



MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr[®]STIEPROX[®]

Ciclopirox olamine (shampooing) à 1,5 % p/p

Antifongique topique

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
08 septembre 2014

Numéro de contrôle : 168647

© 2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®]STIEPROX est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
SURDOSAGE	7
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	7
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	8
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	8
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	9
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	9
ESSAIS CLINIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
MICROBIOLOGIE	14
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	19

Pr **STIEPROX**[®]

Ciclopirox olamine (shampooing) à 1,5 % p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Shampooing à 1,5 % p/p	Diéthanolamide de noix de coco, dipropylèneglycol et lauryléthersulfate de sodium <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) est indiqué pour :

- Le traitement topique et la prévention des pellicules ou pour le traitement de la dermatite séborrhéique lorsque la levure *Malassezia furfur* est en cause.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de STIEPROX[®] n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de STIEPROX[®] n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) est pour usage externe seulement. Éviter le contact avec les yeux. Le cas échéant, rincer abondamment avec beaucoup d'eau. Si l'irritation persiste, consulter un médecin.

Peau

Dans l'éventualité d'une réaction évoquant une hypersensibilité ou une irritation due à un agent chimique suivant l'utilisation du shampooing STIEPROX[®], appliquer le traitement moins souvent ou cesser celui-ci et instaurer une thérapie appropriée.

Décoloration des cheveux : Une décoloration des cheveux a été observée, principalement chez les patients aux cheveux gris, blancs ou traités chimiquement (par l'application de colorant capillaire par exemple) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes : On n'a pas établi l'innocuité du shampooing STIEPROX[®] durant la grossesse. Il est reconnu que le ciclopirox olamine traverse la barrière placentaire chez l'animal. Des études de reproduction portant sur des souris, des rats, des lapins et des singes à des posologies de ciclopirox olamine 10 fois supérieures aux posologies topiques employées chez l'humain n'ont apporté aucune démonstration significative d'effet nuisible sur la fertilité des animaux ou la santé fœtale. STIEPROX[®] doit être utilisé durant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus.

Aucune femme enceinte n'a été recrutée durant les essais cliniques portant sur STIEPROX[®].

Femmes qui allaitent : On ignore si le ciclopirox olamine est excrété dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, on doit prendre les précautions qui s'imposent. On recommandera aux patientes de bien se laver les seins avant l'allaitement pour éliminer tout résidu du produit et ainsi éviter que le nourrisson en ingère au cours de la tétée.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de STIEPROX[®] n'ont pas été établies chez les enfants. Il n'existe aucune donnée chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de STIEPROX[®] n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) est bien toléré et la fréquence des effets indésirables qui lui sont associés est faible.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant

sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau 1 fournit la liste des effets indésirables courants (> 1 %) observés pendant les essais cliniques contrôlés portant sur le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p).

Tableau 1 - Effets indésirables courants de STIEPROX[®] ou de son excipient

	Shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 %) (n = 258)	Agent de comparaison actif (n = 84)	Placebo (n = 164)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Prurit*	3 (1,2 %)	--	3 (1,8 %)
Irritation cutanée*	5 (1,9 %)	--	3 (1,8 %)
Irritation du cuir chevelu	0	2 (2,4 %)	0

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

Zone traitée : érythème*, érosion du cuir chevelu, éruption cutanée*

Oculaire : picotement, sensation de brûlure, larmoiement, infection

Gastro-intestinal : nausées

Neurologique : céphalée

*exacerbation des symptômes

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les paramètres hématologiques et biologiques n'ont pas été évalués durant les essais cliniques portant sur STIEPROX[®].

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants sont survenus après la commercialisation de STIEPROX[®]; ils s'ajoutent au tableau des effets indésirables objectivé au cours des essais cliniques. Comme ces effets ont été signalés sur une base volontaire au sein d'une population de taille inconnue, on ne peut estimer leur fréquence.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au niveau de la zone traitée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sensation de brûlure*, desquamation*, eczéma, alopecie*, décoloration des cheveux et texture anormale des cheveux*.

* exacerbation des symptômes

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction médicamenteuse avec le ciclopirox olamine n'a été rapportée. La probabilité d'interaction avec l'alcool n'a pas été évaluée.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les situations pouvant influencer sur la posologie de STIEPROX[®] n'ont pas été établies.

Posologie recommandée et modification posologique

Pellicules : Utiliser 2 ou 3 fois par semaine ou aussi souvent que nécessaire.

Dermatite séborrhéique : Utiliser 3 fois par semaine ou aussi souvent que nécessaire.

Oubli d'une dose

Toute application manquée du shampooing doit être reprise le jour suivant.

Administration

Ce produit est uniquement conçu pour une application topique sur le cuir chevelu et les régions adjacentes.

Mouiller les cheveux avant d'appliquer le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) en quantité suffisante pour produire une mousse abondante. Masser vigoureusement la région affectée (cuir chevelu ou son pourtour) avec le bout des doigts pendant deux à trois minutes. Rincer ensuite les cheveux à grande eau et répéter le traitement.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'y a eu aucun rapport clinique de surdosage aigu chez les patients traités par le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p).

Symptômes

L'ingestion du produit est habituellement suivie de nausées et de vomissements causés par les détergents.

Traitement

La prise en charge d'un surdosage doit reposer sur l'indication clinique. En cas d'ingestion du produit, le traitement doit être symptomatique. S'il s'agit d'une ingestion accidentelle, seules des mesures de soutien doivent être appliquées. Pour prévenir l'aspiration du contenu de l'estomac, on évitera de provoquer l'émèse ou d'effectuer un lavage gastrique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ciclopirox olamine est un antifongique de synthèse dont la structure n'est pas apparentée à celle des imidazoles courantes ou d'autres antifongiques. Contrairement à la plupart des antifongiques, le ciclopirox olamine n'influe pas sur la biosynthèse du stérol. Il semblerait que le ciclopirox olamine entrave le captage actif et l'accumulation de certains substrats ou cations polyvalents essentiels, ce qui entraîne une déplétion cellulaire aboutissant à la mort des cellules. Le ciclopirox olamine peut agir par chélation de cations polyvalents tels que Fe³⁺ ou Al²⁺.

Pharmacodynamie

Sauf son activité fongicide spécifique, le ciclopirox olamine dans une préparation de shampooing à 1,5 % p/p n'est pas censé avoir d'autres effets pharmacodynamiques quand il est appliqué de

façon topique. Aucune étude de pharmacodynamie portant sur le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) n'a été effectuée chez l'humain.

Pharmacocinétique

Aucune étude de pharmacocinétique portant sur le shampooing STIEPROX[®] (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) n'a été effectuée chez l'humain.

Populations particulières et états pathologiques

STIEPROX[®] n'a pas été évalué au sein de populations particulières.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver STIEPROX[®] entre 4 et 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

STIEPROX[®] contient du ciclopirox olamine USP/EP à 1,5 % p/p dans une base de shampooing aqueux doux.

Le shampooing STIEPROX[®] contient les excipients suivants : eau purifiée, lauryléthersulfate de sodium, cocamidopropylbétaine, phosphate disodique dodécahydraté, acide citrique monohydraté, diéthanolamide de noix coco, hexylèneglycol, alcool oléylique, polysorbate 80, polyquaternium 10, parfum (y compris du dipropylèneglycol) et hydroxyde de sodium.

Le shampooing STIEPROX[®] est un liquide limpide et visqueux, de couleur jaune à orange clair.

Le shampooing STIEPROX[®] est présenté en flacons de PEHD de 150 mL avec bouchon vissé de polypropylène et en sachets-échantillons d'aluminium laminé de 10 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

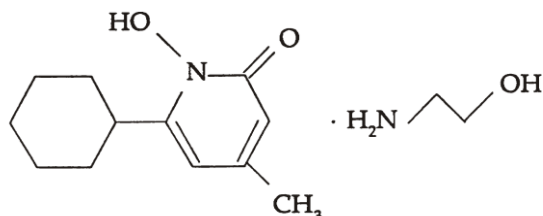
Nom propre : Ciclopirox olamine

Nom chimique : 2(1H)-pyridinone, 6-cyclohexyle-1-hydroxy-4-méthyle-, composé avec 2-aminoéthanol (1:1)

Formule moléculaire : $C_{12}H_{17}NO_2 \bullet C_2H_7NO$

Masse moléculaire : 268,35

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre inodore cristalline blanche ou crème. Très soluble (1 partie dans moins de 1 partie de solvant) dans l'éthanol, le chlorure de méthylène et le chloroforme; légèrement soluble (1 partie dans 100 à 1 000 parties de solvant) dans l'acétate d'éthyle et l'eau; pratiquement insoluble (1 partie dans plus de 10 000 parties de solvant) dans le cyclohexane et l'éther. Le ciclopirox olamine a un point de fusion supérieur à 100 °C avec décomposition et un pH se situant entre 8,0 et 9,0 (dans une solution aqueuse à 1 %).

ESSAIS CLINIQUES

A) PELLICULES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

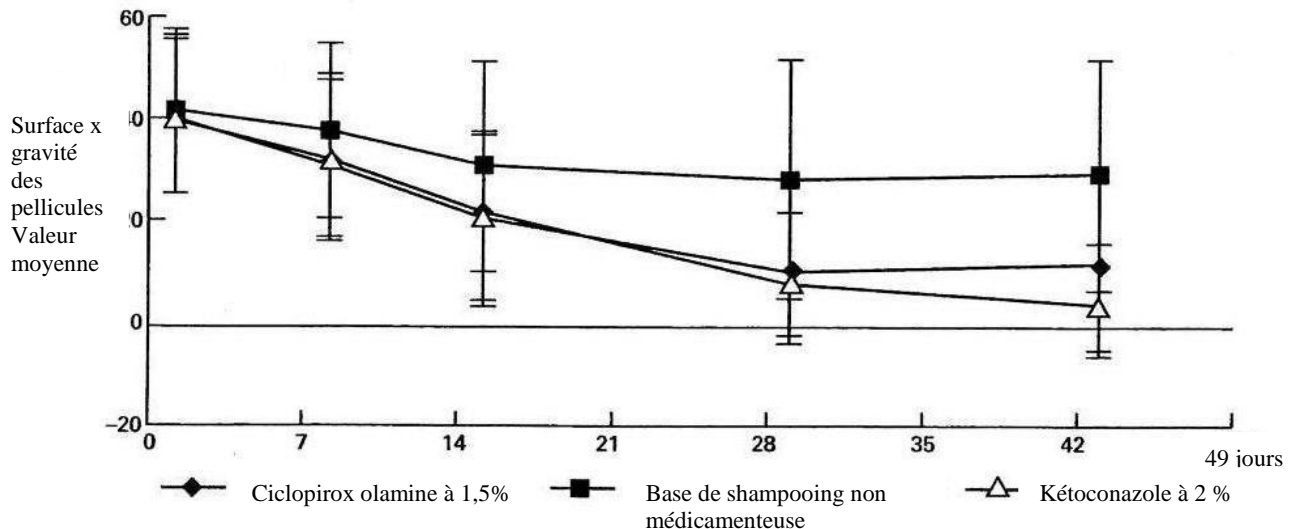
Tableau 2 - Résumé des données démographiques des études cliniques pour des indications précises

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
S177-GB-030 [Ref 1]	Double insu, groupes parallèles, répartition aléatoire, monocentrique	Deux fois par semaine Topique 29 jours de traitement	n = 163	45,2 ans (18-70 ans)	Femmes : 35 % Hommes : 65 %

Tous les sujets étaient des hommes ou des femmes en santé de race blanche qui présentaient des cas sévères de pellicules et/ou de dermatite séborrhéique.

Résultats d'étude

Figure 1 - Étude sur la tête complète – surface moyenne x gravité des pellicules au fil du temps



Remarque : Les réductions moyennes par rapport aux valeurs de départ étaient toutes significativement plus importantes dans les groupes sous ciclopirox olamine ($p < 0,01$ aux jours 8 et 15, $p < 0,001$ aux jours 29 et 43) et sous kétoconazole ($p < 0,05$ au jour 8, $p < 0,01$ au jour 15, $p < 0,001$ aux jours 29 et 43) que dans le groupe témoin.

B) DERMATITE SÉBORRHÉIQUE

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 3 - Résumé des données démographiques des études cliniques pour des indications précises

Numéro de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
SCI-2002-01	Double insu, groupes parallèles, répartition aléatoire, multicentrique	Trois fois par semaine Topique 42 jours de traitement	n = 103	43,8 ans (18-84 ans)	Femmes : 36 % Hommes : 64 %

Tous les sujets étaient des hommes ou des femmes en santé souffrant de dermatite séborrhéique modérée ou sévère. Quatre-vingt-huit pour cent étaient de race blanche.

Tableau 4 - Gravité de la dermatite séborrhéique

Semaine de traitement	Gravité de la dermatite séborrhéique				Valeur p
	STIEPROX®		Placebo		
	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	
Début	69/69	3,17	34/34	3,29	0,1636
Semaine 2	69/69	2,14	34/34	2,65	0,0094
Semaine 4	69/68	1,40	34/33	2,30	0,0003
Semaine 6	69/68	1,22	34/33	2,27	0,0004

Tableau 5 - Gravité de l'érythème

Semaine de traitement	Gravité de l'érythème				Valeur p
	STIEPROX®		Placebo		
	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	
Début	69/69	3,17	34/34	3,29	0,1636
Semaine 2	69/69	1,80	34/34	2,47	0,0025
Semaine 4	69/68	1,07	34/33	1,94	0,0009
Semaine 6	69/68	1,06	34/33	1,79	0,0188

Tableau 6 - Gravité de la desquamation

Semaine de traitement	Gravité de la desquamation				Valeur <i>p</i>
	STIEPROX®		Placebo		
	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	
Début	69/69	2,32	34/34	3,26	0,5950
Semaine 2	69/69	1,93	34/34	2,50	0,0154
Semaine 4	69/68	1,26	34/33	2,03	0,0047
Semaine 6	69/68	1,19	34/33	1,94	0,0164

Tableau 7 - Gravité du prurit

Semaine de traitement	Gravité du prurit				Valeur <i>p</i>
	STIEPROX®		Placebo		
	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Gravité moyenne	
Début	69/69	2,32	34/34	2,44	0,7699
Semaine 2	69/69	1,45	34/34	2,06	0,0099
Semaine 4	69/68	0,97	34/33	1,73	0,0010
Semaine 6	69/68	1,09	34/33	1,61	0,0417

Tableau 8 - Surface de la lésion ciblée

Semaine de traitement	Surface de la lésion ciblée				Valeur <i>p</i>
	STIEPROX®		Placebo		
	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Surface moyenne (cm ²)	Recrutés / présents jusqu'à la fin	Surface moyenne (cm ²)	
Début	69/69	37,08	34/34	27,88	0,9860
Semaine 2	69/69	30,61	34/34	29,16	0,3837
Semaine 4	69/68	19,51	34/33	25,45	0,0261
Semaine 6	69/68	15,86	34/33	24,15	0,0335

Études comparatives de biodisponibilité

Aucune étude de biodisponibilité portant sur le shampooing STIEPROX® n'a été effectuée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

En plus de son activité antifongique, le ciclopirox olamine possède une activité anti-inflammatoire en raison de sa capacité d'inhiber la synthèse des prostaglandines et des

leucotriènes. On a démontré qu'il réduisait de façon significative l'œdème auriculaire induit par l'acide arachidonique ($p < 0,05$), tel que mesuré en pourcentage de changement sur les oreilles enflammées de manière contrôlée chez la souris. On a examiné l'effet anti-inflammatoire de préparations antifongiques, notamment une crème de ciclopirox olamine à 1 %, sur la peau de volontaires humains en santé. En comparaison avec l'oxiconazole, l'éconazole, l'hydrocortisone et le kétoconazole, le ciclopirox olamine était significativement supérieur au chapitre de l'inhibition de l'érythème provoqué par les rayons UVB. Il était aussi efficace que la terbinafine ou la naftifine.

Bien que le ciclopirox olamine ne possède pas d'activité pharmacologique caractéristique, il a diminué le comportement spontané, causé une respiration irrégulière et abaissé la température corporelle chez les rats et les souris. Il n'a pas affecté la respiration, l'électrocardiogramme ni la pression sanguine chez les lapins ou les chats anesthésiés. Il n'a eu aucun effet sur des préparations d'organes isolés et n'a pas été phototoxique ni irritant après une application topique.

On constatait un effet irritant cutané lorsque le ciclopirox olamine était injecté par voie sous-cutanée. De la même façon, il y avait un effet irritant quand il était instillé dans le sac conjonctival des lapins.

Pharmacocinétique

Les études chez les animaux et les humains ont montré que l'absorption cutanée du ciclopirox olamine était relativement faible suivant l'application topique d'une crème contenant 1 % de ciclopirox olamine. Chez le chien et le rat, l'absorption percutanée était respectivement de 5 à 15 % et de 11 à 12 % de la dose appliquée. Chez l'humain, l'absorption percutanée représentait environ 1,3 % de la dose administrée.

Au cours d'une analyse, on a examiné la pénétration *in vitro* du ciclopirox olamine dans l'épiderme de l'animal et la peau humaine. Les résultats ont montré que chez le rat de 20 à 40 % du ciclopirox olamine appliqué étaient absorbés pendant les 24 premières heures, tandis que de 1,6 à 3,0 % seulement étaient absorbés par la peau humaine durant la même période. Chez les humains, le degré d'absorption était semblable à celui noté par d'autres chercheurs qui utilisaient des crèmes. Cependant, le shampooing semblait fournir un meilleur véhicule que la crème quant à la pénétration dans la peau du rat. Lorsque les concentrés étaient dilués à 10 % dans de l'eau, l'absorption devenait très lente et le degré d'absorption beaucoup moindre par rapport aux valeurs obtenues avec les concentrés non dilués.

La pénétration cutanée semble se faire via l'épiderme et les follicules pileux.

On a aussi démontré que le ciclopirox olamine traverse la surface des ongles. On a constaté à partir des études sur des rates gravides que le produit pouvait traverser la barrière placentaire. Cependant, malgré une bonne absorption par le tractus gastro-intestinal, le transfert dans le placenta demeurerait faible.

Distribution

Après son administration par voie orale chez l'humain, le ciclopirox olamine présente une affinité pour les protéines sériques de 96 ± 2 % à des concentrations allant de 0,01 à 11,0 µg/mL.

À la suite d'une administration orale de ciclopirox olamine radiomarqué à des rats, on pouvait déceler la radioactivité dans tous les organes, tissus et liquides organiques examinés, à savoir : rate, surrénales, reins, gonades, foie, cœur, poumons, musculature squelettique, muscles lisses, tissu adipeux rétropéritonéal, cerveau, moelle osseuse, yeux, intestin, peau, sang et plasma. Certaines observations démontraient que le ciclopirox olamine traversait la barrière placentaire, mais seulement de façon légère semble-t-il. Cependant, après une application cutanée, l'absorption était minime, et bien que la radioactivité ait été décelée dans de nombreux organes et tissus, seuls la vésicule biliaire, la vessie et le gros intestin en présentaient des concentrations importantes.

Les cycles métaboliques après une application orale ou cutanée sont semblables. La glucuroconjugaison du ciclopirox olamine semble être la principale forme de son métabolisme. Chez les chiens, une proportion d'environ 43 % de la dose administrée était excrétée par les reins au cours de la première journée, dont environ les trois quarts sous forme de ciclopirox olamine glucuroconjugué.

L'excrétion du ciclopirox olamine chez le chien après une application topique était très lente et se faisait principalement dans l'urine. Les taux de radioactivité excrétée dans l'urine et les fèces étaient extrêmement faibles comparativement aux doses administrées.

MICROBIOLOGIE

Le ciclopirox olamine [2(1H)-pyridinone, 6-cyclohexyle-1-hydroxy-4-méthyle-, composé avec 2-aminoéthanol (1:1)] est un agent antifongique à large spectre ayant une certaine activité antibactérienne. Il est efficace contre les dermatophytes pathogènes et les levures. Un point important de son efficacité dans le traitement des pellicules et de la dermatite séborrhéique et d'autres dermatoses légères est que le ciclopirox olamine est un antifongique efficace contre *Pityrosporum ovale* et *Pityrosporum orbiculare*. Ces derniers sont des formes de levures de l'espèce *Malassezia furfur* que l'on sait responsables d'affections telles que les pellicules. Le ciclopirox olamine possède un gradient élevé de réponse selon la dose et une importante capacité de pénétration, ce qui lui permet d'atteindre les couches cornées plus profondes de la peau. Ces facteurs favorisent une meilleure élimination des agents pathogènes. Le ciclopirox olamine démontre une activité antibactérienne contre diverses bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Le ciclopirox olamine a inhibé la croissance des dermatophytes, des levures, des champignons dimorphes et des actinomycétales à des concentrations de 4 mg/L ou moins lorsque ces organismes étaient ensemencés sur milieu gélosé de Sabouraud dextrose contenant de la peptone de bœuf exempte de certains minéraux. L'activité antifongique *in vitro* du ciclopirox olamine est résumée dans le tableau 9.

Tableau 9 - Sensibilité *in vitro* de 124 souches de dermatophytes, de 104 levures et champignons levuriformes et de 29 moisissures de différentes espèces au ciclopirox olamine

Organisme à l'étude	Nombre de souches	% cumulatif des souches inhibées aux CIM (mg/L)					
		0,49	0,98	1,95	3,9	7,8	< 31
<i>Trichophyton rubrum</i>	37	2,7	40,5	94,6	100		
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	29	0	34,5	93,1	100		
Autres espèces de <i>Trichophyton</i>	22	0	27,3	95,5	100		
<i>Microsporum canis</i>	20	5	15	80	100		
Autres espèces de <i>Microsporum</i>	11	0	9,1	54,6	100		
<i>Epidermophyton floccosum</i>	5	0	40	100			
<i>Candida albicans</i>	37	0	56,8	86,5	100		
<i>Candida tropicalis</i>	12	0	50	100			
Autres espèces de <i>Candida</i>	36	0	8,3	63,9	100		
Autres levures	19	0	21,1	89,5	100		
Moisissures	29	0	3,5	34,5	69	79,3	100

Des études *in vivo* où la trichophytose a été provoquée expérimentalement chez des cobayes ont montré que l'application de ciclopirox olamine à des concentrations allant de 0,06 à 2,0 % dans de l'alcool isopropylique pendant 5 jours après l'infection entraînait la suppression de 20 à 85 % de la propagation des mycoses et une diminution dans le diamètre des zones d'alopecie. Des crèmes de ciclopirox olamine se sont aussi révélées efficaces sur ce modèle expérimental.

Le ciclopirox olamine agit sur la membrane cytoplasmique, où il semble porter atteinte aux mécanismes de transport actif, aux fonctions respiratoires de la cellule et à l'intégrité de la membrane. Le ciclopirox influe aussi négativement sur la synthèse macromoléculaire des acides nucléiques et des protéines. La mort de la cellule est causée principalement par une déplétion cellulaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Aucune étude sur la toxicité aiguë du shampooing STIEPROX® (ciclopirox olamine à 1,5 % p/p) n'a été effectuée. Le ciclopirox olamine possède un faible potentiel de toxicité orale, les valeurs de la DL₅₀ variant entre 2 et 4 g/kg chez les rats et les souris.

Tableau 10 - Valeurs de la DL₅₀ (mg/kg) pour le ciclopirox olamine

Voie d'administration	Espèces	
	Souris	Rats
Orale	1 740 - > 2 500	3 290
Intraveineuse	74 - 74	72 - 79
Intrapéritonéale	83 - 88	146 - 172
Sous-cutanée	> 2 500	> 2 500

Toxicité subaiguë

Dans des études de toxicité d'une durée de 1 et 3 mois menée sur des rats et portant sur des doses orales répétées, des doses de 30 mg/kg et de 10 mg/kg de ciclopirox olamine, respectivement, ont été tolérées sans symptômes apparents.

Des études de toxicité cutanée menées pendant 6 mois chez les chiens ont montré que les animaux toléraient l'application quotidienne de ciclopirox olamine à 1 %. Il n'y avait pas de signe d'effets généraux à aucune des posologies utilisées (0,63-2,5 mg/kg de poids corporel) et les réactions au traitement étaient visibles uniquement au point d'application.

Des solutions de ciclopirox olamine à 1 % ou à 5 % dans du PEG-400 ont été appliquées 2 fois par semaine sur la surface dorsale cutanée rasée de souris femelles (40 souris dans chaque groupe de traitement et 30 dans le groupe témoin non traité), pendant une période de 1 an. Il n'y a pas eu d'indice d'effets toxiques ou cancérogènes.

Toxicité locale

Lorsque le ciclopirox olamine était injecté par la voie intra-cutanée ou appliqué sur le sac conjonctival chez le lapin, on a observé une réaction locale d'irritation. Cependant, lorsque le produit était appliqué par la voie topique sur la peau des lapins, il était bien toléré. Le ciclopirox olamine n'était pas phototoxique chez les cobayes.

Une solution de ciclopirox olamine à 1 % dans du PEG-400 appliquée pendant 24 heures sur la peau rasée des lapins au moyen d'un diachylon de gaze n'a pas produit de changement pathologique topique ou général. Après l'application d'une solution à 1, 2 ou 4 % pendant 20 jours consécutifs, on a noté une corrélation entre la gravité de la réaction cutanée et l'augmentation de la concentration du ciclopirox olamine appliqué. Un examen histologique a révélé des réactions inflammatoires chez les animaux traités avec des solutions à 1 % et à 2 %. On a aussi noté en plus des changements inflammatoires un épaissement de la couche basale et une hyperkératose chez les animaux traités avec une solution à 4 %. Aucun groupe n'a présenté de changements généraux.

Une étude de toxicité dermique menée pendant 1 mois chez les lapins a montré que les animaux toléraient une application quotidienne de crème de ciclopirox olamine à 1 % (0,5 g/60 cm², 1,0 g/120 cm², 2,0 g/240 cm²) comparativement à 2,0 g d'une crème placebo appliquée sur 240 cm² de peau. On a remarqué un érythème et des croûtes chez les lapins qui avaient la peau intacte ou scarifiée, dans les mêmes proportions dans le groupe traité et le groupe témoin. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, ces changements n'étaient plus visibles. On a obtenu des

résultats correspondants dans une étude semblable effectuée sur des cobayes qui ont reçu des doses de 0,125 g/15 cm², de 0,25 g/30 cm² et de 0,5 g/60 cm² d'une crème de ciclopirox olamine à 1 % comparativement à 0,5 g d'une crème placebo appliquée sur 60 cm² de peau. L'examen macroscopique n'a révélé aucune réaction cutanée. Histologiquement, il y avait un épaissement de l'épiderme qui était réversible en moins de 4 semaines chez les animaux traités et chez les témoins.

Des groupes de beagles – 2 mâles/2 femelles – ont été traités avec 0,5 g de crème de ciclopirox olamine à 1 % ou 0,5 g de crème placebo appliquée sur une surface de 6 cm² de peau pendant 30 jours consécutifs. Les deux préparations ont été bien tolérées et aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Les résultats des études sur l'irritation locale sont plutôt contradictoires. Dans l'étude où le ciclopirox olamine était en solution avec du PEG-400, il y avait des signes de changements histologiques et de réactions inflammatoires sur la peau des lapins après une application topique pendant 20 jours consécutifs. On a rapporté que la gravité des changements était reliée à la concentration utilisée de ciclopirox olamine, même si la fréquence et la sévérité de la réaction cutanée à une solution de ciclopirox olamine à 1 % étaient minimes. Dans cette étude, on ne parle pas d'un groupe placebo. Par conséquent, il est difficile de mettre en rapport la réaction cutanée causée par le ciclopirox olamine et celle causée par le PEG-400 seul.

Dans deux autres études, une qui utilisait des lapins et l'autre, des chiens, une préparation de crème de ciclopirox olamine appliquée pendant 30 jours consécutifs n'a pas causé de réaction cutanée plus importante dans le groupe étudié que dans le groupe témoin sous placebo. À partir de ces observations, il faut conclure qu'une préparation de crème de ciclopirox olamine à 1 % risque fort peu de causer une réaction cutanée chez l'humain si le produit est utilisé selon les instructions.

Tératologie

Aucune étude visant à déterminer le potentiel tératologique du STIEPROX[®] n'a été menée. Les études où des animaux ont reçu du ciclopirox olamine par la voie orale ou sous-cutanée n'ont pas fait état de toxicité sur le plan de la reproduction. Il est reconnu que le ciclopirox olamine traverse la barrière placentaire chez l'animal.

Mutagénicité

Le ciclopirox olamine ne s'est pas avéré mutagène après avoir été administré par la voie topique, orale ou sous-cutanée chez un bon nombre d'espèces animales.

Cancérogénicité

Aucune étude menée sur les animaux ne donne à penser que le ciclopirox olamine est cancérogène lorsqu'il est administré par la voie orale, topique ou sous-cutanée.

RÉFÉRENCES

1. Shuttleworth D, Squire RA *et al.* Comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) or ketoconazole (2%; Nizoral[®]) for the control of dandruff / seborrhoeic dermatitis. *J Dermatological Treatment* 1998;9:157-162.
2. Dittmar W, Grau W, Raether W *et al.* Microbiological laboratory studies with ciclopirox olamine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981;31(II)(8a):1317-1322.
3. Jue SG, Dawson GW, Brogden RN. Ciclopirox olamine 1% cream. A preliminary review of its antimicrobial activity and therapeutic use. *Drugs* 1985;29:330-341.
4. Abrams BB, Hanel H, Hoehler T. Ciclopirox olamine: a hydroxypyridone antifungal agent. *Clinical Dermatology* 1991;9:471-477.
5. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997;36:788-792.
6. Hanel H, Smith-Kurtz E, Pastowsky S. Treatment of seborrhoeic eczema using an antimycotic with antiphlogistic properties. *Mycoses*. 1991;34(suppl.):91-93.
7. Sakurai M, Kitatani T, Yoshido S *et al.* Pharmacological study of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanolamine salt (Hoe 296). *Pharmacometrics* 1975;9(1):57-65.
8. Kellner von H-M, Arnold C, Christ OE *et al.* Studies of the pharmacokinetics and biotransformation of the drug ciclopirox olamine in animals and man after topical and systemic application. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981;31(II)(8a):1337-1353.
9. Alpermann von HG, Schutz E. Studies on the pharmacology and toxicology of ciclopirox olamine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981;31(II)(8a):1328-1332.
10. Mizukami K, Hayashi S, Omosu M *et al.* Influence of the consecutive dermal application of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanolamine salt (Hoe 296) to beagle dogs for 6 months. *Pharmacometrics* 1975;9(1):83-95.
11. Miyamoto M, Ohtsu M, Sugisaki T *et al.* Teratological studies of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanolamine salt (Hoe 296). *Pharmacometrics* 1975;9(1):97-108.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **STIEPROX[®]**

Ciclopirox olamine (shampooing) à 1,5 % p/p

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de STIEPROX[®] pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de STIEPROX[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

STIEPROX[®] est un shampooing utilisé pour traiter les pellicules et prévenir leur retour ou pour traiter la dermatite séborrhéique chez les adultes de 18 ans et plus. Il est important de lire et de suivre le mode d'emploi.

On ignore si l'emploi de STIEPROX[®] est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans ou chez les adultes de plus de 65 ans.

Les effets de ce médicament :

Les pellicules et la dermatite séborrhéique peuvent être causées par un champignon nommé *Malassezia furfur*. STIEPROX[®] contient l'antifongique appelé ciclopirox olamine, un médicament qui détruit *Malassezia furfur* quand on l'applique sur le cuir chevelu.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

STIEPROX[®] ne doit pas être utilisé si vous êtes hypersensible au ciclopirox olamine ou à un des ingrédients contenus dans le shampooing (voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont**).

L'ingrédient médicinal est :

Le ciclopirox olamine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Eau purifiée, lauryléthersulfate de sodium, cocamidopropylbétaine, phosphate disodique dodécahydraté, acide citrique monohydraté, diéthanolamide de noix coco, hexylèneglycol, alcool oléylique, polysorbate 80, polyquaternium 10, parfum (y compris du dipropylèneglycol) et hydroxyde de sodium.

La présentation :

STIEPROX[®] est un shampooing qui contient du ciclopirox olamine à 1,5 % p/p. Il est offert en flacon de 150 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- STIEPROX[®] est pour usage externe seulement.
- Tout comme pour les autres shampooings, on doit prendre soin d'éviter le contact de STIEPROX[®] avec les yeux ou les paupières. En cas de contact, rincez-vous les yeux à grande eau. Si l'irritation persiste, consultez votre médecin.
- Si une irritation cutanée se présente et s'aggrave ou persiste, consultez votre médecin.
- Consultez votre médecin avant d'utiliser STIEPROX[®] si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir, si vous allaitez ou si vous prévoyez allaiter.
- On recommande aux patientes de bien se laver les seins avant l'allaitement pour éliminer tout résidu du produit et ainsi éviter que le nourrisson en ingère au cours de la tétée.
- N'utilisez pas STIEPROX[®] si vous avez une réaction au ciclopirox olamine.
- Prenez les précautions qui s'imposent avec STIEPROX[®] si vous avez les cheveux gris, blancs ou traités chimiquement (par exemple en raison de la coloration) puisque STIEPROX[®] pourrait altérer la couleur de vos cheveux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse avec le ciclopirox olamine n'a été signalée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les adultes de 18 ans et plus doivent utiliser le produit sur le cuir chevelu et les régions adjacentes seulement.

Mode d'emploi

1. Mouiller le cuir chevelu et appliquer ensuite suffisamment de shampooing pour obtenir une mousse.
2. Masser vigoureusement le cuir chevelu et son pourtour avec le bout des doigts.
3. Laisser le shampooing sur le cuir chevelu pendant 2 à 3 minutes.
4. Rincer les cheveux à grande eau.
5. Faire une deuxième application en répétant les étapes 1 à 4.

6. **Pellicules** – Appliquer 2 ou 3 fois par semaine ou tel que prescrit par le médecin.

Dermatite séborrhéique - Appliquer 3 fois par semaine ou tel que prescrit par le médecin.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de traiter vos cheveux avec le shampooing STIEPROX® une journée, vous devez vous laver les cheveux avec STIEPROX® le jour suivant.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

Effets sur votre peau

Démangeaisons* (prurit), irritation de la peau et du cuir chevelu*, rougeur cutanée* (érythème), sensation de brûlure sur la peau*, éruption cutanée au point d'application*, desquamation*, lésions du cuir chevelu, eczéma.

Effets oculaires

Picotement, sensation de brûlure, larmolement, infection.

Autres effets

Maux de tête, perte des cheveux*, décoloration des cheveux, changement de texture des cheveux et/ou de couleur des cheveux, nausées.

Si quelque autre effet secondaire survient ou si des effets secondaires existants s'aggravent, communiquez avec votre médecin.

* Comme ces effets secondaires sont également des symptômes de l'affection sous-jacente, ils pourraient traduire une aggravation de ceux-ci.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver STIEPROX® entre 4 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
 - en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
- Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.stiefel.ca> ou en communiquant avec le promoteur :

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 08 septembre 2014

©2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®STIEPROX est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.