

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TARO-CICLOPIROX

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

VERNIS À ONGLES

Antifongique topique

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1
N° de contrôle de la présentation : 125828

Date de préparation :
9 juin 2010

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TARO-CICLOPIROX

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

VERNIS À ONGLES

Antifongique topique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le ciclopirox sous forme d'acide libre est un antimycotique qui inhibe la croissance de plusieurs champignons *in vitro*, notamment *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *Candida pseudotropicalis*.

Le mode d'action du ciclopirox a été examiné lors d'études *in vitro* et *in vivo* réalisées à l'aide de divers modèles d'infection. Selon une étude *in vitro*, le ciclopirox agirait par chélation de cations polyvalents (Fe^{+3} ou Al^{+3}), ce qui donnerait lieu à une inhibition des enzymes métallo-dépendantes responsables de la dégradation des peroxydes contenus dans la cellule fongique. On ignore toutefois la portée clinique de cette observation.

Paramètres pharmacocinétiques

Lors d'études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal et l'être humain, on a 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 l'administration par voie orale d'une dose de 10 mg de substance radiomarquée (ciclopirox radiomarqué au carbone 14) à des volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité a été excrétée par voie rénale dans un délai de 12 heures. Quarante-quatre pour cent de la radioactivité excrétée revêtait la forme de glucuronides. La glucuronidation constitue donc la principale voie métabolique du composé.

L'absorption générale du ciclopirox a été mesurée chez 5 patients atteints d'une onychomycose dermatophytique, qui ont appliqué la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p 1 fois par jour pendant 6 mois sur l'ongle de leurs 10 doigts et de leurs 10 orteils de même que sur 5 mm de peau au pourtour de l'ongle. Les concentrations sériques du ciclopirox au hasard, et 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 a varié entre 12 et 80 ng/mL. À en juger par les valeurs urinaires, l'absorption moyenne du

ciclopirox s'est établie à moins de 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.

Lors de 2 essais avec excipient comparatif, des patients ont appliqué la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p sur tous les ongles de leurs orteils et sur les ongles atteints de leurs doigts. Sur 66 sujets utilisant le traitement actif choisis au hasard, 24 ont présenté une concentration sérique décelable de ciclopirox à un moment donné de l'intervalle posologique (éventail : 10,0 à 24,6 ng/mL). Il importe toutefois de préciser que 11 de ces 24 patients utilisaient en concomitance un médicament à base de ciclopirox sous forme de ciclopirox olamine (crème Loprox®).

La pénétration de la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p a été évaluée dans le cadre d'une étude *in vitro*. Après avoir appliqué du ciclopirox radiomarqué 1 fois sur des ongles d'orteils atteints d'une onychomycose et ayant fait l'objet d'une avulsion, 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 recours au traitement topique à l'aide du VERNIS À ONGLES TARO-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 aux prises avec une onychomycose légère ou modérée (causée par *Trichophyton rubrum*) des ongles de doigts et des ongles d'orteils, sans atteinte de la lunule. Ce programme de prise en charge comprend l'élimination fréquente (p. ex., 1 fois par mois) des parties libres de l'ongle infecté par un professionnel de la santé possédant des compétences particulières dans le diagnostic ainsi que le traitement des troubles unguéaux et capable d'effectuer des interventions unguéales mineures. Ainsi, TARO-CICLOPIROX ne doit 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 la section PRÉCAUTIONS).

Résultats des essais cliniques repères :

La solution topique de ciclopirox à 8 % p/p a été utilisée pour le traitement d'une onychomycose siègeant au gros orteil (sans atteinte de la lunule) lors de 2 essais repères réalisés à double insu avec placebo. Les patients ont été traités 1 fois par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines et se faisaient enlever, 1 fois par mois, la partie libre de l'ongle infecté par l'investigateur. Au début de l'essai, de 20 % à 65 % de la tablette

unguéale cible était atteinte.

Critères d'évaluation (population admise au début de l'essai)

| Variable d'efficacité | Essai 312‡ | | Essai 313‡ | |
|-------------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------|
| | Ciclopirox | Placebo | Ciclopirox | Placebo |
| Réussite 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 avec KOH négative, atteinte de ≤ 10 % de l'ongle cible

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

3 Guérison mycologique : culture et épreuve avec 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 $\leq 0,02$, répartition par établissement)

L'efficacité du traitement après la fin de l'essai a été évaluée uniquement chez les patients qui avaient obtenu une guérison clinique. Ainsi, on a 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

L'emploi du VERNIS À ONGLES TARO-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.

MISES EN GARDE

Le VERNIS À ONGLES TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) n'est pas destiné à un usage ophtalmique, oral ni intravaginal. Il doit être utilisé uniquement sur les ongles et sur la peau qui entoure immédiatement les ongles.

PRÉCAUTIONS

On n'a réalisé aucune étude permettant de déterminer si le ciclopirox pourrait atténuer l'efficacité des antifongiques administrés par voie générale indiqués pour le traitement des onychomycoses. Par conséquent, l'utilisation concomitante du VERNIS À ONGLES TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) et d'antifongiques administrés par voie générale indiqués pour le traitement des onychomycoses n'est pas recommandée (voir

la section INDICATION ET USAGE CLINIQUE).

L'efficacité et l'innocuité de la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p 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, receveurs de greffe, personnes qui doivent prendre des médicaments pour maîtriser l'épilepsie, et diabétiques insulino-dépendants ou atteints d'une neuropathie diabétique. Ont également été exclus des essais cliniques les patients souffrant d'un pied d'athlète grave siégeant à la plante du pied (de type mocassin).

À ce jour, on n'a pas acquis d'expérience clinique pertinente auprès de patients atteints de diabète insulino-dépendant ou d'une neuropathie diabétique. Il convient de soupeser soigneusement les risques associés à l'élimination des parties libres des ongles infectés par un professionnel de la santé et à la taille des ongles par le patient avant de prescrire TARO-CICLOPIROX à une personne ayant des antécédents de diabète sucré insulino-dépendant ou de neuropathie diabétique.

En cas de réaction évoquant une sensibilité ou une irritation due à un produit chimique pendant l'utilisation de TARO-CICLOPIROX, on doit mettre fin au traitement et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Emploi chez la femme enceinte :

On n'a pas observé de malformations foetales significatives lors des études de tératologie réalisées chez la souris, la rate, la lapine et la guenon à l'aide de doses orales de ciclopirox ayant atteint respectivement 77, 23, 23 et 38,5 mg (ciclopirox olamine/kg/jour), d'une part, de même que chez la rate et la lapine au moyen de doses topiques ayant atteint respectivement 92,4 et 77 mg/kg/jour, d'autre part.

Le ciclopirox sous forme d'acide libre a, lui aussi, fait l'objet d'études de tératologie. On a administré à des rates des doses de 20, de 50 ou de 125 mg/kg/jour par voie orale, et à des lapines des doses de 12,5, de 32 ou de 80 mg/kg/jour par voie orale : aucune malformation foetale significative n'a été observée.

On ne dispose d'aucune étude bien conçue et comportant une comparaison valable sur l'utilisation topique du ciclopirox chez la femme enceinte. TARO-CICLOPIROX ne devrait donc être employé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés du traitement en justifient les risques pour le fœtus.

Emploi chez la femme qui allaite :

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 rigueur lors de l'utilisation de TARO-CICLOPIROX chez une femme qui allaite.

Emploi chez l'enfant :

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

Emploi chez la personne âgée :

Les sujets de 65 ans ou plus n'étaient pas assez nombreux lors des essais cliniques avec excipient comparatif réalisés sur la solution topique de ciclopirox à 8 % p/p 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 dont on a fait état, la réaction au traitement ne diffère pas chez les personnes âgées.

Renseignements à transmettre au patient :

On doit transmettre au patient des instructions sur l'emploi de TARO-CICLOPIROX (voir la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT).

Voici l'information qu'il faut communiquer 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 à traiter. TARO-CICLOPIROX est destiné à un usage externe seulement.
2. Appliquer TARO-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 TARO-CICLOPIROX sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détache du lit unguéal (p. ex., dans un cas d'onycholyse). L'application du produit sur la peau entourant l'ongle peut provoquer une légère irritation transitoire (rougeurs).
3. Se limer et se couper les ongles 1 fois par semaine pendant le traitement par TARO-CICLOPIROX.
4. Pendant le traitement, faire enlever la partie libre de l'ongle infecté tous les mois par un professionnel de la santé.
5. En cas de diabète ou d'engourdissement des orteils ou des doigts, aviser un professionnel de la santé, qui devra tenir compte de ces particularités lors de l'élaboration d'un programme d'entretien des ongles.
6. Si des signes d'irritation plus marquée apparaissent au lieu d'application (rougeurs, démangeaisons, sensation de brûlure, ampoule, oedème, suintement), en informer un professionnel de la santé.
7. Un traitement quotidien par TARO-CICLOPIROX et l'élimination, par un professionnel de la santé, de la partie libre de l'ongle infecté tous les mois pendant une période allant jusqu'à 48 semaines 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 libres 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, moins de 12 % des patients avaient un ongle d'orteil sain ou presque sain à la fin des essais cliniques.
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 trouble de santé pour lequel il a été prescrit.
12. Ne pas utiliser le médicament près d'une source de chaleur ou de flammes nues, car il est inflammable.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques avec excipient comparatif réalisés aux États-Unis, 9 % (30/327) des patients traités par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % p/p et 7 % (23/328) des sujets qui recevaient l'excipient ont fait état d'effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) qui, selon l'investigateur, étaient liés aux substances étudiées. L'incidence de ces effets indésirables, inférieure à 1 %, était semblable dans les 2 groupes de sujets 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.

L'érythème péri-unguéal et l'érythème de la partie proximale du repli cutané de l'ongle ont été les EISCT liés au médicament à l'étude les plus fréquents. Ces réactions (considérées comme des éruptions cutanées) se sont produites chez 5 % (16/327) des patients traités par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % p/p et chez 1 % (3/328) des sujets du groupe excipient.

Parmi les autres EISCT qui pourraient avoir été causés par les substances à l'étude lors des essais avec excipient comparatif réalisés aux États-Unis, on note les troubles unguéaux, tels que l'altération de la morphologie ou de la couleur, l'irritation et l'ongle incarné. L'incidence de ces troubles unguéaux était comparable dans chacun des groupes, soit 2 % (6/327) dans le groupe vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % p/p 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 vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % p/p que dans le groupe excipient (3/327 et

4/328, respectivement).

On trouve dans le tableau ci-après 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 à 8 % p/p n (%) | Excipient n (%) |
|--|---|--------------------|
| Nombre de patients traités | 327 (100,0) | 328 (100,0) |
| Patients avec EISCT liés au traitement | 30 (9,2) | 23 (7,0) |
| Peau et annexes | 27 (8,3) | 14 (4,3) |
| Érythème péri-unguéal / Érythème de la partie proximale du repli cutané de l'ongle | 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) |
| Autre‡ | 2 (0,6) | 0 (0,0) |
| Tous les autres systèmes ou appareils | 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.

L'emploi du vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été évalué pendant 48 autres semaines dans le cadre d'un essai de prolongation ouvert auquel prenaient part des sujets traités antérieurement lors des essais avec excipient comparatif. Trois pour cent (9/281) des patients traités par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % ont éprouvé au moins 1 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]). Les autres EISCT considérés comme liés au médicament à l'étude sont survenus suivant une incidence 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.

Expérience post-commercialisation :

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 dermatite de contact.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le risque de surdosage 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 a été 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, comme le vernis à ongles a mauvais goût, il est improbable qu'un surdosage se produise par suite de son ingestion.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le recours au VERNIS À ONGLES TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) est indiqué dans le cadre d'une prise en charge unguéale complète chez les patients aux prises avec une onychomycose. Cette prise en charge comprend l'élimination mensuelle des parties libres de l'ongle infecté par un professionnel de la santé, 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 la section PRÉCAUTIONS).

Soins unguéaux relevant d'un professionnel de la santé :

Un professionnel expérimenté dans le traitement des troubles unguéaux doit procéder à l'élimination mensuelle des parties libres de l'ongle infecté, à la taille de l'ongle nyctolytique et au limage des tissus cornés excédentaires.

Soins unguéaux relevant du patient :

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

Le patient doit appliquer TARO-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.

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

Dans la mesure du possible, TARO-CICLOPIROX doit être appliqué sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détache du lit unguéal (p. ex., dans un cas d'onycholyse).

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

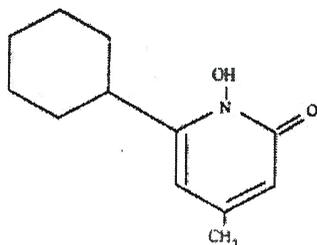
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Ciclopirox

Dénomination chimique : 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthyl-2(1H)-pyridone

Formule moléculaire : $C_{12}H_{17}NO_2$

Formule développée :



Masse moléculaire : 207,28

pH : 5,0

pKa : 7,2

Description : Le ciclopirox est une poudre blanche ou blanc jaunâtre dont le point de fusion se situe à 140 °C. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, l'isopropanol et l'acétone, et très soluble dans le toluène et le méthanol.

Composition

Chaque gramme de VERNIS À ONGLES TARO-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 du poly(oxyde de méthyle et de vinyle/acide maléique) dans de l'alcool isopropylique. L'acétate d'éthyle et l'alcool isopropylique sont des solvants qui se vaporisent après l'application.

Stabilité et entreposage

TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) doit être conservé à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C. Ce produit craint la lumière : le remettre dans sa boîte après chaque utilisation. ATTENTION : Produit inflammable. Tenir loin de la chaleur et des flammes.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le VERNIS À ONGLES TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) est une solution claire, incolore ou légèrement jaunâtre, à appliquer uniquement sur les ongles des doigts et des orteils de même que sur la peau qui entoure immédiatement les ongles. Il est offert en flacons de verre de 6 grammes munis d'un bouchon à vis auquel est fixé un pinceau applicateur.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Votre médecin doit vous donner des instructions détaillées sur l'emploi du VERNIS À ONGLES TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p). Ce produit doit être utilisé dans le cadre d'un programme de traitement des infections fongiques des ongles (onychomycoses) prévoyant l'élimination régulière et progressive de l'ongle infecté ainsi qu'un traitement quotidien par TARO-CICLOPIROX. Discutez de votre plan de traitement avec votre médecin afin d'assurer que la partie libre de l'ongle infecté sera enlevée de façon régulière.

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament :

- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous êtes diabétique et vous devez prendre de l'insuline ou vous souffrez d'une neuropathie diabétique (maladie du système nerveux causée par le diabète).
- Vous avez des antécédents d'immunosuppression (p. ex., vous prenez actuellement des corticostéroïdes par voie orale, vous avez eu plusieurs épisodes de zona [herpes zoster] ou un épisode de longue durée, ou vous souffrez d'herpès buccal ou génital [herpes simplex]).
- Vous avez un déficit immunitaire (p. ex., vous avez subi une greffe d'organe ou vous êtes porteur du VIH).
- Vous devez prendre des médicaments contre l'épilepsie.
- Vous prenez ou devez prendre des corticostéroïdes topiques tous les mois.
- Vous utilisez régulièrement des stéroïdes par inhalation.

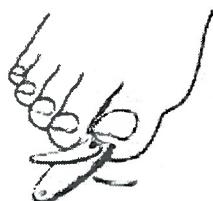
Renseignements généraux :

- Utilisez TARO-CICLOPIROX en suivant les instructions de votre médecin.
- TARO-CICLOPIROX est destiné à un **usage topique seulement**.
- Si quelqu'un avale TARO-CICLOPIROX par accident, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre centre antipoison.
- Assurez-vous que TARO-CICLOPIROX entre en contact seulement avec la peau qui entoure immédiatement l'ongle à traiter. Si TARO-CICLOPIROX touche à la peau à un

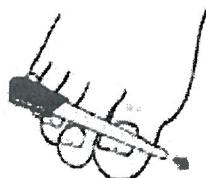
autre endroit, lavez la peau à l'eau et au savon le plus tôt possible. Si TARO-CICLOPIROX a séché sur la peau, enlevez-le en frottant délicatement à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à friction, puis lavez la région à l'eau et au savon.

- **N'appliquez pas** TARO-CICLOPIROX sur les yeux ni sur les muqueuses (p. ex., le nez, la bouche et le vagin). En cas de contact avec les yeux ou une muqueuse, rincez immédiatement à l'eau claire.
- Pour obtenir les meilleurs résultats possible, vous devez faire enlever tous les mois, par votre médecin, la partie libre de l'ongle infecté. Si vous êtes diabétique ou avez des engourdissements dans les orteils ou les doigts, parlez-en à votre médecin avant de vous couper les ongles ou d'enlever tout débris d'ongles.
- Si vous voyez des rougeurs, des ampoules ou de l'enflure aux endroits où vous avez appliqué le produit, ou si vous commencez à ressentir des démangeaisons, une sensation de brûlure ou remarquez un suintement, parlez-en à votre médecin.
- Un traitement quotidien par TARO-CICLOPIROX et l'élimination, par votre médecin, de la partie libre de l'ongle infecté tous les mois pendant une période allant jusqu'à 48 semaines suffisent habituellement pour obtenir un ongle sain ou presque sain (c'est-à-dire qu'au plus 10 % de l'ongle est encore atteint). Il se peut que les premiers signes d'amélioration ne soient visibles qu'au bout de 6 mois.
- Il est possible que l'ongle ne retrouve jamais une apparence parfaitement saine. En effet, moins de 12 % des patients avaient un ongle d'orteil sain ou presque sain à la fin des études cliniques.
- N'appliquez pas de vernis à ongle ordinaire ni d'autres produits cosmétiques sur les ongles traités.
- N'utilisez pas le produit près d'une source de chaleur ou de flammes nues, car il est inflammable (il prend feu facilement).
- Utilisez ce médicament exactement comme vous l'a expliqué votre médecin ou votre pharmacien. Ne l'employez pour aucune autre raison.

Mode d'emploi :

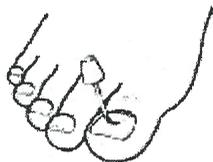


1. Avant de commencer le traitement, enlevez toute partie d'ongle libre ou tout débris d'ongle à l'aide d'un coupe-ongles ou d'une lime à ongles. Si vous êtes diabétique ou avez des engourdissements dans les orteils ou les doigts, parlez-en à votre médecin avant de vous couper les ongles ou d'enlever tout débris d'ongles.

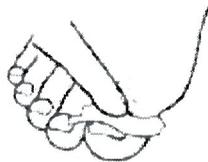


2. Appliquez TARO-CICLOPIROX 1 fois par jour (de préférence au coucher) sur tous les ongles infectés à l'aide du pinceau applicateur. Étendez TARO-CICLOPIROX uniformément sur toute la surface de l'ongle et sur la peau entourant immédiatement l'ongle. Dans la mesure du possible, TARO-CICLOPIROX doit aussi être appliqué sous l'ongle et sur la peau située en-dessous de l'ongle. Laissez sécher TARO-CICLOPIROX (environ 30 secondes) avant de mettre des chaussettes ou des bas. Attendez 8 heures avant de prendre un bain ou une douche.

Lorsque vous aurez terminé l'application, remettez le pinceau dans le flacon, puis refermez bien le bouchon. Gardez le pinceau propre.

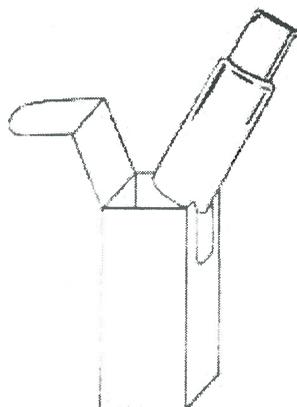


3. Appliquez TARO-CICLOPIROX tous les jours, sur la couche précédente.



4. Une fois par semaine (tous les 7 jours), enlevez TARO-CICLOPIROX à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à friction. Enlevez ensuite la plus grande partie possible des ongles atteints avec des ciseaux, un coupe-ongles ou une lime à ongles.

5. Répétez les étapes 2 à 4.



Important :

1. Pour éviter que le bouchon ne colle au flacon, ne laissez pas TARO-CICLOPIROX entrer en contact avec les rainures du flacon.
2. Pour éviter que la solution ne sèche, assurez-vous de bien refermer le flacon après chaque utilisation.
3. Protégez le médicament de la lumière en remettant le flacon dans sa boîte après chaque utilisation.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Le mode d'action du ciclopirox a été examiné lors d'études *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 donnerait lieu à une inhibition des enzymes métallo-dépendantes responsables de la dégradation des peroxydes contenus dans la cellule fongique. On ignore toutefois la portée clinique de cette observation.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode normalisée d'évaluation *in vitro* des champignons filamenteux. Par conséquent, les résultats peuvent varier notablement d'une étude à l'autre.

Études *in vitro* et *ex vivo*

La concentration minimale inhibitrice (CMI) du ciclopirox envers les dermatophytes a été déterminée à l'aide de méthodes *in vitro* reposant sur l'emploi de divers milieux, tant liquides que solides, avec ou sans apport de nutriments. On a donc obtenu un large éventail (de 1 à 20 $\mu g/mL$) de CMI à l'égard de *Trichophyton rubrum* et de *Trichophyton mentagrophytes*. La corrélation entre les CMI *in vitro* du ciclopirox et le résultat clinique du traitement n'est pas encore établie.

On a réalisé une étude *ex vivo*, à l'aide de matériel provenant de sabots d'ovins, sur l'emploi du ciclopirox à 8 % contre des infections récentes et anciennes par *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*. Après 10 jours de traitement, la croissance de *T. rubrum* et de *T. mentagrophytes* a été très légèrement modifiée chez le modèle d'infection ancienne. Les moisissures n'ont pas été éliminées du matériel d'étude, ni dans l'infection récente ni dans l'infection ancienne.

Évaluation de la sensibilité de *Trichophyton rubrum*

Les méthodes d'évaluation *in vitro* de la CMI du ciclopirox envers les dermatophytes, dont *Trichophyton rubrum*, n'ont fait l'objet d'aucune normalisation ni validation. La CMI du ciclopirox variera donc en fonction de l'épreuve réalisée, de la composition et du pH du milieu de culture ainsi que de l'ajout de nutriments. Par ailleurs, on n'a pas fixé de limites d'inhibition permettant de déterminer si un isolat clinique de *Trichophyton rubrum* est sensible ou résistant au ciclopirox.

Résistance

Aucune étude n'a été réalisée dans le but d'évaluer l'acquisition d'une pharmacorésistance par les isolats de *T. rubrum* exposés à la solution topique de ciclopirox à 8 %. Il n'existe pas d'études non plus sur la résistance croisée entre le ciclopirox et d'autres antifongiques connus.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie clinique

On a réalisé un test épicutané par exposition répétée (irritation cumulative sur 21 jours) chez 205 volontaires sains afin d'évaluer le pouvoir irritant et sensibilisant du VERNIS À ONGLES TARO-CICLOPIROX (solution topique de ciclopirox à 8 % p/p) en traitement topique. Au cours de la première phase, celle de l'induction, les sujets ont été exposés au vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, à l'excipient et à de la vaseline (témoin négatif) pendant 3 semaines, après quoi les réactions cutanées ont été évaluées. Venait ensuite une phase de repos de 11 jours, suivie d'une phase de provocation de 4 jours visant à déterminer si le sujet avait été sensibilisé. Les indices d'irritation cumulative obtenus avec le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, l'excipient et la vaseline semblent indiquer que ces substances ne possèdent aucun pouvoir irritant pertinent sur le plan clinique. Une réaction de stade 1 au vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, à l'excipient et à la vaseline est survenue respectivement chez 13, 5 et 1 sujet(s) 48 heures après la provocation; cependant, aucune de ces réactions ne répondait aux critères de sensibilisation établis. Ainsi, il y a lieu de croire que l'utilisation du vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % conformément au mode d'emploi n'entraînera pas une fréquence élevée d'irritations et de réactions de sensibilisation.

Pharmacocinétique clinique

In vitro

Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été soumis à des études au cours desquelles on a radiomarké la substance afin d'évaluer la pénétration et la perméation de l'ingrédient actif après l'application du vernis sur des ongles d'orteils humains prélevés par excision.

Dans l'une de ces études, on a appliqué environ 5 mg de vernis à ongles (soit approximativement 400 µg de ciclopirox), sur une surface de 1 cm², sur 15 ongles d'orteils ayant fait l'objet d'une avulsion en raison d'une onychomycose. L'épaisseur des ongles variait, tout comme leur surface (de lisse à striée) et leur apparence (de normale à très anormale).

La radioactivité a permis de constater que le ciclopirox pénètre dans l'ongle jusqu'à une profondeur d'environ 0,4 mm. La concentration dans la tablette unguéale diminuait en fonction de la profondeur de l'ongle. Les concentrations dans le lit de l'ongle n'ont pas été mesurées.

In vivo

Pour évaluer l'absorption générale du ciclopirox après un traitement à l'aide du vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, on a réalisé un essai ouvert ayant réuni 5 patients d'un seul et même établissement qui souffraient d'une onychomycose sous-unguéale touchant la partie distale des ongles des doigts. Le vernis a été appliqué uniformément sur toute la tablette unguéale de même que dans les régions proximale et latérale du repli cutané (sur une surface d'environ 5 mm) de tous les ongles des doigts et des orteils (c'est-à-dire sur 20 ongles au total). Dans la mesure du possible, le vernis a également été appliqué sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détachait du lit unguéal. Avant l'application d'une nouvelle couche de vernis, on enlevait la couche précédente avec de l'eau et du savon, puis on frottait chaque ongle à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool isopropylique.

On a évalué les concentrations sériques du ciclopirox au hasard, et l'élimination urinaire du ciclopirox sur une période de 24 heures, 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 du ciclopirox se situait entre 12 et 80 ng/mL. À en juger par les valeurs urinaires, l'absorption moyenne du ciclopirox s'est établie à moins de 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 à base de ciclopirox à 8 %

Toxicité aiguë

On a administré le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % à des rats Sprague-Dawley –

10 mâles et 10 femelles – en 1 dose orale unique de 10 mL/kg de poids corporel. La DL₅₀ orale du vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été évaluée à plus de 10 mL/kg chez les rats mâles et femelles. Les altérations pathologiques macroscopiques observées chez l'animal mort consistaient en la présence de substance médicamenteuse durcie dans l'estomac et d'une tache rouge foncé sur la vessie. Lors de l'autopsie pratiquée le 7^e jour, on a découvert des boules de la taille d'un pois (probablement la substance médicamenteuse durcie) dans l'estomac de 8 des rats.

Mutagénicité

Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a fait l'objet des épreuves de génotoxicité *in vitro* suivantes : test d'Ames sur *Salmonella* (négatif); test de synthèse d'ADN asynchrone sur des hépatocytes de rat (négatif); test de transformation cellulaire sur cellules BALB/c3T3 (positif). Cette réaction positive a été imputée à l'ester monobutylique du poly(oxyde de méthyle et de vinyle/acide maléique) (Gantrez® ES-435), une résine pour laquelle ce même test s'est également révélé positif. La nature filmogène de la résine pourrait représenter ici un facteur de confusion. Gantrez® ES-435 s'est révélé non mutagène, tant lors du test *in vitro* de mutation directe, avec ou sans activation, réalisé sur des lymphomes de souris que lors du test de synthèse d'ADN asynchrone sur des hépatocytes de rat.

Cancérogénicité

Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Toxicité locale

Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été mis à l'épreuve sur la peau intacte et abrasée de lapins néo-zélandais blancs. Les chercheurs ont appliqué des doses de 0,5 mL à 2 endroits sur les flancs de chaque animal (après avoir tondu les poils de la région, la peau étant intacte dans un cas et abrasée dans l'autre), puis ont recherché des signes macroscopiques d'irritation cutanée après 24 et 72 heures. Ils n'ont observé d'oedème chez aucun des animaux lors de ces examens. L'indice d'irritation primaire dermique s'étant établi à 1,17 lors de cette étude, le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % n'est pas considéré comme un irritant primaire.

On a également réalisé une épreuve visant à évaluer l'irritation primaire oculaire provoquée par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % chez 6 lapins néo-zélandais blancs. On a noté des signes d'irritation oculaire dans la cornée, l'iris et la conjonctive des 6 animaux, et ce, 24, 48 et 72 heures après l'instillation du médicament. Les chercheurs ont observé une légère irritation 24 heures après l'instillation chez les 6 lapins, laquelle s'est progressivement aggravée chez 5 des 6 animaux jusqu'au troisième jalon temporel, soit 72 heures après l'instillation. À en juger par les résultats de cette étude, le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % serait un irritant oculaire.

Ingrédient actif : ciclopirox

Cancérogénicité

On a réalisé une étude de cancérogénicité sur le ciclopirox (solutions à 1 % et à 5 % dans du polyéthylène glycol 400) chez des souris femelles. Celles-ci ont reçu des doses topiques 2 fois par semaine pendant 50 semaines; cette phase a été suivie d'une période d'observation de 6 mois sans traitement, puis d'une autopsie. Les chercheurs n'ont observé aucun signe de tumeur aux lieux d'application.

Mutagénicité

Le ciclopirox a fait l'objet des épreuves de génotoxicité *in vitro* suivantes : évaluation des mutations génétiques lors de tests d'Ames sur *Salmonella* et *E. coli* (négatifs); tests d'aberrations chromosomiques sur des fibroblastes pulmonaires V79 de hamsters chinois, avec et sans activation métabolique (positifs); test de mutation génique au locus de l'enzyme HGPRT sur des fibroblastes pulmonaires V79 de hamsters chinois (négatif); test de synthèse d'ADN asynchrone sur des cellules humaines A549 (négatif); test de transformation cellulaire sur cellules BALB/c3T3 (négatif). Lors d'un test cytogénétique *in vivo* sur moelle osseuse de hamster chinois, on a obtenu un résultat négatif pour ce qui est des aberrations chromosomiques consécutives à l'administration d'une dose de ciclopirox de 5 000 mg/kg.

Reproduction et tératologie

Des études de reproduction ont été réalisées chez des rats qui ont reçu du ciclopirox (sous forme de ciclopirox olamine) par voie orale à des doses ayant atteint 3,85 mg/kg/jour (soit environ 1,4 fois l'exposition potentielle par suite de l'administration de la dose topique maximale recommandée chez l'être humain [DTMRH]). Or, ces travaux n'ont pas permis de faire ressortir des effets précis sur la fertilité ni sur d'autres paramètres de reproduction. La DTMRH (mg/m²) est fondée sur l'hypothèse que voici : absorption générale de 100 % d'une dose de ciclopirox de 27,12 mg (~ 340 mg de vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %), appliquée sur les ongles de tous les doigts et de tous les orteils de même que sur 5 mm des régions proximale et latérale du repli cutané de l'ongle, et en présence d'une onycholyse maximale de 50 %.

Enfin, les études de tératologie réalisées chez des souris, des rats, des lapins et des singes à l'aide de doses orales de ciclopirox (sous forme de ciclopirox olamine) ayant atteint respectivement 77, 23, 23 ou 38,5 mg/kg/jour (soit 14, 8, 17 et 28 fois la DTMRH), ainsi que chez des rats et des lapins qui ont reçu des doses topiques ayant atteint respectivement 92,4 et 77 mg/kg/jour (soit 33 et 55 fois la DTMRH), n'ont pas révélé de malformations foetales significatives.

BIBLIOGRAPHIE

Bohn M, Kraemer K. The dermatopharmacologic profile of ciclopirox 8% nail lacquer. J Am Podiatr Med Association 2000; 90 (10): 491-494.

Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. J Am Acad Dermatol Suppl 2000; 43 (4): S57-S69.

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.

Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. J Am Acad Dermatol Suppl 2000; 43 (4): S70-S80.

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.

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.

Monographie de Penlac® (solution topique de ciclopirox à 8% p/p) vernis à ongles, datée du 30 mai 2006, n° de contrôle 106108.