

Direction des autorisations (DA)

Pôle AMM, modifications, accès
précoce et compassionnel, en lien avec
la direction médicale médicaments 1
(VARAMM1)

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Saint-Denis, le 22/06/2022

Dossier suivi par :

[REDACTED]

Références à rappeler :

CIS : 6 592 622 7

[REDACTED]

N° Sortant : 2022062200192

AMMNAT-2020-08-00006

[REDACTED]

Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver, ci-joint, la décision d'autorisation de mise sur le marché du médicament :

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

que vous avez sollicitée par lettre du 18 août 2020.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de la date de réception.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Peggy CHOCARNE
Directrice adjointe
Direction des autorisations

Direction des autorisations (DA)

Pôle AMM, modifications, accès précoce et compassionnel,
en lien avec la direction médicale médicaments 1 (VARAMM1)

Références :

CIS : 6 592 622 7
[REDACTED]

Décision

portant autorisation de mise sur le marché du médicament :

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

LA DIRECTRICE GENERALE DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-9, L.5121-20,
R.5121-21 et suivants ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

SUBSTIPHARM
le 18 août 2020 ;

Décide

Article 1^{er}

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au
médicament :

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

de

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1^{er} est subordonnée au
respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5121-25 du code de la santé
publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation
mentionnées à l'article R.5124-52 du même code.

Article 3

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1^{er} est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.

Article 4

La substance active ciclopirox entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1^{er} est fabriquée par :

[REDACTED]

Cette source fait l'objet d'un "Certificat de Conformité à la Pharmacopée européenne" n° [REDACTED] [REDACTED].

Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1^{er} doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 6

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5121-45 du code de la santé publique.

Article 7

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale.

Article 8

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1^{er} doit être communiquée sans délai à l'Ansm par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit en outre respecter les obligations qui lui incombent en application de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique.

Article 9

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'Ansm avec la mention des numéros suivants :

Code Identifiant de Spécialité :

CIS : 6 592 622 7

Code identifiant de Présentation :

- 34009 302 495 9 8 : 3,3 mL en flacon (verre).
- 34009 302 496 0 4 : 6,6 mL en flacon (verre).

Fait, le 22/06/2022

Peggy CHOCARNE
Directrice adjointe
Direction des autorisations

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de vernis à ongles médicamenteux contient 80 mg de ciclopirox.

Excipient à effet notoire : chaque gramme de vernis à ongles médicamenteux contient [REDACTED] d'alcool céstostéarylique et [REDACTED] d'éthanol (96%).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Vernis à ongles médicamenteux.

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Onychomycoses légères à modérées, provoquées par des dermatophytes et/ou d'autres champignons sensibles au ciclopirox, sans atteinte de la matrice unguéale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ciclopirox 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie cutanée.

Utilisation topique sur les ongles des doigts et des orteils et sur la peau juste adjacente (périonychium, hyponychium).

Sauf mention contraire, CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux est appliqué en couche mince, une fois par jour, sur le ou les ongles atteints, après s'être lavé et séché les ongles. Le vernis à ongles médicamenteux doit être appliqué sur la totalité de la tablette unguéale, sur les 5 mm de peau environnante et, si possible, sous le bord libre de l'ongle. Il faut une trentaine de secondes à ciclopirox 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux pour sécher. Les ongles traités ne doivent pas être lavés pendant six heures au moins et il est donc recommandé de procéder à l'application le soir, avant le coucher. Après ce délai, les pratiques d'hygiène habituelles peuvent être reprises.

Il n'est pas nécessaire d'enlever CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux au moyen d'un solvant ou d'un abrasif (c'est-à-dire une lime à ongles) ; mais il suffit de nettoyer soigneusement les ongles avec de l'eau. Parfois, en raison d'un lavage insuffisant des ongles, une couche blanche peut apparaître à la surface des ongles après quelques jours de traitement. Un lavage minutieux avec un savon neutre et si nécessaire avec une brosse à ongles ou une éponge aidera à la supprimer. En cas d'élimination involontaire du vernis par lavage, CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux peut être appliqué de nouveau.

Il est recommandé d'ôter régulièrement le bord libre de l'ongle et tout matériel onycholytique au moyen d'un coupe-ongle.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à guérison clinique et mycologique complète et jusqu'à ce qu'un ongle sain ait repoussé. La guérison complète des ongles des doigts est normalement obtenue en 6 mois environ, alors qu'elle demande 9 à 12 mois pour les ongles des orteils.

Une culture de contrôle à la recherche de champignons doit être effectuée 4 semaines après la fin du traitement afin d'éviter toute perturbation des résultats des cultures par d'éventuels résidus de la substance active.

Comme il s'agit d'un traitement topique, aucune modification de la posologie n'est nécessaire dans les populations particulières de patients.

Si l'affection est réfractaire au traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux et/ou s'il existe une atteinte étendue à un ou plusieurs ongles des doigts et des orteils, un traitement complémentaire par voie orale doit être envisagé.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison du manque d'expérience dans cette classe d'âge.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La durée de la maladie, l'étendue de l'infection (atteinte de la tablette unguéale) et l'épaisseur de l'ongle peuvent avoir un impact sur les résultats du traitement.

Les patients ayant des antécédents de diabète, des désordres immunitaires, une maladie vasculaire périphérique, des ongles lésés, douloureux ou gravement endommagés, des maladies de la peau telles que le psoriasis ou toute autre pathologie chronique de la peau, un œdème, des troubles respiratoires (syndrome des ongles jaunes) doivent consulter un médecin avant de commencer le traitement.

En cas de sensibilisation, le traitement doit être arrêté et des mesures appropriées instituées.

Comme pour tout traitement topique des onychomycoses, dans le cas où plusieurs ongles sont impliqués (plus de 3), ou dans le cas où plus de la moitié de la tablette unguéale est atteinte, ou si la matrice de l'ongle est touchée, et dans les cas de facteurs prédisposants, comme le diabète et les désordres immunitaires, l'ajout d'un traitement systémique devra être envisagé.

Le risque que le professionnel de santé enlève l'ongle non adhérent ou que le patient l'arrache en se lavant doit être sérieusement envisagé chez les patients ayant des antécédents de diabète insulino-dépendant ou de neuropathie diabétique.

Eviter le contact avec les yeux et les muqueuses.

CICLOPIROX SUBSTIPHARM est réservé à l'usage externe uniquement.

Ne pas appliquer de vernis à ongles ou d'autres produits cosmétiques pour les ongles sur les ongles traités.

CICLOPIROX SUBSTIPHARM contient de l'alcool cétostéarylique qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple une dermatite de contact).

Ce médicament contient 730 mg d'alcool (éthanol 96%) par gramme de vernis médicamenteux.

Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée.

Ce produit est inflammable, le tenir éloigné de toute source de chaleur ou flamme nue.

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

Aucune interaction n'a été rapportée entre le ciclopirox et d'autres médicaments. Aucune autre forme d'interaction n'a été décrite.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'exposition de la femme enceinte au ciclopirox. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon, le développement du fœtus et/ou l'accouchement. Il n'existe cependant pas de données pertinentes sur d'éventuels effets à long terme sur le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM ne doit être instauré qu'en cas de nécessité absolue, après que le médecin ait soigneusement évalué les bénéfices et les risques éventuels.

Allaitement

On ignore si le ciclopirox passe dans le lait maternel. Le traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM ne peut être instauré qu'en cas de nécessité absolue, après que le médecin ait soigneusement évalué les bénéfices et les risques possibles.

Fertilité

Aucune étude portant sur la fertilité n'a été menée chez l'Homme. Une réduction de l'indice de fécondité a été observée chez les rats à la suite d'une administration orale. Ces données sur l'animal ont une pertinence clinique minimale en raison de la faible exposition systémique au ciclopirox suite au traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM.

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

CICLOPIROX SUBSTIPHARM n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont les suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Aucun effet indésirable systémique n'est attendu. Les signes et symptômes rapportés au site de l'application ont été légers et transitoires.

Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'application :

Très rares : érythème, squames, brûlure et démangeaison au niveau du site d'application.

Fréquence indéterminée :

Eruption cutanée, eczéma et dermatite de contact allergique, même au-delà du site d'application.

Décolorations (transitoires) de l'ongle (cette réaction peut aussi être due à l'onychomycose elle-même).

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ce produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antifongiques à usage topique, code ATC : D01AE14.

Le ciclopirox exerce une action antimycosique topique. La substance active est le ciclopirox (dérivé de la pyridone). In vitro, il a été montré que le ciclopirox est fongicide et fongistatique, et qu'il possède une activité sporicide. Le ciclopirox est actif sur un large spectre de dermatophytes, levures, moisissures et autres champignons. Pour la plupart des dermatophytes (espèces de Trichophyton, espèces de Microsporum, espèces d'Epidermophyton) et des levures (Candida albicans, autres espèces de Candida), la CMI est de l'ordre de 0,9 à 3,9 µg/ml.

Aucun cas de résistance au ciclopirox n'a été rapporté en plus de vingt ans.

Tableau de la sensibilité (souches concernées par la maladie)

Dermatophytes	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton spp</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>
Levures	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Moisissures	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Fusarium solani</i>

Une fois appliqué sur la surface de l'ongle, le ciclopirox forme une pellicule invisible, perméable à l'humidité et à l'air, qui adhère à la structure kératinique de l'ongle et permet ainsi la délivrance facile et rapide de la substance active au substrat.

Le ciclopirox a été évalué dans une étude clinique à long terme menée chez 467 patients atteints d'onychomycose. Il s'agissait d'une étude comportant trois bras, contrôlée versus placebo (excipients de ciclopirox) et versus une formulation de ciclopirox vernis à ongles à 8% du commerce. Tous les traitements ont été appliqués tous les jours pendant 48 semaines sur les ongles infectés. Les patients ont ensuite été suivis pendant une nouvelle période de 12 semaines. Comme l'exigeaient les différentes caractéristiques des formulations, le vernis à ongles au ciclopirox de référence était enlevé une fois par semaine au moyen de solvants et d'une lime à ongles, tandis que le ciclopirox et le placebo (hydrosolubles tous les deux) l'étaient simplement par lavage.

Les données d'efficacité étaient disponibles pour 454 patients (population ITT) et confirmées pour 433 patients (population PP). Le ciclopirox a montré une meilleure efficacité que le placebo et que le ciclopirox de référence. Un meilleur effet a été mis en évidence pour le taux de « guérison », critère principal (à savoir, les patients dont l'examen mycologique était négatif et dont l'ongle était guéri à 100% de toute lésion), et pour le taux de "répondeurs", critère secondaire (patients dont l'examen mycologique était négatif et dont l'ongle était guéri à $\geq 90\%$ de ses lésions).

Aux semaines 48 et 52, les pourcentages de patients complètement guéris et les pourcentages de patients répondeurs du groupe ciclopirox étaient constamment plus élevés que dans le groupe ciclopirox de référence.

A la semaine 60, c'est-à-dire 12 semaines après la fin du traitement, les pourcentages de patients complètement guéris et les pourcentages de répondeurs du groupe ciclopirox ont encore augmenté par rapport au groupe de référence, étant supérieurs de 119% concernant le taux de guérisons (statistiquement significatif, $p < 0,05$) et supérieurs de 66% concernant le taux de répondeurs (statistiquement significatif, $p < 0,05$).

Le ciclopirox a induit une augmentation continue des deux critères de jugement d'efficacité au cours des semaines 48, 52 et 60, à la différence du produit de référence.

La tolérance au site d'application était régulièrement surveillée pendant toute la période de traitement. Les signes et symptômes rapportés ont été enregistrés chez une minorité de patients de tous les groupes de traitement. Globalement, les signes ou symptômes étaient plus fréquents avec la formulation de ciclopirox de référence (8,6% de signes et 16% de symptômes) qu'avec le ciclopirox (2,8% de signes et 7,8% de symptômes). Dans le groupe placebo, 7,2% de signes et 12,4% de symptômes ont été enregistrés. Le signe le plus fréquemment enregistré était l'érythème. Il a été observé par l'investigateur chez 2,8% des patients du groupe ciclopirox et chez 8,6% des patients du groupe de référence. Un érythème a également été rapporté chez 2,1% des patients du groupe de référence. Le symptôme le plus fréquent était la brûlure. Elle était rapportée chez 2,8% des patients du groupe ciclopirox et chez 10,7% des patients du groupe de référence.

Aucune résistance fongique au ciclopirox n'a été décrite à ce jour.

Une deuxième étude clinique, randomisée, à long terme, a été menée auprès de 137 patients atteints d'onychomycose. Il s'agissait d'une étude randomisée, à deux bras, d'une durée de 48 semaines,

comparant le vernis à ongles du ciclopirox appliqué quotidiennement, à l'amorolfine 5 % sous forme de vernis à ongles à base d'acrylate du commerce, appliquée deux fois par semaine.

Toutes les variables d'efficacité (critères d'évaluation de l'étude) étaient évaluées sur l'ongle du gros orteil.

L'étude a atteint son objectif principal, à savoir que le vernis à ongles du ciclopirox, après 12 semaines de traitement, était non inférieur à l'amorolfine 5 %, en termes de négatification de la culture : négatification de la culture de 78,3 % pour le vernis à ongles du ciclopirox contre 64,7 % pour le vernis à ongles à base d'amorolfine 5 %, soit une différence de 13,6 % entre les traitements (intervalle de confiance de 95 % [- 1,4 ; 28,5]).

À la semaine 48, les pourcentages de patients présentant un taux de guérison complète, un taux de réussite/réponse au traitement et de guérison mycologique dans le groupe de ciclopirox, étaient systématiquement plus élevés que dans le groupe de référence :

Tableau : résultats obtenus à la fin du traitement (semaine 48)

Paramètres mesurés	Ciclopirox vernis à ongles	Vernis à ongles à base d'amorolfine 5 %	Différence (en %)	Intervalle de confiance de 95 % pour la différence
Taux de guérison complète *	35,0 %	11,7 %	23,3 **	8,8 ; 37,9
Taux de réussite du traitement #	58,3 %	26,7 %	31,7 **	14,9 ; 48,4
Guérison mycologique \$	100 %	81,7 %	18,3 **	8,5 ; 28,1

* Négatification observée par microscopie au KOH et culture fongique, et ongle du gros orteil sain à 100 %, tel que mesuré par l'évaluateur en aveugle

Négatification observée par microscopie au KOH et culture fongique, et diminution de la zone de l'ongle atteinte par la maladie à ≤ 10 % de la totalité, telle que mesurée par l'évaluateur en aveugle

\$ Négatification observée par microscopie au KOH et culture fongique

** $p < 0,001$

Aucun effet indésirable systémique lié au médicament n'a été enregistré dans cette étude clinique.

Le ciclopirox a été bien toléré, en termes d'effets indésirables locaux et généraux. Des signes d'irritation ont été détectés chez seulement 2,06 % des patients du groupe ciclopirox, au niveau de la peau entourant les ongles traités.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Basé sur la technologie du ciclopirox, le ciclopirox a démontré de bonnes propriétés de pénétration dans la kératine. Après l'application du vernis à ongles médicamenteux sur les tissus kératinisés, la substance active est immédiatement libérée et pénètre dans l'ongle. En atteignant une concentration fongicide sur le site de l'infection, la substance active se lie irréversiblement avec la paroi cellulaire fongique, entraînant ainsi une inhibition de la fixation des éléments indispensables à la synthèse cellulaire, ainsi que de la chaîne respiratoire.

Une très petite quantité de ciclopirox passe dans la circulation systémique (< 2% de la dose appliquée) et les concentrations sanguines mesurées dans une étude à long terme étaient de 0,904 ng/ml (n = 163) et de 1,144 ng/ml (n = 149) respectivement après 6 et 12 mois de traitement. Cela montre que le médicament exerce particulièrement son activité au niveau local et que le risque d'une éventuelle interférence avec les fonctions normales du corps est négligeable.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme pour les doses orales quotidiennes allant jusqu'à 10 mg de ciclopirox/kg. Aucune toxicité embryotoxique ou tératogène n'a été notée dans les études des fonctions de reproduction chez le rat et le lapin. A la dose orale de 5

mg/kg, une diminution de l'indice de fertilité du rat a été observée. Il n'y a pas de preuves concernant une toxicité péri- ou post-natale, cependant les éventuels effets à long terme sur la descendance n'ont pas été étudiés. Le ciclopirox n'a pas entraîné d'irritation dans les études de tolérance locale chez le lapin et le cochon d'Inde.

Le dérivé du chitosane contenu dans la formulation est dépourvu de tropomyosine et n'a pas présenté de potentiel allergénique chez les patients souffrant d'allergie aux fruits de mer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate d'éthyle, éthanol à 96%, alcool cétoatéarylique, hydroxypropyl-chitosane, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon : 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

Conserver soigneusement le flacon fermé pour éviter l'évaporation du contenu.

Le flacon doit être bouché lorsqu'il n'est pas utilisé. Ce produit est inflammable. Tenir à l'écart de la chaleur et d'une flamme nue.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré, avec bouchon blanc en polyéthylène basse densité muni d'un pinceau applicateur avec touffe en nylon.

Présentations : 3,3 mL, 6,6 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

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

- 34009 302 495 9 8 : 3,3 mL en flacon (verre).
- 34009 302 496 0 4 : 6,6 mL en flacon (verre).

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.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

FARMACLAIR

440 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE
14200 HEROUVILLE SAINT CLAIR

STRADIS

29 RUE LEON FAUCHER
51100 REIMS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament non soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Alcool cétoestérylique.....	██████████
Hydroxypropyl chitosane	██████████
Acétate d'éthyle	██████████
Eau purifiée	██████████
Ethanol (96%).....	██████████

Pour 1 gramme de vernis à ongles médicamenteux.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

Ciclopirox

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un gramme de vernis à ongles médicamenteux contient 80 mg de ciclopirox.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate d'éthyle, éthanol à 96%, alcool cétostéarylique, hydroxypropyl-chitosane, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : alcool cétostéarylique, éthanol 96%.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Vernis à ongles médicamenteux.

Flacon de 3,3 mL.

Flacon de 6,6 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

Usage externe uniquement.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Attention : produit inflammable. Tenir éloigné de toute source de chaleur ou d'une flamme nue.

Eviter le contact avec les yeux et les muqueuses.

Ne pas appliquer de vernis à ongles ou d'autres produits cosmétiques pour les ongles sur les ongles traités.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Exploitant

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Traitement des mycoses des ongles légères à modérées dues à des champignons filamenteux et/ou à d'autres champignons pouvant être guéries par le ciclopirox.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}


PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

Ciclopirox.

A partir de 18 ans

Application sur les ongles

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Flacon de 3,3 mL avec pinceau.

Flacon de 6,6 mL avec pinceau.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

Ciclopirox

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours utiliser ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin, ou votre pharmacien.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ?
3. Comment utiliser CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Autres antifongiques à usage topique - code ATC : D01AE14

CICLOPIROX SUBSTIPHARM est un antifongique à activité importante (agent antimycosique à large spectre), utilisé localement sur les ongles des doigts, des orteils et sur la peau juste adjacente.

Il est indiqué pour le traitement des mycoses des ongles (onychomycoses) légères à modérées dues à des champignons filamenteux et/ou à d'autres champignons pouvant être guéries par le ciclopirox.

La substance active, le ciclopirox, empêche la croissance des champignons et les détruit. Il en résulte une amélioration de l'aspect de vos ongles.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ?

N'utilisez jamais CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux :

- si vous êtes allergique au ciclopirox ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison du manque de données dans cette classe d'âge.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux.

En cas de sensibilisation au produit, veuillez arrêter le traitement et consulter un médecin.

Comme pour tout traitement topique des onychomycoses, dans le cas où plusieurs ongles sont impliqués (plus de 3), ou dans le cas où plus de la moitié de la tablette unguéale est atteinte, ou si la

matrice de l'ongle est touchée, et dans les cas de facteurs prédisposants, comme le diabète et les désordres immunitaires, consultez votre médecin qui pourra éventuellement ajouter un traitement par voie orale en plus de votre vernis médicamenteux.

Si vous êtes diabétique, faites attention lorsque vous vous coupez les ongles.

Eviter tout contact avec les yeux et les muqueuses.

CICLOPIROX SUBSTIPHARM est pour un usage externe uniquement.

Ne pas appliquer de vernis à ongles ou d'autres produits cosmétiques pour les ongles sur les ongles traités.

Si vous avez des antécédents de diabète, de désordres immunitaires, de maladie vasculaire périphérique (blocages dans vos artères), d'ongles lésés, douloureux ou gravement endommagés, de maladies de la peau telles que le psoriasis ou le syndrome des ongles jaunes (une maladie causant un épaississement et une coloration jaune des ongles, un gonflement chronique des membres et des problèmes respiratoires chroniques), demandez conseil à votre médecin avant de commencer le traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM.

Enfants et adolescents

CICLOPIROX SUBSTIPHARM est contre indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 2. « N'utilisez jamais CICLOPIROX SUBSTIPHARM »).

Autres médicaments et CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Le traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM ne doit être instauré qu'en cas de nécessité absolue, après que votre médecin ait soigneusement évalué les bénéfices et les risques éventuels.

Allaitement

On ignore si le ciclopirox passe dans le lait maternel. Le traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM ne doit être instauré qu'en cas de nécessité absolue, après que votre médecin ait soigneusement évalué les bénéfices et les risques éventuels.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux contient de l'alcool cétostéarylique et de l'éthanol (96%).

L'alcool cétostéarylique peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact).

CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux contient 2,1 g d'alcool (éthanol 96%) dans 3,3 mL et 4,2 g d'alcool (éthanol 96%) dans 6,6 mL, équivalent à 63,5 g par 100 mL.

Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée

3. COMMENT UTILISER CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie et mode d'administration

Voie cutanée (utilisation uniquement sur les ongles et sur la peau juste à côté).

CICLOPIROX SUBSTIPHARM est réservé à l'adulte uniquement.

La dose recommandée est l'application une fois par jour d'une couche mince de vernis, sur le ou les ongles infectés. Pour cela, les ongles doivent être lavés et séchés. Le vernis à ongles médicamenteux doit être appliqué sur la totalité de la surface de l'ongle et sur les 5 mm de peau adjacente. Si possible, CICLOPIROX SUBSTIPHARM doit être appliqué sous le bord libre de l'ongle.

Laisser sécher CICLOPIROX SUBSTIPHARM pendant une trentaine de secondes.

Le ou les ongles ne doivent pas être nettoyés pendant au moins 6 heures et il est donc recommandé de procéder à l'application le soir avant le coucher. Après ce délai, il est possible d'effectuer les soins d'hygiène habituels.

Il n'est pas nécessaire d'éliminer CICLOPIROX SUBSTIPHARM au moyen d'un dissolvant ou d'un abrasif (par exemple une lime à ongles) ; mais il suffit de nettoyer soigneusement les ongles avec de l'eau. Parfois, en raison d'un lavage insuffisant des ongles, une couche blanche peut apparaître à la surface des ongles après quelques jours de traitement. Un lavage minutieux avec un savon neutre et si nécessaire avec une brosse à ongles ou une éponge aidera à la supprimer. En cas d'élimination involontaire du vernis par lavage, CICLOPIROX SUBSTIPHARM peut être appliqué de nouveau. L'élimination régulière des parties non adhérentes de l'ongle infecté, au moyen d'un coupe-ongles par exemple, est recommandée.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la disparition du problème, c'est à dire jusqu'à ce que le ou les ongles soient translucide(s) ou presque translucide(s) et/ou qu'un/des ongle(s) sain(s) ai(en)t repoussé(s). La guérison complète des ongles des doigts est normalement obtenue en six mois environ, celle des ongles des orteils en 9 à 12 mois.

Si un ongle de la main ou de l'orteil est atteint de manière étendue ou si plusieurs ongles sont atteints, un traitement complémentaire par voie orale peut être envisagé. Consultez votre médecin si c'est le cas.

Si l'effet de CICLOPIROX SUBSTIPHARM vous paraît excessif ou insuffisant, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux que vous n'auriez dû

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Si vous oubliez d'utiliser CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

N'utilisez pas une dose double pour compenser celle que vous avez oubliée d'appliquer. Poursuivez le traitement tel que prescrit par votre médecin ou tel que décrit à la rubrique 3 de cette notice (Comment utiliser CICLOPIROX SUBSTIPHARM?). Si vous avez oublié d'appliquer le vernis à ongles médicamenteux pendant plusieurs jours, son efficacité peut être diminuée.

Si vous arrêtez d'utiliser CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

Si vous arrêtez le traitement par CICLOPIROX SUBSTIPHARM avant que votre/vos ongles soi(en)t translucide(s) ou presque translucide(s), il est possible que les champignons n'aient pas été éliminés. Dans ce cas, il est possible que l'état de vos ongles se détériore à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très rares (peuvent affecter moins d'un utilisateur sur 10 000) :

- Rougeur au site d'application, squames, brûlure et démangeaison.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Eruption cutanée, eczéma et dermatite de contact allergique, même au-delà du site d'application.

- Décoloration (transitoire) de l'ongle (cette réaction peut être aussi due à l'affection causée par la mycose de l'ongle).
- Les effets indésirables rapportés ont été d'intensité légère et de courte durée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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 : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce produit est inflammable, le tenir éloigné de toute source de chaleur ou flamme nue.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après la première ouverture du flacon : à conserver 6 mois au maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux

- La substance active est : ciclopirox.

Un gramme du vernis à ongles médicamenteux contient 80 mg de ciclopirox.

Les autres composants sont : Acétate d'éthyle, éthanol à 96%, alcool cétostéarylique, hydroxypropyl-chitosane et eau purifiée.

Qu'est-ce que CICLOPIROX SUBSTIPHARM 80 mg/g, vernis à ongles médicamenteux et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de vernis à ongles médicamenteux.

Flacon de 3,3 mL et 6,6 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Fabricant

FARMACLAIR
440 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE
14200 HEROUVILLE SAINT CLAIR

STRADIS
29 RUE LEON FAUCHER
51100 REIMS

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).