1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MYCOSTER 10 mg/g, shampooing

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ciclopirox..... 10 mg

Pour 1 g de shampooing

Excipients à effet notoire : Acide benzoïque et benzoate de sodium 1,678 mg/mL (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Shampooing.

Solution translucide, presque incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MYCOSTER 10 mg/g, shampooing est indiqué dans le traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour usage cutané.

Pour le traitement initial des symptômes de la dermite séborrhéique, MYCOSTER 10 mg/g, shampooing est appliqué sur le cuir chevelu une à deux fois par semaine, selon la sévérité de l'affection, pendant quatre semaines.

Puis, à titre prophylactique, le traitement peut être continué pendant 12 semaines supplémentaires.

L'utilisation de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing de façon continue est limitée à 16 semaines maximum.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing chez les enfants n’a pas encore été établie. Aucune donnée n’est disponible.

Mode d’administration

Mouiller les cheveux et appliquer le contenu d'un bouchon (environ 5 mL) de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing, et faire mousser en massant soigneusement le cuir chevelu. Si la longueur des cheveux dépasse les épaules, utiliser jusqu'à 2 bouchons (environ 10 mL). Laisser agir MYCOSTER 10 mg/g, shampooing pendant 3 minutes puis rincer abondamment à l'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eviter le contact avec les yeux lors de l'utilisation de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing. En cas de contact accidentel, les yeux doivent être rincés abondamment à l'eau.

Ce médicament contient 0,525 mg de benzoate de sodium et 1,08 mg d'acide benzoïque pour 1 g de shampooing soit l'équivalent d'un total de 1,678 mg/mL (correspondant à 0,548 mg/mL de benzoate de sodium et 1,13 mg/mL d'acide benzoïque).

L'acide benzoïque/le sel de benzoate peut provoquer une irritation locale.

L'acide benzoïque/le sel de benzoate peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

En cas d'irritation ou sensibilisation après une utilisation prolongée, le médicament doit être arrêté et un autre traitement initié.

Des changements de couleur des cheveux ont été observés, principalement chez des patients ayant des cheveux abîmés par des agents chimiques (c'est-à-dire causés par une coloration des cheveux) ou des cheveux gris ou blancs.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

A ce jour, il n'a pas été rapporté d'interaction entre le ciclopirox et d'autres médicaments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation du ciclopirox chez la femme enceinte n'est disponible. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal et la parturition. Cependant, il n'y a pas de données suffisantes concernant les éventuels effets à long terme sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution MYCOSTER 10 mg/g, shampooing ne doit pas être utilisé en cas de grossesse.

Allaitement

Le passage du ciclopirox dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, MYCOSTER 10 mg/g, shampooing ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude sur l'effet du ciclopirox sur la fertilité humaine n'a été menée.

Un indice de fertilité réduit a été trouvé chez les rats à la dose de 5 mg / kg après administration orale (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

- **Troubles cutanés et sous-cutanés**

Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) : réactions cutanées au point d'application telles que irritation et eczéma, inconfort tel que brûlures et démangeaisons, atteintes capillaires telles que chute légère des cheveux ou légère décoloration, cheveux ternes et emmêlés, cheveux légèrement secs.

- **Troubles du système immunitaire**

Rare (? 1/10 000, 1/1 000) : une dermatite de contact allergique peut survenir.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Aucune donnée relative à un surdosage par des préparations contenant du ciclopirox n'est disponible. Cependant, il n'est pas attendu d'effets systémiques importants après une utilisation trop fréquente de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing. En cas d'ingestion accidentelle, un traitement approprié doit être entrepris.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIFONGIQUE, code ATC : D01AE14 (autres antifongiques à usage local).

Mécanisme d'action

Le mode d'action est très complexe visant divers processus métaboliques dans la cellule fongique. Contrairement à la plupart des agents antifongiques, le ciclopirox n'affecte pas la biosynthèse des stérols. La base du mécanisme d'action principal au niveau de la cellule fongique est la haute affinité du ciclopirox pour les cations métalliques trivalents tels que Fe^{3+}. La capture de ce co-facteur enzymatique essentiel provoque un effet inhibiteur sur des enzymes telles que les cytochromes, qui sont impliquées au niveau des mitochondries dans le transport des électrons intervenant pour la production d'énergie. De plus, l'activité des catalases et peroxydases, responsables de la dégradation intracellulaire des peroxydes toxiques, est fortement réduite par le principe actif. En conséquence, le ciclopirox altère le métabolisme fongique en affectant les mécanismes de transport, localisés dans la membrane de la cellule fongique. Ce mode d'action particulier du ciclopirox suggère qu'il y a un faible risque de développement de résistance et minimise le risque de résistance croisée avec d'autres agents antimycosiques tels que azolés et allylamines.

Effets pharmacodynamiques

Le ciclopirox est un antifongique N-hydroxypyridone à large spectre avec une action fongicide sur les dermatophytes pathogènes, les moisissures et les levures, y compris *Pityrosporum ovale* qui est considéré comme la principale cause de la dermite séborrhéique.

Les études précliniques ont montré une courbe dose-réponse avec une pente très marquée, indiquant non seulement une activité fongistatique mais également fongicide, un pH-optimum favorable, une longue durée d'action, une faible influence des protéines sur les concentrations inhibitrices, une bonne pénétration dans les couches profondes de l'épiderme ainsi qu'une activité additionnelle antibactérienne sur les bactéries aérobies Gram + et Gram -.

L'impact de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing sur la viabilité du *Pityrosporum ovale* a été étudié sur un modèle de peau dorsale excisée de porc, montrant que le shampooing est actif même après de courtes périodes de traitement. Les expériences de pénétration dans les couches cornées de peau dorsale excisée de porc, ont montré qu'un court contact de MYCOSTER 10 mg/g, shampooing suffit pour atteindre les concentrations actives en produit même dans les parties profondes de la couche cornée.

Les études *in vivo* ont confirmé l'efficacité du ciclopirox sur des dermatophytoses du cobaye. Le ciclopirox a démontré une efficacité nettement dose-dépendante contre les infections à *microsporum canis et trichophyton mentagrophytes*.

Un rapide début d'action a été observé.

Le ciclopirox a des propriétés anti-inflammatoires. Les études *in vitro* ont montré que le ciclopirox inhibe la production des médiateurs de l'inflammation de la cyclo-oxygénase et de la 5-lipoxygénase. Le ciclopirox a également montré *in vivo* un effet anti-inflammatoire chez l'animal, confirmé sur des érythèmes provoqués par des ultra-violets chez des volontaires humains. Cet effet anti-inflammatoire peut favoriser la guérison de certaines infections fongiques cutanées, comme la dermatite séborrhéique.

Efficacité et sécurité clinique

Un total de 1 189 patients atteints de dermatite séborrhéique a été traité pendant 4 semaines au cours de 3 études contrôlées, double-aveugle, utilisant les quatre symptômes de la maladie (phase d'état, desquamation, inflammation, démangeaison) comme critères d'évaluation de l'efficacité, combinés à deux autres critères dérivés: « effectivement traités » et « asymptomatiques». Après utilisation du shampooing, 17,2% (application une fois par semaine) et 21,3% (application deux fois par semaine) des patients sont devenus complètement asymptomatiques.

Les pourcentages des patients «effectivement traités » ou « asymptomatiques » ont été de 44,2% (application une fois par semaine) et de 52,5% (application deux fois par semaine). En complément des résultats présentés ci-dessus pour le traitement d'attaque de la maladie, une étude clinique a montré qu'un traitement d'entretien une fois par semaine conduit à la résurgence de la maladie pour seulement 16% des patients comparé à 36% en cas d'utilisation d'un shampooing sans principe actif.

Dans une étude randomisée, en double-aveugle, un total de 737 sujets a été randomisé pour comparer l'efficacité d'une application deux fois par semaine du shampooing à base de ciclopirox 1% et d'un autre shampooing à base de kétoconazole 2% en utilisant des critères d'évaluation analogues. Après quatre semaines de traitement, environ 74% du groupe ciclopirox et 78,7% du groupe kétoconazole ont répondu (analyse statistique de non-infériorité: population ITT, p = 0,047; population per protocole (PP), p = 0,061). Lorsque l'on prend en compte le plus grand nombre de cas plus sévères à l'inclusion dans le groupe ciclopirox 1%, l'analyse statistique de non-infériorité donne: p = 0,014 (PP) et p=0,021 (ITT).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Lors des 3 essais cliniques de la formulation à 1%, les concentrations urinaire et sérique en ciclopirox ont été mesurées chez des patients atteints de dermatite séborrhéique du cuir chevelu. Dans la première étude, les patients ont été traités deux fois par semaine pendant 4 semaines. Dans la seconde étude, les patients ont été traités dans des conditions d'usage intensif, par exemple, les patients se lavaient les cheveux avec MYCOSTER 10 mg/g, shampooing tous les jours pendant 29 jours, augmentant le temps de contact de 3 min à 6 min après 15 jours.

Dans un essai de phase III, les taux sérique et urinaire de ciclopirox ont été mesurés après 4 semaines de traitement une ou deux fois par semaine puis après un traitement prophylactique complémentaire de 12 semaines à raison d'une application une fois par semaine ou d'une fois toutes les deux semaines. Après 4 semaines de traitement, des taux sériques ont été détectés chez 21 patients sur 293, avec des taux sériques maximum situés entre 13,2 et 39,0 ?g/l. Après 12 autres semaines de traitement prophylactique, des taux de ciclopirox ont été détectés chez 2 patients sur 94 (max. 14,4 ?g/l).

Dans les études de toxicité chronique par voie orale, les doses sans effet toxique du ciclopirox et de ses métabolites ont été de 2 210 - 2 790 ?g/l chez le rat et de 1 500 - 3 500 ?g/l chez le chien, révélateur d'une haute marge de sécurité.

Lors de la mesure de l'élimination urinaire du ciclopirox, les pics d'excrétion ont été obtenus dans les quatre premières heures suivant l'administration et ont rapidement baissé ensuite. Etant donné que l'élimination du ciclopirox absorbé se fait à plus de 98% par les reins, l'excrétion urinaire est un paramètre fiable de mesure de la quantité de produit absorbé au cours d'un shampooing. Dans ces études, l'élimination urinaire médiane s'est située entre 0,42 et 1,36% de la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sur la base d'études conventionnelles de toxicité en dose répétée, les études non-cliniques n'ont pas révélé de toxicité jusqu'à la dose orale de 10 mg/kg, ni de génotoxicité et de carcinogénicité. Un index de fertilité réduite a été trouvé chez le rat à la dose de 5 mg/kg de poids de ciclopirox. Aucune embryo/fœtotoxicité ou tératogénicité n'a été observée chez le rat et le lapin. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité péri/postnatale, cependant les éventuels effets à long terme sur la descendance n'ont pas été étudiés.

Dans une étude de tolérance cutanée chez le lapin, MYCOSTER 10 mg/g, shampooing n'a pas montré d'effet irritant. Dans une étude de tolérance des muqueuses chez le lapin, le shampooing a provoqué une irritation oculaire. Il n'a pas été mené à ce jour d'étude sur le pouvoir irritant après utilisation locale répétée ou sur la sensibilisation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solution* à 27% de dodécyl-di (oxyéthylène) sulfate de sodium, Solution** à 33% de dodécyl-poly (oxyéthylène), 3 - 2 sulfosuccinate disodique, Ether laurique de macrogol, Chlorure de sodium, Eau purifiée.

*Composé de : Dodécyl-di (oxyéthylène) sulfate de sodium; eau purifiée; acide benzoïque (E210).

**Composé de : Dodécyl-poly(oxyéthylène) - 3 - 2 sulfosuccinate disodique; benzoate de sodium (E211) ; eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.
Après première ouverture du flacon, le shampooing peut être utilisé pendant 8 semaines au maximum.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est disponible en flacon polyéthylène basse densité (LDPE) avec bouchon polypropylène (PP):

- boîte de 1 ou 2 flacons de 60 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
LES CAUQUILLOUS
81500 LAVAUR

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 368 640 0 9 : 60 ml en flacon (PE). Boîte de 1.
- 34009 368 641 7 7 : 60 ml en flacon (PE). Boîte de 2.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.