

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CRÈME ZONALON À 5 %

DÉNOMINATION COMMUNE

CRÈME DE CHLORHYDRATE DE DOXÉPINE À 5 %

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

ANTIPRURITIQUE TOPIQUE

Valeant Canada S.E.C.  
Montréal (Québec)  
H4R 2P9

Date de préparation :  
19 mars 2013

Numéro de contrôle : 162602

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DÉNOMINATION COMMUNE : CRÈME ZONALON (CRÈME DE CHLORHYDRATE DE DOXÉPINE À 5 %)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : ANTIPRURITIQUE TOPIQUE

## **MODE D'ACTION**

La doxépine, composé tricyclique dérivé de la dibenzoxépine, est un agent antipruritique topique. Même si le mécanisme exact de l'activité antipruritique de la doxépine est inconnu, on sait qu'elle est dotée d'une activité antagoniste puissante contre les récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> de l'histamine. Bien que l'effet sédatif de la doxépine absorbée dans la circulation générale puisse contribuer à son activité antipruritique, il semblerait que l'efficacité antipruritique de la doxépine ne dépende pas de son pouvoir sédatif.

## **INDICATIONS**

La crème ZONALON à 5 % (crème de chlorhydrate de doxépine) est indiquée en traitement topique de courte durée (durée maximale de 8 jours) pour soulager le prurit provoqué par l'histamine dans les cas d'affections de gravité modérée comme la dermatite eczémateuse.

## **CONTRE-INDICATIONS**

L'utilisation de la crème ZONALON est contre-indiquée chez les personnes ayant déjà manifesté une hypersensibilité au médicament ou à d'autres composés de la dibenzoxépine.

L'utilisation de la crème ZONALON n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans étant donné que l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

En raison des effets anticholinergiques du chlorhydrate de doxépine et des taux plasmatiques importants de doxépine décelables après l'application topique de la crème ZONALON,

l'utilisation de cette crème est contre-indiquée chez les patients atteints de glaucome ou prédisposés à la rétention urinaire.

La crème ZONALON est contre-indiquée chez les personnes ayant déjà présenté une hypersensibilité à tout ingrédient du médicament.

## **MISES EN GARDE**

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : L'innocuité de la crème ZONALON pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie; par conséquent, la crème ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer ni chez les femmes qui allaitent à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés de ce médicament pour la patiente l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Plus de 20 % des patients traités par la crème ZONALON à 5 %, particulièrement si la surface traitée est supérieure à 10 % de leur surface corporelle, ont manifesté de la somnolence. Il faut prévenir les patients de ce risque et leur recommander de ne pas conduire de voiture ni de faire fonctionner de machines dangereuses pendant leur traitement par la crème ZONALON.

En cas de somnolence excessive, il peut s'avérer nécessaire de réduire le nombre d'applications, la quantité de crème appliquée et (ou) le pourcentage de surface corporelle traitée.

**INHIBITEURS DE LA MAO** : Des effets secondaires graves et même des décès ont été signalés après l'utilisation concomitante de certains médicaments administrés par voie orale chimiquement liés à la doxépine et aux inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, le traitement

par des inhibiteurs de la MAO doit être arrêté au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par la crème ZONALON à 5 %.

**CIMÉTIDINE** : On a signalé que la cimétidine entraîne des fluctuations importantes sur le plan clinique des concentrations sériques à l'état d'équilibre de divers antidépresseurs tricycliques administrés par voie orale. Des symptômes anticholinergiques graves ont été associés à des hausses des taux sériques des antidépresseurs tricycliques administrés par voie orale lorsque le traitement par la cimétidine est amorcé. Des taux d'antidépresseurs tricycliques plus élevés que prévus ont été observés chez les patients recevant déjà la cimétidine. Chez les patients dont l'état semblait bien maîtrisé par l'antidépresseur tricyclique et qui recevaient en concomitance la cimétidine, l'arrêt du traitement par la cimétidine a entraîné une diminution des taux sériques de l'antidépresseur tricyclique à l'état d'équilibre compromettant ses effets thérapeutiques.

La pertinence de l'administration concomitante de la crème ZONALON d'application topique et de la cimétidine sur le plan de l'efficacité antipruritique de ZONALON est inconnue.

**ALCOOL** : L'ingestion d'alcool exacerbe les effets sédatifs possibles de la crème ZONALON à 5 %, particulièrement chez les personnes consommant des quantités excessives d'alcool.

**MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)** : Il faut prévenir les patients qui prennent des médicaments agissant sur le SNC que l'effet d'autres médicaments agissant sur le SNC, comme les barbituriques et autres dépresseurs du SNC, est potentialisé par la crème ZONALON.

## **PRÉCAUTIONS**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec la crème de chlorhydrate de doxépine n'a été réalisée. Au cours d'une étude d'une durée de huit jours sur l'absorption percutanée, menée auprès de 40 patients, aucun des patients ayant appliqué la crème de doxépine à 5 % quatre fois par jour n'a présenté des taux sanguins équivalant aux concentrations thérapeutiques antidépressives de la doxépine administrée par voie orale.

Il faut également prévenir les patients que la crème ZONALON à 5 % peut potentialiser l'effet des boissons alcoolisées.

Des effets indésirables locaux ont rarement été signalés lors de l'utilisation topique de la crème ZONALON à 5 %, mais ils peuvent se manifester plus fréquemment si des pansements occlusifs sont utilisés. En effet, les pansements occlusifs peuvent augmenter l'absorption de la plupart des médicaments topiques; il ne faut donc pas utiliser la crème ZONALON sous un pansement occlusif.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets locaux suivants sont énumérés par ordre de fréquence décroissant : sensation de brûlure, picotements, irritation, fourmillements et éruption cutanée locale.

Les effets généraux qui ont été observés lors de l'utilisation topique de la crème ZONALON à 5 % comprennent des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, soif, altération du goût, sécheresse oculaire), des effets sur le système nerveux central (SNC) (somnolence, asthénie, céphalées, fièvre, étourdissements) et des effets gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, vomissements et diarrhée).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

**SYMPTÔMES** : Les symptômes de surdosage par la crème ZONALON comprennent une augmentation de l'un ou l'autre des effets indésirables signalés, principalement une sédation excessive et des effets anticholinergiques excessifs tels qu'une vision trouble et une sécheresse buccale. Les autres effets peuvent inclure les suivants : tachycardie prononcée, hypotension et (ou) symptômes extrapyramidaux.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La crème ZONALON à 5 % doit être appliquée sur la zone atteinte en une mince couche trois ou quatre fois par jour avec des intervalles entre les applications d'au moins 3 ou 4 heures. La crème ZONALON doit être utilisée pendant une courte période ne dépassant pas huit jours. Une utilisation prolongée au-delà de huit jours peut se traduire par des taux plus élevés du médicament dans la circulation générale.

L'expérience clinique a montré que la somnolence est significativement plus fréquente chez les patients appliquant la crème thérapeutique sur une zone correspondant à plus de 10 % de la surface corporelle; par conséquent, les patients présentant une atteinte de plus de 10 % de leur surface corporelle doivent faire preuve d'une grande prudence en raison du risque de somnolence.

En cas de somnolence excessive, il peut s'avérer nécessaire de réduire la surface corporelle traitée, le nombre d'applications quotidiennes et (ou) la quantité de crème appliquée.

De plus, un pansement occlusif peut augmenter l'absorption de la plupart des médicaments topiques; il ne faut donc pas utiliser la crème ZONALON sous un pansement occlusif.

## **PRÉSENTATION**

La crème ZONALON, crème de chlorhydrate de doxépine à 5 %, est présentée en tubes d'aluminium de 30 g.

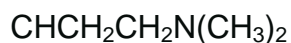


## SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

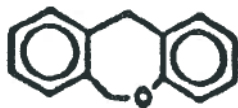
DÉNOMINATION COMMUNE : chlorhydrate de doxépine

NOM CHIMIQUE : chlorhydrate de 1-propanamine, 3-dibenz (b, e) oxépine 11-(6H) ylidène-N,N-diméthyle

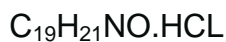
## FORMULE DÉVELOPPÉE



||



.HCL



POIDS MOLÉCULAIRE : 315,8

**CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES ET CHIMIQUES** : Le chlorhydrate de doxépine est une poudre cristalline blanche dégageant une légère odeur semblable à celle des amines. Le chlorhydrate de doxépine est soluble dans l'eau dans une proportion de 1 pour 1,5, dans l'alcool dans une proportion de 1 pour 1 et dans le chloroforme dans une proportion de 1 pour 2. Le point de fusion du chlorhydrate de doxépine varie de 185 à 191.

## PHARMACOLOGIE

**PRINCIPALE ACTIVITÉ TOPIQUE** : La doxépine exerce des effets antagonistes puissants contre les récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> de l'histamine, lesquels entraîneront à leur tour des effets pharmacologiques couramment associés aux antihistaminiques. Le chlorhydrate de doxépine a montré une forte affinité pour les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> (affinité environ 800 fois supérieure à celle de la diphenhydramine et 50 fois supérieure à celle de l'hydroxyzine).

**ACTIVITÉ GÉNÉRALE SECONDAIRE** : La doxépine est un antidépresseur tricyclique indiqué dans le traitement par voie orale de la dépression et (ou) de l'anxiété. Le chlorhydrate de doxépine a également montré des propriétés sédatives.

Les effets cliniques antidépresseurs sont dus à des facteurs influençant l'activité de la synapse adrénergique, ce qui empêche la désactivation de la noradrénaline par le recaptage par les terminaisons nerveuses.

À l'instar des autres antidépresseurs, la doxépine est également un puissant antagoniste des récepteurs muscariniques qui peut causer une vision trouble, une sécheresse buccale, la constipation et une rétention urinaire.

La doxépine agit également sur le système cardiovasculaire; des cas d'hypotension et de tachycardie ont été signalés. Ces effets cardiovasculaires peuvent être associés à l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et au blocage des récepteurs muscariniques.

Chez 12 patients atteints d'eczéma pruritique traités par la crème ZONALON, les taux PLASMATIQUES de doxépine sont passés de non décelables à 47 ng/mL après absorption percutanée. Les taux plasmatiques thérapeutiques cibles du chlorhydrate de doxépine administré par voie ORALE dans le traitement de la dépression varient de 30 à 150 ng/mL.

## TOXICOLOGIE

**ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË** : Le chlorhydrate de doxépine présente une marge d'innocuité relativement élevée. En effet, la DL<sub>50</sub> orale a varié de 148 à 178 mg/kg chez les souris et de 346 à 460 mg/kg chez les rats et a atteint environ 200 mg/kg chez les chiens.

**ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBAIGUË** : Aucune variation macroscopique, microscopique, hématologique ou biochimique n'a été observée chez les chiens ayant reçu de 25 à 50 mg/kg par jour pendant 30 jours. Une faible sédation et des vomissements légers sont survenus à une dose de 25 mg/kg et des cas de fréquence cardiaque accrue, de myose, de sédation et de secousses musculaires ont été observés à une dose de 50 mg/kg.

**TOXICITÉ CHRONIQUE** : Des chiens ont reçu du chlorhydrate de doxépine à des doses de 50 mg/kg, de 25 mg/kg ou de 5 mg/kg pendant un an. Les chiens ayant reçu la dose de 5 mg/kg n'ont manifesté presque aucun symptôme. Des épisodes occasionnels de vomissements sont survenus dans le groupe recevant la dose de 25 mg/kg. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 50 mg/kg, des épisodes de ptose, de sédation, de tremblements et de vomissements sont survenus. Chez des rats ayant reçu une dose de 100 mg/kg pendant 18 mois, des cas de stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie) chez les mâles et d'inhibition du gain de poids corporel chez les femelles ont été observés.

**ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION** : Au cours d'études sur la reproduction effectuées chez des rats, des lapins, des singes et des chiens, il n'y a eu aucune indication d'altération de la fécondité ni signe probant d'effet tératogène sur le fœtus animal.

## RÉFÉRENCES

1. Bernstein JE, Whitney DH, Soltani K: Inhibition of histamine-induced pruritus by topical tricyclic antidepressants. *J of Am Acad of Dermatol* 5:582-585, 1981.
2. Greene S1, Reed CE, Schroeter AL: Double-blind crossover study comparing Doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 12:669-675, 1985.
3. Harto A, Sendagorta E, Ledo A: Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 170:90-93; 1985.
4. Pinder RM, Brogden TM, Speight TM *et al*: Doxepin up-to-date: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy with particular reference to depression. *Drugs* 13: 161-218, 1977.
5. Richelson E: Laboratory Study. Tricyclic antidepressants and neurotransmitter receptors. *Psychiatric Annals* 9:97-105, 1979.
6. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R, Hedin B: Evaluation of a new method of assessing pruritus and antipruritic drugs. *Skin Pharmacol* 1:3-13, 1988.
7. Ziegler VE, Biggs JT, Wylie Lt *et al*: Doxepin Kinetics. *Clin Pharmacol and Therapeutic* 23:573-579, 1978.