* and in a skin model considering the influence of penetration kinetics of various standard antimycotics. *Annals NY Acad Sci* 1988; 544: 329-337.
7. Monographie de produit. VERNIS À ONGLES PENLAC® (Solution topique de ciclopirox 8% p/p); Antifongique topique; Sanofi-Aventis Canada, Inc., Numéro de contrôle. 106108. 30 mai 2006.