

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NIZORAL[®]

(shampooing au kétoconazole à 2 %)

Classification thérapeutique

Antifongique topique

Kramer Laboratories, Inc.
440 Route 22 East, Suite 130
Bridgewater, NJ 08807 USA

DATE DE RÉVISION:
le 5 mars 2019

Distributed by:
Aurium Pharma Inc.
7941 Jane St. # 105
Concord, Ontario
L4K 4L6

Numéro de contrôle de la présentation: 223778

NOM DU MÉDICAMENT

Shampooing NIZORAL[®] (shampooing au kétoconazole à 2 %)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antifongique topique.

ACTIONS

Selon des études in vitro, les propriétés antifongiques de NIZORAL[®] (kétoconazole) seraient liées à sa capacité d'inhiber la synthèse de l'ergostérol, une composante 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 membranaires anormales entre la paroi cellulaire et la membrane plasmique. 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.

À part son effet pharmacologique spécifique, c.-à-d. son activité sporocide ou fongicide, on ne s'attend pas à ce que le kétoconazole sous forme de shampooing à 2 % exerce d'autre effet pharmacodynamique quand il est appliqué topiquement sur la peau ou les cheveux.

INDICATIONS

Le shampooing NIZORAL[®] (kétoconazole) à 2 % est indiqué pour le traitement topique et la prophylaxie des infections aux levures *Pityrosporum*, notamment de *pityriasis capitis* (pellicules). Le shampooing NIZORAL[®] est également indiqué pour le traitement de la dermatite séborrhéique.

CONTRE-INDICATIONS

Le shampooing NIZORAL[®] (kétoconazole) à 2 % est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité aux ingrédients actifs ou aux excipients de la préparation.

MISES EN GARDE

Une irritation peut apparaître lorsqu'on utilise le shampooing NIZORAL[®] (kétoconazole) à 2 % immédiatement après un traitement prolongé par des corticostéroïdes topiques. Pour éviter un effet de rebond après l'interruption d'une corticothérapie topique prolongée, il est conseillé de poursuivre l'application d'un corticostéroïde d'activité faible au début du traitement par le shampooing NIZORAL[®] puis d'arrêter progressivement l'emploi du corticostéroïde au cours des 2 à 3 semaines suivantes.

PRÉCAUTIONS

Si une réaction évoquant une sensibilité ou une irritation chimique apparaît, on doit arrêter immédiatement d'utiliser le shampooing NIZORAL[®] (kétoconazole) à 2 %.

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées menées auprès de femmes enceintes ou qui allaitent. Le shampooing NIZORAL[®] en application topique sur le cuir chevelu ne donne lieu à aucune concentration sanguine décelable. Des concentrations plasmatiques ont été décelées après administration topique du shampooing NIZORAL[®] sur le corps entier. On ne connaît pas de risques associés à l'emploi du shampooing NIZORAL[®] à 2 % chez les femmes enceintes ou qui allaitent. On a signalé des cas d'avortement spontané et d'anencéphalie après exposition au shampooing NIZORAL[®] au cours de la grossesse, mais les renseignements disponibles ne suffisent pas à confirmer une éventuelle association entre le shampooing NIZORAL[®] et ces issues anormales de la grossesse. Toutefois, étant donnée la nature tératogène de son ingrédient actif, le kétoconazole,

l'emploi du shampooing NIZORAL[®] n'est pas recommandé pour les femmes enceintes ou allaitantes, sauf sur avis d'un médecin.

Comme on ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation du shampooing au kétoconazole chez les enfants de moins de 12 ans, un tel usage n'est pas recommandé, sauf sur avis d'un médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES

Données provenant des essais cliniques

L'innocuité du shampooing NIZORAL[®] à 2 % a été évaluée chez 2890 sujets dans 22 essais cliniques où le shampooing NIZORAL[®] à 2 % a été administré topiquement sur le cuir chevelu et/ou la peau.

Aucun effet indésirable n'a été signalé chez ≥ 1 % des sujets traités par le shampooing NIZORAL[®] à 2 %.

Les effets indésirables survenus chez < 1 % des sujets traités par le shampooing NIZORAL[®] à 2 % dans les essais cliniques figurent au tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables signalés par < 1 % des 2890 sujets traités par le shampooing NIZORAL® à 2 % dans 22 essais cliniques
Classe de systèmes et d'organes
Terme privilégié
Troubles oculaires
Irritation oculaire
Larmolement accru
Troubles d'ordre général et au point d'application
Érythème au point d'application
Irritation au point d'application
Hypersensibilité au point d'application
Prurit au point d'application
Pustules au point d'application
Réaction au point d'application
Troubles du système immunitaire
Hypersensibilité
Infections et infestations
Folliculite
Troubles du système nerveux
Dysgueusie
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés
Acné
Alopécie
Dermatite de contact
Peau sèche
Anomalie de la texture des cheveux
Éruptions cutanées
Sensation de brûlure
Troubles de la peau
Exfoliation

Données postcommercialisation

Les effets indésirables recensés pendant la phase postcommercialisation en relation avec le shampooing NIZORAL® à 2 % figurent au tableau 2. Dans ce tableau, les fréquences sont exprimées selon la convention suivante :

Très fréquents $\geq 1/10$

Fréquents $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquents $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rares $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rares $< 1/10\ 000$, y compris les cas isolés

Les effets indésirables sont présentés au tableau 2, selon leur catégorie de fréquence d'après les taux de déclarations spontanées.

Tableau 2. Effets indésirables recensés pendant la phase postcommercialisation en relation avec le shampooing NIZORAL® à 2 % selon la catégorie de fréquence estimée d'après les taux de déclarations spontanées	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
<i>Très rares</i>	Œdème de Quincke, urticaire, changement de couleur des cheveux

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'ingestion orale est habituellement suivie de nausées et de vomissements dus au détersif. En cas d'ingestion accidentelle, il faut assurer un traitement de soutien et symptomatique. Afin d'éviter l'aspiration, on ne provoquera pas le vomissement et on ne fera pas de lavage gastrique. On a signalé que le kétoconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans : appliquer le shampooing NIZORAL® (kétoconazole) à 2 % (5 à 10 ml) sur le cuir chevelu mouillé, faire mousser puis laisser agir durant 3 à 5 minutes avant de rincer à l'eau. Comme pour d'autres shampooings, éviter tout contact avec les yeux et les paupières.

Traitement :

Deux fois par semaine pendant 2 à 4 semaines.

Prophylaxie :

Une fois par semaine ou toutes les 2 semaines.

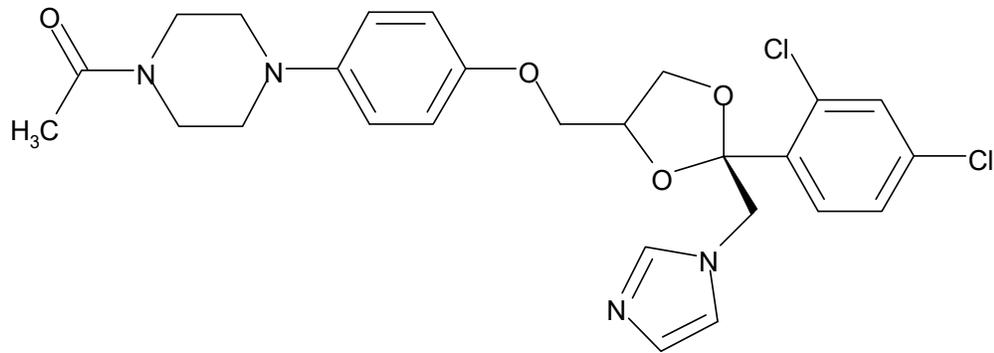
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUESCHIMIE

Marque de commerce : NIZORAL®

Dénomination commune : kétoconazole

Nom chimique : cis-1-acétyle-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophényle)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyle)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényle]pipérazine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄

Masse moléculaire : 531,44

Description : Le kétoconazole est une poudre blanchâtre à beige clair, très soluble dans le chloroforme, le méthanol et l'acide chlorhydrique dilué, faiblement soluble dans le 2-propanol et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau.

Composition : Le shampoing NIZORAL[®] (kétoconazole) à 2 % est un liquide visqueux de teinte rose-orange dégageant un parfum de plantes. Le shampoing NIZORAL[®] à 2 % renferme du kétoconazole, un antifongique de synthèse à large spectre dans une préparation de shampoing composée de : laurethsulfate de sodium, sulfosuccinate de monolaureth disodique, diéthanolamide d'acides gras de noix de coco, laurdimonium collagène animal hydrolysé, macrogol 120 dioléate de méthylglucose, parfum, imidurée, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, érythrosine et eau.

FORME POSOLOGIQUE

Présentation :

Le shampoing NIZORAL[®] (kétoconazole) à 2 % contient 20 mg de kétoconazole par gramme. Il est fourni dans des flacons de polyéthylène haute densité contenant 60 ml ou 120 ml de shampoing.

Conservation :

Le shampoing NIZORAL[®] à 2 % doit être conservé entre 15 et 30 °C.

MYCOLOGIE

Dans les cellules de levures et de champignons, l'ergostérol est le principal stérol qui assure la régulation de la perméabilité membranaire. Le kétoconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol et perturbe la synthèse des triglycérides et des phospholipides.

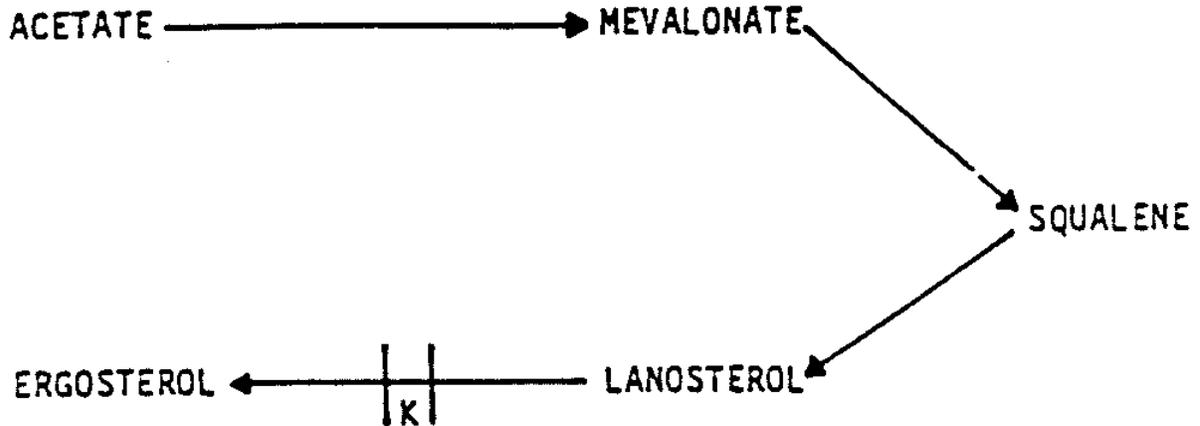


Diagramme 1 : Site d'action du kétoconazole (K) dans la voie de la biosynthèse des stéroïdes dans la cellule fongique.

ACETATE = ACÉTATE

MEVALONATE = MÉVALONATE

SQUALENE = SQUALÈNE

LANOSTEROL = LANOSTÉROL

ERGOSTEROL = ERGOSTÉROL

Morphologiquement, les altérations provoquées par le kétoconazole se caractérisent par la présence d'inclusions membranaires entre la paroi cellulaire et la membrane plasmique. Les changements des activités enzymatiques oxydatives et peroxydatives, qui donnent lieu à une accumulation de concentrations toxiques de peroxyde d'hydrogène, pourraient contribuer à la détérioration observée des organites subcellulaires et à la nécrose cellulaire.

Le tableau ci-après donne les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de kétoconazole contre divers champignons et levures.

Tableau 3 : CMI du kétoconazole contre des dermatophytes et des levures

Organisme	Nombre de souches testées	Intervalle des concentrations minimales inhibitrices ($\mu\text{g/ml}$)
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	0,2 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
<i>Pityrosporum ovale</i>	1	0,1

Tiré de : Ketoconazole in the Management of Fungal Disease, H.B. Levine, Ph.D., ADIS Press, pp 57-67.

Le kétoconazole est un antifongique puissant doté d'une activité fongicide prononcée contre *Pityrosporum ovale*, autant sous la forme levure que sous la forme mycélium. *Pityrosporum ovale* était inhibé à une concentration de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ de kétoconazole.

L'apparition d'une résistance au kétoconazole administré oralement pendant une année a été signalée chez 2 sujets traités pour une candidose mucocutanée; toutefois, les sensibilités in vitro avant et après le traitement ont été déterminées au moyen de techniques différentes.

PHARMACOLOGIE

L'absorption dermique du kétoconazole a été étudiée dans le cadre d'une étude de 28 jours sur l'irritation dermique chez des lapins. Après 28 jours d'application quotidienne du shampooing à des doses de 0, 2, 20 ou 50 mg de kétoconazole/kg sur la peau intacte ou soumise à abrasion, les concentrations plasmatiques de kétoconazole étaient inférieures au seuil de détection (5 ng/ml) par chromatographie liquide à haute performance. Cette observation signifie qu'il n'y a pas d'absorption percutanée mesurable du kétoconazole à partir du shampooing, même après des applications quotidiennes répétées et un contact dermique prolongé.

Chez l'humain, les concentrations plasmatiques de kétoconazole n'étaient pas détectables après l'application topique de shampooing NIZORAL® à 2 % sur le cuir chevelu. Toutefois, des concentrations plasmatiques ont été détectées après l'application topique du shampooing NIZORAL® à 2 % sur le corps entier.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité topique avec le shampooing au kétoconazole à 2 % :

La toxicité topique du shampooing au kétoconazole à 2 % a été évaluée chez des lapins dans une étude d'irritation dermique primaire, deux études d'irritation oculaire primaire, deux études d'irritation dermique subchronique et une étude de toxicité dermique chronique.

Les résultats sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 : Études sur l'irritation topique portant sur le shampooing au kétoconazole à 2 % chez le lapin

TYPE D'ÉTUDE SUR L'IRRITATION	SITE D'APPLICATION	DURÉE D'OBSERVATION (JOURS)	DOSE DE SHAMPOOING À 2 %	DURÉE DU TRAITEMENT
Dermique primaire	Dermique (occlusif)	7	0,3 ml	Dose unique
Oculaire primaire	Oculaire	14	0,1 ml	Dose unique
Oculaire primaire	Oculaire	7	0,1 ml d'une dilution à 15 %	Dose unique
Dermique subchronique	Dermique (semi-ouvert)	28	0,1, 1 et 2,5 ml/kg*	28 jours
Dermique subchronique (shampooing dégradé à 10 %)	Dermique (semi-ouvert)	28	2,5 ml/kg**	28 jours
Dermique chronique	Dermique (semi-ouvert)	6 mois	0,1, 1* et 2,5 ml/kg	6 mois

* Correspondant à 2, 20 et 50 mg de kétoconazole/kg de poids corporel.

** Correspondant à 50 mg de kétoconazole/kg de poids corporel (shampooing non dégradé) et à 45 mg de kétoconazole/kg de poids corporel avec 5 mg de produits de dégradation/kg de poids corporel (shampooing dégradé à 10 %).

Étude sur l'irritation dermique primaire :

L'irritation dermique primaire a été évaluée chez des lapins pendant 7 jours au moyen de la technique standard du test épicutané. Le shampooing au kétoconazole à 2 %, appliqué durant 6 heures sous un timbre occlusif, a donné lieu à un indice d'irritation dermique primaire de 6,7, ce qui correspond à la catégorie « irritant grave ». Le test d'irritation dermique au moyen du timbre occlusif correspond toutefois à une situation de test exagérée, et les résultats obtenus avec le kétoconazole sont similaires à ceux d'autres shampooings non dilués.

Étude sur l'irritation oculaire primaire :

L'irritation oculaire primaire a été étudiée après instillation de shampooing au kétoconazole à 2 %, dilué et non dilué, dans le sac conjonctival chez le lapin. La préparation non diluée a donné un

résultat positif pour l'irritation. À la dilution de 15 %, le shampooing au kétoconazole à 2 % a donné un résultat négatif, seul un chémosis et un érythème légers ayant été observés.

On considère que les données obtenues avec la forme diluée sont plus pertinentes pour l'usage du produit chez l'humain, qui consiste à étendre sur le cuir chevelu mouillé une petite quantité (5 à 10 ml) de shampooing au kétoconazole à 2 %, qui se trouve ainsi dilué.

Étude sur l'irritation dermique subchronique :

Le shampooing au kétoconazole à 2 % a été appliqué sur la peau tondue (en présence ou en l'absence d'abrasions), sur le dos de lapins. L'application a été effectuée tous les jours pendant 28 jours. Le shampooing a été maintenu en place sous un timbre semi-ouvert pendant une durée d'exposition d'une heure. Le shampooing résiduel a ensuite été lavé à l'eau chaude et la peau a été séchée avec une serviette douce. Les volumes administrés étaient de 0,1, 1 et 2,5 ml de shampooing/kg de poids corporel, correspondant à 2, 20 et 50 mg de kétoconazole/kg de poids corporel.

Les paramètres étudiés étaient les suivants : mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, concentrations plasmatiques de kétoconazole, hématologie, biochimie sérique, poids des organes, pathologie clinique et histopathologie de la peau normale et traitée.

On n'a observé aucun effet indésirable ni lésion lié au traitement. Le kétoconazole n'a pas été détecté dans le plasma.

Étude sur l'irritation dermique subchronique (shampooing dégradé à 10 %) :

Le shampooing au kétoconazole à 2 % (non dégradé ou dégradé à 10 %) a été appliqué sur la peau tondue (en présence ou en l'absence d'abrasions) sur le dos de lapins. Ces derniers ont été exposés au produit 5 jours/semaine durant 28 jours. Le shampooing a été maintenu en place sous un timbre semi-ouvert pendant une durée d'exposition d'une heure. Le shampooing résiduel a ensuite été lavé à l'eau chaude et la peau a été séchée avec une serviette douce. Le volume administré était de 2,5 ml de shampooing/kg de poids corporel, correspondant à 50 mg de kétoconazole/kg de poids

corporel (shampooing non dégradé) ou à 45 mg de kétoconazole/kg de poids corporel et 5 mg de produits de dégradation/kg de poids corporel (shampooing dégradé).

Les paramètres étudiés étaient les suivants : mortalité, observations cliniques, poids corporel, hématologie, analyse du sérum, poids des organes et pathologie clinique.

Les deux traitements ont été bien tolérés et n'ont entraîné aucun effet toxique dermique ou général.

Étude sur la toxicité dermique chronique :

Le shampooing au kétoconazole à 2 % a été appliqué sur la peau tondue (en présence ou en l'absence d'abrasions) sur le dos de lapins. L'application a été effectuée tous les jours pendant 26 semaines. Le shampooing a été maintenu en place sous un timbre semi-ouvert pendant une période d'exposition d'une heure. Le shampooing résiduel a ensuite été lavé à l'eau chaude et la peau a été séchée avec une serviette douce. Les volumes administrés étaient de 0,1, 1 et 2,5 ml de shampooing/kg de poids corporel, correspondant à 2, 20 et 50 mg de kétoconazole/kg de poids corporel. L'étude comportait également un groupe placebo (véhicule exempt de kétoconazole).

Les paramètres étudiés étaient les suivants : mortalité, observations cliniques, poids corporel, hématologie, analyse du sérum, poids des organes, pathologie clinique et histopathologie.

Les traitements ont été bien tolérés et n'ont entraîné aucun effet toxique dermique ou général. La même absence d'effets indésirables a été observée dans le groupe placebo. En outre, le fait qu'il n'y ait pas eu d'augmentation de l'irritation cutanée en fonction du temps indique également l'absence de potentiel de sensibilisation.

Carcinogénicité :

Des souris Swiss albinos et des rats Wistar ont reçu des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg par jour de kétoconazole administré par l'entremise de la nourriture pendant 18 mois et 24 mois,

respectivement. On n'a constaté aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de l'incidence ou des types de tumeurs.

Mutagénicité :

Le test de mutation létale dominante effectué chez des souris mâles et femelles a révélé que des doses orales uniques de kétoconazole atteignant un maximum de 80 mg/kg n'ont produit aucune mutation à aucun stade du développement des cellules germinales. Le test d'Ames sur *Salmonella* avec activateur microsomal a par ailleurs donné un résultat négatif.

Reproduction et tératologie :

Le kétoconazole s'est révélé tératogène (syndactylie, oligodactylie, anomalies de la formation du crâne et des membres) lorsqu'il a été administré par l'entremise de la nourriture à raison de 80 mg/kg par jour. Lorsque le kétoconazole a été administré à des rats par gavage, des signes de toxicité chez la mère et l'embryon sont apparus à des doses aussi faibles que 10 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Van Cutsem J. :
The antifungal activity of ketoconazole.
Am. J. Med. 74 (1B): 9-15, 1983.
2. Borgers M. et Van Cutsem J. :
Ketoconazole induced morphological changes in yeasts and dermatophytes.
In: "Oral Therapy in Dermatomycoses: a Step Forward", The Medicine Publishing Foundation
Symposium Series n° 16, pp 51-60, 1985.
3. Janssen Pharmaceutica :
Subchronic dermal irritation study in New Zealand white rabbits (repeated dosage for 28
days). Expérience n° 1683.
Rapport non publié, août 1986.
4. Walczak V. et Nebus J. :
A primary dermal irritation study of MEDIC, formula B(G14) in albino rabbits. Expérience n°
824 (protocole n° 7345/13125.57).
Rapport non publié, juillet 1986.
5. Walczak V. et Nebus J. :
A federal hazardous substances act ocular irritation study of MEDIC, formula B(G14) in
albino rabbits. Expérience n° 825 (protocole n° 7345/13125.56B).
Rapport non publié, juillet 1986.
6. Walczak V. et Nebus J. :
A federal hazardous substances act ocular irritation study of a 15% v/v solution of MEDIC,
formula B(G14) in albino rabbits. Expérience n° 822 (protocole n° 7345/13125.56BR).
Rapport non publié, août 1986.
7. Department of International Registration :
Ketoconazole 2% cream: systemic absorption, skin irritancy, and therapeutic effectiveness in
animals and man. A review of the available data up to November 1985.
Janssen Pharmaceutica, Rapport de recherche R 41 400/135, novembre 1985.
8. Cauwenbergh G.F.M.J., Degreef H. et Verhoeve L.S.G.C. :
Topical ketoconazole in dermatology: a pharmacological and clinical review.
Mykosen 27 (8): 395-401, 1984.
9. Monographie officielle du kétoconazole pour le Canada :
Janssen Pharmaceutica Inc., janvier 1993.
10. Marsboom R. et Teuns G. :

28 day dermal toxicity study in rabbits. Expérience n° 2052.
Rapport non publié, juillet 1988.

11. Marsboom R., Teuns G., Coussement W. et Van Cauteren H. :
Chronic dermal toxicity study in New Zealand white rabbits. Expérience n° 1703. Rapport non
publié, novembre 1987.
12. Arlette J., Giroux J.-M., Maddin S., Ross B. et Shear N. : Ketoconazole shampoo in
seborrheic dermatitis.
Canadian Journal of Dermatology 3(6): 175-180, 1991.
13. Faergemann J.:
Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo: A double-blind
study.
Acta Derm Venereol (Stockh) 70: 171-172, 1990.

Date de révision: le 5 mars 2019