

MONOGRAPHIE

KETODERM crème 2 %

Kétoconazole, USP

Antifongique topique

TaroPharma,
une division de Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton, Ontario
L6T 1C1

Date de préparation :
Le 2 septembre 2003

Control # 086234

MONOGRAPHIE

KETODERM crème 2 %

Kétoconazole, USP

Antifongique topique

ACTION

Des études in vitro suggèrent que les propriétés antifongiques du kétoconazole sont liées à sa capacité d'inhiber la synthèse de l'ergostérol, un élément de la membrane cellulaire des champignons et des levures. En l'absence de ce stérol essentiel, la membrane cellulaire des champignons et des levures subit des altérations morphologiques qui se manifestent sous forme d'inclusions membraneuses entre la paroi cellulaire et la membrane plasmatique. On a attribué cette inhibition de la synthèse de l'ergostérol à une interférence avec les réactions intervenant dans le retrait du groupe 14- α -méthyle du lanostérol, précurseur de l'ergostérol (1).

INDICATIONS

La crème KETODERM (kétoconazole) à 2 % peut être indiquée dans le traitement topique du tinea pedis, du tinea corporis et de l'eczéma marginé causés par *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* et *Epidermophyton floccosum*; dans le traitement du pityriasis versicolor causé par *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*); dans le traitement de la dermatite

séborrhéïque causée par *Pityrosporum ovale*; ainsi que dans le traitement de la candidose cutanée causée par *Candida albicans*.

CONTRE-INDICATIONS

La crème KETODERM (kétoconazole) à 2 % est contre-indiquée chez les personnes qui ont présenté une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de la préparation.

MISES EN GARDE

On ne doit jamais employer la crème KETODERM (kétoconazole) à 2 % dans le traitement d'infections oculaires.

Afin de prévenir un effet de rebond à l'arrêt d'un traitement prolongé par corticostéroïdes topiques, il est recommandé de continuer à appliquer un faible corticostéroïde topique le matin et d'appliquer la crème KETODERM le soir, puis de réduire subséquemment et graduellement la stéroïdothérapie sur une période de deux ou trois semaines.

PRÉCAUTIONS

Si une réaction suggérant une sensibilité ou une irritation chimique se manifeste, on doit cesser immédiatement d'utiliser la crème KETODERM (kétoconazole) à 2 %.

Des études limitées à court terme au cours desquelles on a appliqué des quantités limitées de crème KETODERM à 2 % sur des animaux et des sujets volontaires à titre d'essai, n'ont pas indiqué que le kétoconazole est absorbé dans l'organisme en quantités décelables. Étant donné la nature tératogène de l'ingrédient actif, le kétoconazole, on fera

preuve de prudence quand on prescrira la crème KETODERM à 2 % à une femme enceinte ou qui allaite.

Une sensibilité croisée pourrait exister entre le miconazole et les autres imidazoles; on recommande donc de faire preuve de prudence quand on prescrira la crème KETODERM à 2 % à des patients que l'on sait sensibles aux imidazoles.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Des études à court terme indiquent que la crème de kétoconazole à 2 % est bien tolérée par la peau. Au cours des essais cliniques, 43 patients (5,0 %) sur les 867 traités avec la crème et 3 patients (1,8 %) sur les 167 recevant un placebo ont signalé des effets secondaires. Il s'agissait essentiellement d'irritation marquée, de prurit et de sensation de brûlure. L'un des patients traités avec la crème de kétoconazole à 2 % a présenté une réaction allergique douloureuse (enflure du pied).

Dans de rares cas, des réactions cutanées allergiques locales comme la dermatite de contact ont été associées à la crème de kétoconazole à 2 % ou à l'un de ses constituants, notamment le sulfite de sodium ou le propylène glycol.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

On n'a pas observé de surdosage avec la crème de kétoconazole à 2 %. Le traitement devrait inclure des mesures de soutien.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Lorsque le tableau clinique indique que le traitement avec la crème KETODERM (kétoconazole) à 2 % est justifié, on peut instaurer le traitement avant d'avoir reçu les résultats de la culture et des tests de sensibilité. Le traitement sera adapté par la suite en fonction des résultats des examens de laboratoire.

La crème KETODERM à 2 % sera appliquée sur la lésion et la région environnante selon les schémas posologiques suivants :

<u>AFFECTIONS</u>	<u>FRÉQUENCE</u>	<u>DURÉE</u>
Tinea pedis	une fois par jour	quatre à six semaines
Tinea corporis	une fois par jour	trois à quatre semaines
Eczéma marginé	une fois par jour	deux à quatre semaines
Pityriasis versicolor	une fois par jour	deux à trois semaines
Candidose cutanée	une fois par jour	deux à trois semaines

Dans les cas plus résistants, on peut procéder à deux applications par jour, en fonction de la réponse du patient.

Dermatite séborrhéïque	deux fois par jour	4 semaines
------------------------	--------------------	------------

Il est recommandé de suivre le traitement pendant la durée indiquée, pour réduire le risque de récurrence. Si toutefois on ne note pas de réponse dans les délais indiqués, on devrait réévaluer le diagnostic.

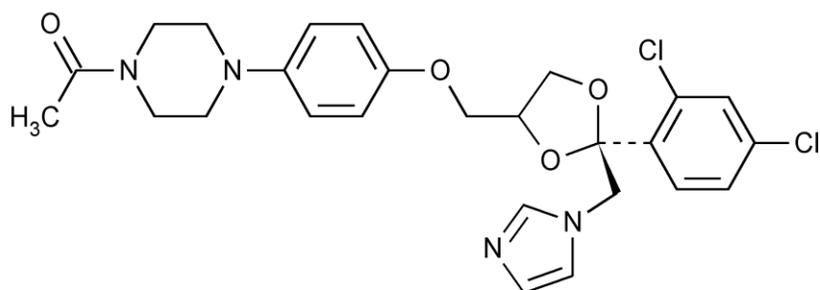
L'innocuité de la crème de kétoconazole à 2 % n'a pas été établie en cas de traitement maintenu pendant plus longtemps que la durée recommandée; le traitement ne doit pas dépasser la durée recommandée indiquée ci-dessus.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : kétoconazole
Dénomination chimique : cis-1-acétyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazole-1-yl)méthyl]-1,3-dioxolan-4-yl] méthoxy] phényl] pipérazine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄

Poids moléculaire : 531,44

Description : Le kétoconazole est une poudre de couleur presque blanche à légèrement beige qui est franchement soluble dans le chloroforme, le méthanol et l'acide chlorhydrique dilué; modérément soluble dans le 2-propanol et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau.

Composition :

La crème KETODERM à 2 % contient l'antifongique synthétique à large spectre, kétoconazole, préparé dans un excipient crème aqueux composé de propylèneglycol,

d'alcool stéarylique, d'alcool cétylique, de monostéarate de sorbitan, de polysorbate 60, de myristate d'isopropyle, de hydroxyanisole butylé (BHA), de polysorbate 80 et d'eau.

Recommandations en matière de stabilité et de conservation :

Conserver à la température ambiante, entre 15° et 25 °C. Protéger du gel.

PRÉSENTATION DE LA FORME POSOLOGIQUE

La crème KETODERM à 2 % est une crème blanche inodore contenant 20 mg de kétoconazole par gramme. Elle est présentée en tubes de 30 g.

MYCOLOGIE

In vitro

Dans les cellules des levures et des champignons, l'ergostérol est le principal stérol régulant la perméabilité de la membrane. Le kétoconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol et nuit à la synthèse des triglycérides et des phospholipides.

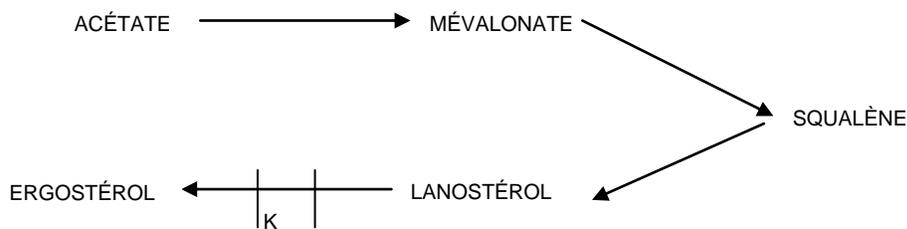


Schéma 1 : Site d'action du kétoconazole (K) au niveau de la voie de synthèse biologique des stéroïdes dans la cellule fongique.

Les altérations morphologiques induites par le kétoconazole sont caractérisées par la présence d'inclusions membraneuses anormales entre la paroi cellulaire et la membrane

plasmatique. Les changements de l'activité enzymatique oxydative et peroxydative, qui entraîne une accumulation intracellulaire de concentrations toxiques de peroxyde d'hydrogène, peut contribuer à la détérioration observée des organites infracellulaires et de la nécrose cellulaire.

Des études in vitro ont montré que le kétoconazole est fongistatique à faibles concentrations (0,01 à 0,1 µg/mL) et fongicide à très fortes concentrations (1 à 10 µg/mL) contre les dermatophytes.

Tableau 1
CMI du kétoconazole contre les dermatophytes et les levures (2)

Organisme	N ^{bre} de souches testées	Intervalle des concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)
Dermatophytes		
<i>Microsporum canis</i>	24	0,1 à 64
<i>Microsporum audouini</i>	4	2 à 64
<i>Microsporum gypseum</i>	9	0,1 à 64
<i>Microsporum cookei</i>	1	1
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	24	0,1 à 20
<i>Trichophyton rubrum</i>	75	10 ⁻⁵ à 128
<i>Trichophyton ajelloi</i>	1	1
<i>Trichophyton schoenleini</i>	1	1
<i>Trichophyton tonsurans</i>	35	0,25 à 16
<i>Epidermophyton floccosum</i>	23	0,1 à 8

Levures

<i>Candida albicans</i>	472	0,02 à 80
<i>Candida tropicalis</i>	45	0,1 à 64
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2	25 à 50
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,4 à 50
<i>Candida krusei</i>	14	0,2 à 3,1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,2 à 64
<i>Candida stellatoidea</i>	1	0,8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	39	0,1 à 32
<i>Torulopsis glabrata</i>	124	0,8 à 64
<i>Rhodotorula mucilanginosa</i>	1	0,1
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	0,1

Des études in vivo ont démontré que la crème de kétoconazole topique est efficace contre les infections cutanées causées par les dermatophytes chez le cobaye. Lorsqu'elle a été appliquée à des concentrations > 1,0 % dans un excipient composé de P.E.G. une fois par jour pendant 14 jours, la crème de kétoconazole a guéri ou atténué les infections expérimentales dues à *Trichophyton mentagrophytes* et *Microsporum canis*.

PHARMACOLOGIE

L'absorption générale de la crème de kétoconazole à 2 % n'a pas été mesurable chez le chien Beagle. Lorsqu'elle a été appliquée sur la peau intacte et sur la peau abrasée à une dose quotidienne de 80 mg pendant 28 jours, la crème a produit des concentrations plasmatiques de kétoconazole qui n'ont pas dépassé la limite de détection de la méthode CLHP (0,002 µg/mL).

L'absorption générale de la crème de kétoconazole à 2 % n'a pas été décelable chez

l'humain. Une application unique de 10 g de crème sur le dos, les bras et la poitrine n'a pas produit de concentrations sanguines quantifiables.

TOXICOLOGIE

Études animales

Toxicité dermique subaiguë chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande et le cobaye albinos

La crème de kétoconazole à 2 % à des doses de 0, 0,5, 1,0 et 2,0 g/kg a été dépourvue d'effet irritant chez 16 lapins blancs de Nouvelle-Zélande mâles et 16 femelles (quatre par groupe). Des applications quotidiennes sur la peau intacte ou abrasée à des posologies s'élevant jusqu'à 2 g/kg pendant 30 jours ont produit une irritation à peine perceptible qui n'a pas été différente de celle observée avec 2 g/kg de l'excipient; une application unique de 0,1 mg sur la conjonctive de six lapins blancs de Nouvelle-Zélande mâles n'a pas été irritante.

La crème de kétoconazole à 2 % a aussi été dépourvue d'effet allergique ou de pouvoir sensibilisant chez dix cobayes albinos mâles et dix femelles. L'induction a compris dix applications topiques de 0,5 mg de crème de kétoconazole à 2 % au moyen de timbres dermiques occlusifs et deux injections intradermiques de l'adjuvant complet de Freund sur une période de quatre semaines. Par la suite, les animaux ont été soumis à une application unique durant 48 heures de la même dose. La dose a été appliquée sur une région qui n'avait pas été traitée auparavant. Ni les timbres utilisés pour l'induction expérimentale ni ceux employés pour la réaction d'épreuve n'ont provoqué d'œdème ou d'érythème.

Carcinogénèse

Lorsque le kétoconazole a été mélangé au régime alimentaire, des doses quotidiennes orales s'élevant jusqu'à 80 mg/kg/jour ont notamment été fournies à des souris albinos Swiss pendant une période de 18 mois et aussi à des rats Wistar pendant une période de 24 mois, aucun signe d'activité oncogène n'a été constaté.

Mutagenèse

Le test de létalité dominante chez la souris mâle et femelle a révélé que des doses orales uniques de kétoconazole aussi élevées que 80 mg/kg n'ont produit aucune mutation à aucun stade du développement de la cellule germinale. L'étude du pouvoir mutagène sur *Salmonella* en présence de microsomes (test de Ames) s'est aussi révélé négative.

Reproduction et tératologie

On a démontré que le kétoconazole est embryotoxique et tératogène (syndactylie et oligodactylie) chez le rat lorsqu'il est administré dans le régime alimentaire à raison de 80 mg/kg/jour. Lorsque le kétoconazole a été administré à des rats par gavage, des signes de toxicité maternelle et d'embryotoxicité ont été observés à des doses aussi faibles que 10 mg/kg.

Recherches effectuées chez l'humain

Irritation dermique

Chez dix femmes volontaires traitées par voie topique avec la crème de kétoconazole à 2 % à raison de 5 µg/cm², l'exposition à la lumière visible et aux ultraviolets à ondes longues n'a pas produit de réaction cutanée (boule d'œdème et érythème).

Vingt-cinq volontaires ont reçu une série de six applications (deux par semaine) de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de crème de kétoconazole à 2 % déposée sur un pansement occlusif appliqué sur la peau du dos pendant 24 heures. Après le retrait du timbre, la peau a été exposée à trois doses d'érythème minimales au moyen d'un simulateur solaire (lampe à xénon). Dix jours après la dernière exposition, les sujets ont été soumis à une application de $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de crème de kétoconazole à 2 % sur une zone non traitée de la peau pendant 24 heures et exposés par la suite aux ultraviolets à ondes longues. On a démontré que la crème de kétoconazole à 2 % était dépourvue de pouvoir photosensibilisant allergique décelable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Borgers, M., H. Van den Bossche et M. De Brabander. « The Mechanism of Action of the New Antimycotic Ketoconazole », *American Journal of Medicine*, vol. 7 (janvier 1983), p. 2 à 8.
2. Levine, H.B. « Introduction to Antifungal Imidazoles. In: Ketoconazole in the Management of Fungal Disease », Éd. H.B. Levine, Adis Press, Hong Kong (1982), p. 47 à 53.
3. Van Cutsem, J., F. Van Gerven et R. Zaman. « Topical Treatment of Dermatophytosis and Skin Candidosis with Ketoconazole in Guinea Pigs », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche préclinique R 41 400/45 (novembre 1982).
4. Michiels, M., A. Van Peer, C. Van Ravestijn et coll. « Absorption of Ketoconazole in the dog after Repeated Vaginal Application and after Application on the Intact and Abraded Skin », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche préclinique R 41 400/41 (août 1982).
5. Janssen Pharmaceutica. « Subacute Dermal Toxicity in New Zealand White Rabbits », Rapport de recherche toxicologique sur la crème de kétoconazole à 2 %, n° 1109 (octobre 1981).
6. Janssen Pharmaceutica. « Acute Eye Irritation Study in New Zealand White Rabbits », Rapport de recherche toxicologique sur la crème de kétoconazole à 2 %, n° 1103 (octobre 1981).
7. Janssen Pharmaceutica. « Sensitizing Potential Study in Guinea Pigs », Rapport de recherche toxicologique sur la crème de kétoconazole à 2 %, n° 1106 (octobre 1981).

8. Rawlins, M. « Systemic Absorption of Ketoconazole 2% Cream and Ketoconazole 400 mg Vaginal Pessaries », Janssen RU, Rapport de recherche clinique (août 1982).
9. Cunliffe, W.J. « A Double-blind Placebo-controlled Cross-over Study to Determine the Incidence and Severity of Dermal Irritancy of Ketoconazole 2% Cream », Janssen RU, Rapport de recherche clinique (août 1982).
10. Leyden, J.J. « Determination of the Irritancy Potential of One Material (Ketoconazole Cream 2% R 41 400 - Lot ~ 81L03/F12) », IVY Research Laboratories, Inc. (avril 1982).
11. Leyden, J.J. et A.M. Kligman. « Determination of the Contact-sensitizing Potential of Ketoconazole Cream 2% by the Maximization Test », IVY Research Laboratories, Inc. (mai 1982).
12. Leyden, J.J. et K.H. Kaidbey. « Determination of the Phototoxic Potential of Ketoconazole 2% Cream in Humans », IVY Research Laboratories, Inc. (mars 1982).
13. Leyden, J.J. et K.H. Kaidbey. « The Photoallergenic Potential of Ketoconazole 2% Cream », IVY Research Laboratories, Inc. (mai 1982).
14. Taplin, D. « Double-blind comparison of 2% Ketoconazole Cream (R 41 400) and Placebo in the Treatment of Tinea Corporis and Tinea Cruris », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/101 (mars 1983).
15. Taplin, D. et G. Carmargo. « Double-blind Comparison of 2% Ketoconazole Cream (R 41 400) and Placebo in the Treatment of Tinea Pedis », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/98 (mars 1983).
16. Savin, R.C. « Double-blind Comparison of 2% Ketoconazole Cream (R 41 400)

and Placebo in the Treatment of Tinea Versicolor », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/100 (mars 1983).

17. Jolly, H.W. et D. Greer. « Double-blind Comparison of Two Doses of 2% Ketoconazole Cream (R 41 400) in the Treatment of Chronic and Acute Tinea Pedis », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/99 (mars 1983).
18. Satriano, R.C. « Ketoconazole 2% Cream: an Open Comparison between One and Two Daily Applications in Patients with Dermatophyte Infections of the skin », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/95 (février 1983).
19. Meisel, C. « Single-blind, Side-to-Side Comparison of Ketoconazole 2% Cream and Clotrimazole 1% Cream in 8 Patients with Superficial Mycotic Infections », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/93 (mars 1983).
20. Qadripur, S.A., L. Hellgren, T. Gjertsen et A. Espedal. « Double-blind Comparison of Ketoconazole 2% Cream and Clotrimazole 1% Cream in the Treatment of Superficial Fungal Infections. An International Multicenter Study », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/97 (mars 1983).
21. Carabelli, S., M.M. Gimenez et A. Amdur. « Topical Treatment of Superficial Dermatophyte or Yeast Infections with Ketoconazole 2% Cream », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/92 (mars 1983).
22. Aussems, J., J. Delescluse, L. Ghekiere et coll. « A Belgian Multicentre, Open Evaluation of Ketoconazole 2% Cream in the Treatment of Dermatophyte and Yeast Infections of the skin », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/94 (mars 1983).
23. Meisel, C. et D. Konietzko. « Ketoconazole Cream 2% in the Treatment of

Superficial Fungal Infections », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/96 (mars 1983).

24. Del Palacia, A. et B. Hernandez. « Treatment of Superficial Fungal Infections with ketoconazole 2% Cream », Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche clinique R 41 400/91 (mars 1983).
25. Degreef, H. et coll. « Ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections. A clinical, mycological and morphological study », *International Journal of Dermatology*, vol. 20 (1981), p. 662 à 669.
26. Smith, E.B. « Ketoconazole 2% Cream », *Seminars in Dermatology* 6, vol. 1 (1987), p. 62 à 65.