

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVYLOMA[®]

(imiquimod) crème à 3,75 % p/p

Modificateur de la réponse immunitaire

Fabriqué pour :

Valeant Canada S.E.C.
2150, boul. St-Elzéar, Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de préparation :

14 janvier 2014

N° de contrôle de la présentation : 168805

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28

PrVYLOMA^{MC}

(imiquimod) crème à 3,75 % p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Crème (3,75 % p/p) présentée en sachets à dose unique contenant 250 mg de crème et en pompes contenant 7,5 g ou 15 g de crème.	Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème VYLOMA^{MC} est indiquée pour le traitement des verrues génitales externes et périanales et des condylomes acuminés qui sont présents à l'instauration du traitement ou apparaissent en cours de traitement chez les adultes immunocompétents.

Gériatrie (> 65 ans)

Les données tirées des essais cliniques sur les verrues génitales externes sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse évaluer les effets du traitement dans cette population (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de la crème VYLOMA^{MC} chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie).

Patients immunodéprimés

L'innocuité et l'efficacité de la crème VYLOMA^{MC} chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire). La crème VYLOMA^{MC} doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une affection auto-immune préexistante.

CONTRE-INDICATIONS

La crème VYLOMA^{MC} est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de réaction de sensibilité d'imiquimod ou à l'un des composants de la préparation. Il faut mettre fin au traitement en cas d'hypersensibilité à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants de la préparation (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité). Pour obtenir une liste complète, voir la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement des verrues urétrales, intravaginales, cervicales, rectales ou intra-anales causées par le virus du papillome humain n'est pas recommandé.

Réactions inflammatoires locales

L'œdème et les réactions cutanées locales comme l'érythème, la formation de croûtes, la desquamation et la sécheresse de la peau sont fréquents.

Des réactions cutanées locales intenses, notamment un érythème, la formation de croûtes ainsi qu'une érosion ou une ulcération, peuvent se produire après quelques applications de crème VYLOMA^{MC} et nécessiter l'interruption du traitement (voir les sections intitulées EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La crème VYLOMA^{MC} peut exacerber les affections inflammatoires de la peau, dont la maladie du greffon contre l'hôte chronique.

Les réactions inflammatoires locales graves au niveau des organes génitaux externes féminins peuvent occasionner une enflure grave de la vulve susceptible d'occasionner une rétention urinaire. En cas d'enflure grave de la vulve, il convient d'interrompre ou d'abandonner le traitement.

L'application de la crème VYLOMA^{MC} sur une zone cutanée lésée à la suite d'un traitement médicamenteux ou d'une intervention chirurgicale n'est pas recommandée tant que la peau n'est pas cicatrisée.

Dans le cas d'une réaction cutanée locale grave, il faut enlever la crème en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau et en la séchant parfaitement. Le traitement par la crème VYLOMA^{MC} peut être interrompu temporairement. Le patient peut reprendre le traitement après avoir consulté son médecin traitant et une fois que la réaction cutanée a disparu.

Réactions générales

Des signes et des symptômes pseudogrippaux, comme de la fatigue, des nausées, de la fièvre, des myalgies, des arthralgies et des frissons, peuvent accompagner ou même précéder les réactions cutanées locales. Dans ce cas, il faut envisager d'ajuster la dose ou d'interrompre le traitement et de procéder à une évaluation du patient (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans une étude de photocarcinogénicité menée sur des souris glabres exposées à un rayonnement solaire ultraviolet, la crème d'imiquimod a favorisé la formation de tumeurs cutanées provoquées par les rayons UV, mais pas davantage que l'excipient en crème. L'excipient en crème administré en monothérapie a favorisé la formation de tumeurs cutanées provoquées par les rayons UV (voir la section intitulée TOXICOLOGIE, Carcinogénicité). Il faut conseiller aux patients d'exposer au minimum ou d'éviter d'exposer la ou les régions traitées à la lumière solaire naturelle ou artificielle pendant le traitement à VYLOMA^{MC}.

Immunitaire

L'innocuité et l'efficacité de la crème VYLOMA^{MC} chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies.

La crème topique VYLOMA^{MC} doit être administrée avec prudence aux patients qui présentent une affection auto-immune préexistante (notamment la thyroïdite, la sclérose en plaques, la spondylarthropathie, le psoriasis et la colite ulcéreuse) (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).

Sensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (urticaire) et un érythème polymorphe ont été signalés chez des patients traités par la crème d'imiquimod, mais aucun lien de cause à effet n'a été établi. Si de telles manifestations se produisent, il faut cesser immédiatement le traitement par la crème VYLOMA^{MC}.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'imiquimod ne s'est pas révélé tératogène dans des études de tératologie menées chez le rat et le lapin. Chez le rat, à une dose élevée toxique pour la mère (28 fois la dose recommandée chez l'humain, calculée en mg/m²), une diminution du poids des rats et un retard de l'ossification ont été observés. Cependant, aucune étude valable et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les études de reproduction menées chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ce médicament doit être administré pendant la grossesse uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'imiquimod, appliqué de façon topique, est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre la crème VYLOMA^{MC} à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la crème VYLOMA^{MC} chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant des verrues génitales externes / périanales n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans)

Sur les 399 patients traités par la crème VYLOMA^{MC} dans les études cliniques menées sur les verrues génitales externes, cinq (1 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les données ne sont pas assez nombreuses pour qu'on puisse évaluer les effets du traitement dans cette population. Aucune autre expérience clinique n'a permis d'observer des différences de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais la possibilité que certains patients âgés présentent une plus grande sensibilité ne peut être écartée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent observés ou signalés lors des essais cliniques contrôlés ont été les réactions cutanées locales et les réactions au point d'application suivantes : érythème, œdème, érosion / ulcération, suintement / exsudat, desquamation / sécheresse de la peau, formation de croûtes, douleur et irritation au point d'application; certains patients ont également signalé des réactions générales. La fréquence des effets indésirables, notamment les effets associés au traitement et les réactions au point d'application, a eu tendance à être plus forte chez les femmes que chez les hommes. Les effets indésirables ayant le plus souvent nécessité une intervention clinique (p. ex., périodes de pause du traitement, retrait de l'étude) ont été les réactions cutanées locales et les réactions au point d'application. La fréquence et la gravité des réactions cutanées locales ont été plus importantes avec la crème VYLOMA^{MC} qu'avec le placebo. D'une manière générale, 31,5 % (126/400) des patients traités à VYLOMA^{MC} ont pris des périodes de pause du traitement, les femmes ayant été plus nombreuses que les hommes; 1,5 % (6/400) des sujets ont cessé de participer à l'étude pour des raisons d'innocuité, et moins de 2 % (7/400) des patients ont signalé des effets indésirables graves que l'investigateur a jugé, dans tous les cas, sans lien avec le médicament à l'étude.

Effets indésirables du médicament déterminés 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 sont utiles pour la détermination des événements indésirables liés à ce médicament et pour l'estimation des taux.

Dans le cadre de deux études sur les verrues génitales menées à double insu et contrôlées par placebo, 602 sujets ont appliqué au maximum un sachet de crème VYLOMA^{MC} ou d'un placebo, une fois par jour pendant un maximum de 8 semaines. Les effets indésirables le plus souvent signalés ont été les

réactions cutanées locales et les réactions au point d'application.

D'une manière générale, moins de 1 % (3/400) des sujets traités par la crème VYLOMA^{MC} ont cessé le traitement en raison de réactions cutanées locales et (ou) de réactions au point d'application. La fréquence et la gravité des réactions cutanées locales pendant les études cliniques contrôlées sont indiquées au Tableau 1.

Tableau 1: Réactions cutanées locales dans la région traitée observées par l'investigateur

	Crème VYLOMA ^{MC}				Placebo			
	Femmes n = 217		Hommes n = 183		Femmes n = 106		Hommes n = 96	
	Tous grades*	Grave	Tous grades*	Grave	Tous grades*	Grave	Tous grades*	Grave
Toute réaction cutanée locale	77 %	18 %	82 %	18 %	33 %	1 %	41 %	1 %
Érythème	74 %	10 %	78 %	10 %	23 %	0 %	37 %	1 %
Œdème (induration)	41 %	2 %	48 %	2 %	8 %	0 %	9 %	0 %
Suintement / exsudat	35 %	1 %	39 %	3 %	5 %	0 %	0 %	0 %
Desquamation / sécheresse de la peau	26 %	0 %	39 %	0 %	11 %	0 %	11 %	0 %
Formation de croûtes	18 %	< 1 %	34 %	1 %	6 %	0 %	2 %	0 %
Érosion / ulcération	36 %	13 %	42 %	10 %	7 %	1 %	2 %	0 %

* Léger, modéré ou grave

Les réactions cutanées locales étaient consignées comme des effets indésirables lorsqu'elles s'étendaient au-delà de la région traitée, qu'elles nécessitaient une intervention médicale quelconque ou qu'elles entraînaient l'abandon de l'étude par le patient.

Tableau 2 : Femmes seulement : Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patientes traitées à VYLOMA^{MC} et se manifestant à une fréquence plus élevée que chez les patientes traitées par le placebo dans les deux études combinées

Terme privilégié	Crème VYLOMA ^{MC} (n = 217)	Placebo (n = 106)
Femmes ayant présenté au moins un effet indésirable	39,2 %	36,8 %
Douleur au point d'application	7,8 %	0 %
Irritation au point d'application	5,5 %	0,9 %
Prurit au point d'application	3,2 %	1,9 %
Vaginite bactérienne	2,8 %	1,9 %
Céphalées	2,8 %	0 %
Dorsalgie	1,8 %	0,9 %
Érythème au point d'application	1,4 %	0 %
Saignement au point d'application	1,4 %	0,9 %
Écoulement au point d'application	1,4 %	0 %
Œdème au point d'application	1,4 %	0 %

Tableau 3 : Hommes seulement : Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients traités à VYLOMA^{MC} et se manifestant à une fréquence plus élevée que chez les patients traités par le placebo dans les deux études combinées

Terme privilégié	Crème VYLOMA ^{MC} (n = 183)	Placebo (n = 96)
Hommes ayant présenté au moins un effet indésirable	32,2 %	17,7 %
Irritation au point d'application	6,6 %	1,0 %
Douleur au point d'application	6,0 %	1,0 %
Prurit au point d'application	2,2 %	0 %
Infection des voies respiratoires supérieures	2,2 %	0 %
Prurit génital	1,6 %	0 %
Éruption cutanée	1,6 %	0 %
Douleur scrotale	1,6 %	0 %
Anxiété	1,1 %	0 %
Cellulite au point d'application	1,1 %	0 %
Excoriation au point d'application	1,1 %	0 %
Éruption cutanée au point d'application	1,1 %	0 %
Réaction au point d'application	1,1 %	0 %
Douleur thoracique	1,1 %	0 %
Grippe	1,1 %	1,0 %
Pyrexie	1,1 %	0 %

Érythème scrotal	1,1 %	0 %
Œdème scrotal	1,1 %	0 %
Ulcère scrotal	1,1 %	0 %
Écoulement de sécrétions	1,1 %	0 %
Congestion des sinus	1,1 %	0 %
Sinusite	1,1 %	0 %
Desquamation	1,1 %	0 %
Eczéma marginé	1,1 %	0 %

Tableau 4 : Réactions au point d'application chez les sujets, selon le sexe*

Terme privilégié	Femmes		Hommes	
	Crème VYLOMA ^{MC} (n = 217)	Placebo (n = 106)	Crème VYLOMA ^{MC} (n = 183)	Placebo (n = 96)
Sujets ayant présenté au moins une réaction au point d'application	17,5 %	3,8 %	14,2 %	1,0 %
Douleur au point d'application	7,8 %	0 %	6,0 %	1,0 %
Irritation au point d'application	5,5 %	0,9 %	6,6 %	1,0 %
Prurit au point d'application	3,2 %	1,9 %	2,2 %	0 %
Saignement au point d'application	1,4 %	0,9 %	0,5 %	0 %
Écoulement au point d'application	1,4 %	0 %	0,5 %	0 %
Érythème au point d'application	1,4 %	0 %	0 %	0 %
Œdème au point d'application	1,4 %	0 %	0 %	0 %
Cellulite au point d'application	0 %	0 %	1,1 %	0 %
Excoriation au point d'application	0 %	0 %	1,1 %	0 %
Éruption cutanée au point d'application	0,9 %	0 %	1,1 %	0 %
Réaction au point d'application	0,9 %	0 %	1,1 %	0 %
Vésicules au point d'application	0,9 %	0 %	0,5 %	0 %
Dermatite au point d'application	0 %	0 %	0,5 %	0 %
Sécheresse au point d'application	0 %	0 %	0,5 %	0 %
Érosion au point d'application	0,5 %	0 %	0,5 %	0 %
Infection au point d'application	0,5 %	0 %	0 %	0 %
Enflure au point d'application	0,5 %	0 %	0 %	0 %
Ulcère au point d'application	0,5 %	0 %	0,5 %	0 %

* Présentées par ordre de fréquence décroissant pour les deux sexes

Les effets indésirables considérés comme potentiellement représentatifs des effets généraux de l'imiquimod ou de l'induction d'interféron alpha (p. ex., des signes et des symptômes pseudogrippaux, notamment un malaise, de la fièvre, des nausées, des myalgies et des frissons) peuvent accompagner, ou même précéder les réactions inflammatoires locales associées au traitement par l'imiquimod. Les symptômes généraux de ce type, observés dans les études combinées, sont résumés ci-dessous dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Symptômes généraux – Populations évaluable sur le plan de l’innocuité

	Crème VYLOMA ^{MC} à 3,75 % (n = 400)	Placebo (n = 202)
Sujets ayant présenté au moins un symptôme général	6,5 %	4,0 %
Céphalées	2,3 %	0,5 %
Nausées	1,8 %	1,0 %
Pyrexie	0,8 %	0,5 %
Grippe	0,8 %	1,0 %
Diarrhée	0,5 %	0,5 %
Myalgie	0,5 %	0 %
Douleur	0,5 %	0,5 %
Fatigue	0,5 %	0 %
Affection pseudogrippale	0,3 %	0 %

Les effets indésirables observés en plus de ceux associés à VYLOMA^{MC} sont indiqués au Tableau 6 ci-dessous. Ils ont été signalés dans le cadre des études cliniques menées sur la crème Aldara (imiquimod à 5 %) pour le traitement des verrues génitales externes et dans le cadre des études cliniques menées sur la crème Zyclara (imiquimod à 3,75 %) pour le traitement de la kératose actinique.

Tableau 6 : Autres effets indésirables signalés chez plus de 1 % des patients traités par l’imiquimod à 5 % (pour des condylomes génitaux externes)^a et (ou) l’imiquimod à 3,75 % (pour la kératose actinique)^b dans le cadre d’essais cliniques

Appareil ou système	Terme privilégié
Troubles généraux et au point d’application	Coloration anormale de la peau au point d’application
	Hypersensibilité au point d’application
	Paresthésie au point d’application
	Cicatrice au point d’application
	Induration
	Douleur au niveau des verrues
	Sensibilité au toucher
Troubles hématologiques et lymphatiques	Lymphadénopathie
Troubles cardiaques	Étourdissements
Infections et infestations	Herpès
Examens et analyses	Élévation de la glycémie

Troubles gastro-intestinaux	Empoisonnement alimentaire
	Vomissements
Troubles métaboliques et nutritionnels	Anorexie
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Arthralgie
Néoplasmes bénins, malins et indéfinis	Kératose séborrhéique
	Carcinome spinocellulaire
Troubles psychiatriques	Insomnie
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Cloques
	Dermatite
	Papules
	Prurit
	Sensation de brûlure cutanée
	Hémorragie cutanée

^a Effets indésirables considérés comme étant possiblement ou probablement causés par Aldara et signalés par plus de 1 % des patients dans le cadre des essais cliniques sur le traitement des verrues génitales externes.

^b Effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients traités à Zyclara et plus fréquemment que les patients ayant reçu un placebo dans le cadre des essais cliniques sur le traitement de la kératose actinique.

Essais sur l'innocuité cutanée

Les études avec test épicutané par applications répétées avec phases d'induction et de provocation n'ont mis en évidence aucun signe de photo-allergie ni d'hypersensibilité de contact lorsque la crème d'imiquimod a été appliquée sur une surface de peau saine. En revanche, le test sur l'irritation cumulative a révélé que la crème d'imiquimod pouvait provoquer une irritation. Des réactions au point d'application ont d'ailleurs été signalées dans le cadre des études cliniques.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

De rares cas d'apparition ou d'exacerbation d'une affection auto-immune (notamment la thyroïdite, la sclérose en plaques, la spondylarthropathie, le psoriasis et la colite ulcéreuse) ont été signalés en association avec le traitement par la crème d'imiquimod à 5 %.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés dans le cadre de l'utilisation de la crème Zyclara (imiquimod) à 3,75 % et de la crème Aldara (imiquimod) à 5 % après leur homologation. Comme ces effets sont signalés de manière volontaire dans une population dont on ne connaît pas l'effectif, il n'est pas toujours possible d'établir avec fiabilité leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament.

Troubles au point d'application : picotements au point d'application.

Organisme en entier : œdème de Quincke.

Appareil cardiovasculaire : syndrome de fuite capillaire, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, œdème pulmonaire, arythmies (tachycardie, fibrillation auriculaire, palpitations), douleur thoracique, ischémie, infarctus du myocarde, syncope.

Appareil endocrinien : thyroïdite.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales.

Troubles hématologiques : diminution de la numération érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire (notamment purpura thrombopénique idiopathique), lymphome.

Troubles hépatiques : anomalies de la fonction hépatique.

Troubles neuropsychiatriques : agitation, accident vasculaire cérébral, convulsions (notamment convulsions fébriles), dépression, aggravation de la sclérose en plaques, parésie, suicide.

Troubles de l'appareil respiratoire : dyspnée.

Troubles de l'appareil urinaire : protéinurie, rétention urinaire et dysurie.

Troubles de la peau et des annexes cutanées : dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe, hyperpigmentation, cicatrice hypertrophiée.

Troubles vasculaires : syndrome de Schonlein-Henoch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction entre la crème VYLOMA^{MC} et d'autres médicaments n'a été établie.

Puisque l'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire, il n'est pas recommandé de l'utiliser en concomitance avec des immunosuppresseurs comme le tacrolimus, le pimécrolimus, le mofétilmycophénolate, la cyclosporine ou le méthotrexate. L'utilisation concomitante de corticostéroïdes peut diminuer l'efficacité de l'imiquimod.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La crème VYLOMA^{MC} ne doit pas être utilisée pour application buccale, ophtalmique, intra-anale ou intra-vaginale.

La crème VYLOMA^{MC} doit être appliquée une fois par jour sur les verrues génitales externes / périanales. La crème VYLOMA^{MC} doit être utilisée pendant une période maximale de 8 semaines.

Appliquer jusqu'à 1 sachet ou 1 actionnement complet de pompe de crème VYLOMA^{MC} sur la zone à traiter à chaque application.

Dose oubliée

Si vous oubliez d'appliquer la crème VYLOMA^{MC}, continuez les applications selon la posologie habituelle, sans compenser la (les) dose(s) oubliée(s). Le traitement ne doit pas être prolongé en raison de l'omission de doses ou de périodes de repos.

Administration

Utilisation de la pompe : Avant d'utiliser la pompe Vyloma (imiquimod) pour la première fois, vous devez l'amorcer en appuyant à fond sur le dessus de la pompe, une fois ou plus au besoin, jusqu'à ce que la crème apparaisse. Il ne sera pas nécessaire de réamorcer la pompe durant le traitement.

La crème VYLOMA^{MC} doit être utilisée selon les directives d'un médecin. Elle est destinée uniquement à un usage externe. Il faut éviter tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines.

Il est recommandé de se laver les mains avant et après l'application de la crème VYLOMA^{MC}.

La crème VYLOMA^{MC} doit être appliquée une fois par jour sur les verrues génitales externes / périanales. La crème VYLOMA^{MC} doit être utilisée pendant une période maximale de 8 semaines. **Toutefois, le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 8 semaines en raison de l'omission de doses ou de périodes de repos.** La réponse au traitement ne peut pas être évaluée de façon satisfaisante tant que les réactions cutanées locales n'ont pas disparu. Les lésions qui ne répondent pas au traitement doivent être réévaluées soigneusement et leur prise en charge, repensée. **La crème VYLOMA^{MC} doit être appliquée avant l'heure habituelle du coucher et laissée sur la peau pendant environ 8 heures, après quoi il faut l'enlever en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau.** Le médecin doit faire une démonstration de la bonne technique d'application de manière à maximiser l'effet du traitement par la crème VYLOMA^{MC}.

Appliquer une mince couche de crème VYLOMA^{MC} sur les verrues existantes ou en train d'apparaître puis la faire pénétrer complètement. Appliquer jusqu'à 1 sachet ou 1 actionnement complet de pompe de crème VYLOMA^{MC} sur la zone à traiter à chaque application quotidienne. Ne pas recouvrir la région traitée. Enlever la crème après la période de traitement en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau. Les sachets non utilisés doivent être jetés. Les pompes et les sachets partiellement utilisés doivent être jetés et non réutilisés.

Les réactions cutanées locales dans la région traitée sont fréquentes (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). Une période de repos de plusieurs jours et l'interruption du traitement peuvent être envisagées selon le degré d'inconfort du patient ou la gravité des réactions cutanées locales. On peut reprendre le traitement une fois la réaction résorbée. Il est possible d'utiliser des pansements non occlusifs comme de la gaze en coton ou des sous-vêtements en coton dans le cadre du traitement des réactions cutanées.

Il faut éviter tout contact sexuel (général, oral ou anal) lorsque la crème VYLOMA^{MC} est sur la peau. Il faut éviter d'appliquer la crème VYLOMA^{MC} dans le vagin, une application jugée interne. Les femmes

doivent être prudentes si elles appliquent la crème VYLOMA^{MC} près de l'orifice du vagin, car des réactions cutanées locales au niveau de ce tissu humide et fragile peuvent entraîner une douleur ou une enflure et causer des problèmes pour uriner.

Les hommes non circoncis qui traitent des verrues sous le prépuce doivent décalotter le gland et nettoyer la zone chaque jour.

Il est possible que de nouvelles verrues apparaissent en cours de traitement, car la crème VYLOMA^{MC} n'est pas un traitement curatif.

L'effet de la crème VYLOMA^{MC} sur la transmission des verrues génitales / périanales est inconnu.

La crème VYLOMA^{MC} peut compromettre l'efficacité du condom et du diaphragme vaginal. Leur utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.

En cas de réaction cutanée locale grave, il faut enlever la crème en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, incluant une ingestion accidentelle, contactez votre médecin, le centre antipoison de votre région, ou le service des urgences de l'hôpital le plus près, même en absence de symptôme.

Le surdosage par la crème VYLOMA^{MC} chez l'humain est peu probable en raison de son absorption percutanée minime. Les études menées chez l'animal montrent que la dose létale d'imiquimod administrée par voie cutanée chez le lapin est de plus de 5 000 mg/kg. Le surdosage persistant par la crème VYLOMA^{MC} administrée par voie topique peut augmenter la fréquence des réactions cutanées locales graves ainsi que le risque de réactions générales.

L'effet indésirable le plus grave sur le plan clinique signalé à la suite de l'administration par voie orale de plusieurs doses d'imiquimod égales ou supérieures à 200 mg a été une hypotension qui a disparu après l'administration de liquide par voie orale ou intraveineuse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Des études *in vitro* ont montré que l'imiquimod provoque la libération d'interféron alpha (IFN- α) et d'autres cytokines à partir des monocytes, des macrophages et des kératinocytes humains. Les types de cytokines produites varient selon l'origine du tissu cellulaire. L'application topique *in vivo* de crème d'imiquimod sur la peau de souris a pour effet d'augmenter les concentrations d'IFN et de facteur de nécrose des tumeurs, comparativement à ce qui est observé chez les souris non traitées.

Pharmacodynamique

L'imiquimod n'a pas d'activité antivirale directe dans les cultures cellulaires. Une étude menée auprès de 22 patients atteints de verrues génitales ou périanales et comparant l'imiquimod en crème à 5 % et un excipient révèle que l'imiquimod provoque la production, dans la région traitée, d'ARN messagers encodant des cytokines, entre autres de l'IFN- α . De plus, à la suite du traitement, l'ARN messager du VPHL1 et l'ADN du VPH étaient considérablement réduits. La portée clinique de ces observations est cependant inconnue.

Pharmacocinétique

L'absorption percutanée de l'imiquimod a été étudiée sur la peau saine intacte, sur la peau de verrues génitales, et sur des lésions cutanées présentes sur la peau endommagée par le soleil. Une étude menée auprès de 6 sujets sains ayant reçu une seule application topique de crème d'imiquimod marquée au ^{14}C (5 mg) a révélé que l'absorption percutanée d'imiquimod marqué au ^{14}C était minime. Aucune radioactivité n'a été détectée dans le sérum des sujets (la limite inférieure de détection est de 1 ng/mL) et moins de 0,9 % de la dose radiomarquée a été éliminée dans l'urine et les selles à la suite de l'application topique.

L'absorption générale de l'imiquimod (jusqu'à 9,4 mg [un sachet de 250 mg de crème d'imiquimod à 3,75 %]) au niveau des lésions a été observée chez 18 sujets atteints de verrues génitales externes et traités une fois par jour pendant trois semaines. La concentration sérique maximale moyenne de médicament était de 0,488 ng/mL le 21^e jour.

Populations particulières et états pathologiques

Âge : Aucune étude de pharmacocinétique officielle n'a été menée pour examiner les différences liées à l'âge en ce qui concerne le profil pharmacocinétique de la crème VYLOMA^{MC}.

Sexe : Pendant un traitement de 3 semaines, le 21^e jour, l'ASC_{0-24 s} s'est révélée similaire chez les hommes et les femmes, tandis que la C_{max} a été atteinte plus rapidement et était plus élevée chez les femmes qui appliquaient la crème VYLOMA^{MC} sur des verrues génitales externes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La crème VYLOMA^{MC} est présentée dans les formats suivants :

- Sachets à dose unique contenant 250 mg de crème, en boîte de 28 sachets.
- Pompes contenant 7,5 g de crème.
- Pompes contenant 15 g de crème.

Chaque actionnement de la pompe libère 235 mg de crème (une quantité comparable à un sachet).

Un gramme de crème VYLOMA^{MC} contient 37,5 mg d'imiquimod dans un excipient de crème évanescence, huile dans eau, de couleur blanc cassé à jaunâtre, renfermant les ingrédients suivants : acide isostéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, gelée de pétrole blanche, polysorbate 60, monostéarate de sorbitan, glycérine, gomme de xanthane, eau purifiée, alcool benzylique, méthylparabène et propylparabène.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

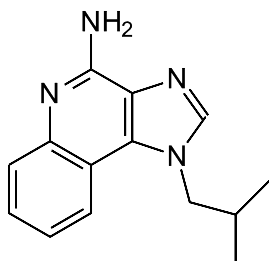
Substance pharmaceutique

Nom commun : imiquimod (USAN, INN)

Nom chimique : 1-(2-méthylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléi-4-yl]amine

Forme moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₁₆N₄; MM = 240,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Solide cristallin dont la couleur varie de blanc à blanc cassé ou chamois. Le composé est inodore.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans les solvants organiques les plus courants ainsi que dans les systèmes aqueux, sauf dans des conditions de pH extrêmement faible. Peut devenir soluble jusqu'à au moins 100 mg/mL dans le méthanol (sous forme de sel) avec l'ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique ou acétique. Soluble dans les acides gras comme l'acide oléique et l'acide isostéarique.

Valeur du pKa : La constante de dissociation de l'imiquimod a été établie à environ 7,5 par spectroscopie ultraviolette (UV) et évaluation du profil de solubilité en fonction du pH.

Point de fusion : De 297 à 299 °C avec sublimation.

ESSAIS CLINIQUES

Dans deux études cliniques à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo, 601 patients présentant des verrues génitales externes ont été traités par la crème d'imiquimod à 3,75 % ou une crème placebo correspondante. Les régions anatomiques traitées ont été les suivantes : zones inguinales, périnéales et périanales (les deux sexes); le gland, le corps / la base du pénis, le scrotum et le prépuce (hommes); la vulve / le mont de Vénus (femmes). Jusqu'à un sachet de crème à l'étude a été appliqué une fois par jour sur chaque verrue identifiée au début de l'étude et sur les nouvelles verrues apparues pendant le traitement. La crème étudiée a été appliquée sur toutes les verrues avant l'heure habituelle du coucher et laissée sur la peau pendant environ 8 heures. Les sujets ont continué d'appliquer la crème à l'étude pendant une période maximale de 8 semaines ou jusqu'à l'élimination totale de toutes les verrues (présentes au début de l'étude et apparues en cours de traitement) dans toutes les régions anatomiques traitées. Les sujets n'ayant pas obtenu une élimination totale des verrues à la visite de la semaine 8 (fin du traitement) ont été évalués pendant une période maximale de 8 semaines ou jusqu'à ce qu'ils obtiennent une élimination totale des verrues pendant une période additionnelle de 8 semaines sans traitement. Les sujets ayant obtenu une élimination totale de toutes les verrues en tout temps jusqu'à la visite de la semaine 16 ont pris part à un suivi de 12 semaines visant à évaluer les récurrences.

Tableau 7 : Données démographiques initiales des patients dans les deux études combinées menées sur les verrues génitales externes (VGE)

	Crème VYLOMA^{MC} (n = 399)	Placebo (n = 202)
Âge		
Moyen (minimum, maximum)	32,7 (15,0, 81,0)	32,0 (18,0, 75,0)
Sexe, n (%)		
Hommes	183 (45,9)	96 (47,5)
Femmes	216 (54,1)	106 (52,5)
Race, n (%)		
Blanche	288 (72,2)	142 (70,3)
Noire/afro-américaine	96 (24,1)	55 (27,2)
Autre	15 (3,8)	5 (2,5)
N ^{bre} d'années écoulées depuis le diagnostic de VGE		
Moyen (minimum, maximum)	4,6 (0,0, 39,4)	4,6 (0,0, 33,7)
Zone infectée totale (mm ²)		
Médiane (minimum, maximum)	56 (9, 5 579)	64 (6, 1 969)
Moyenne (É.-T.)	150,5 (394,2)	171,9 (321,2)
N ^{bre} total de verrues		
Médian (minimum, maximum)	6 (2, 48)	6 (2, 30)

Moyen (É.-T.)	8,6 (7,0)	9,6 (7,8)
N ^{bre} de patients présentant des régions anatomiques avec des verrues génitales externes, n (%)		
1 région anatomique	192 (48,1)	104 (51,5)
2 régions anatomiques	146 (36,6)	68 (33,7)
3 régions anatomiques	54 (13,5)	26 (12,9)
4 régions anatomiques	7 (1,8)	4 (2,0)

On a évalué l'efficacité en comptant le nombre de verrues (verrues présentes au début de l'étude et verrues apparues en cours de traitement) à la fin de l'étude (soit jusqu'à 16 semaines après le début de l'étude).

L'élimination totale nécessitait l'élimination de toutes les verrues dans toutes les régions anatomiques. Le taux d'élimination partielle était défini comme le pourcentage de patients chez lesquels avaient disparu, à la fin de l'étude, 75 % ou plus des verrues présentes à l'origine. La variation du nombre total de verrues entre le début de l'étude et la fin de l'étude était exprimée en pourcentage. Le tableau ci-dessus montre les taux d'élimination partielle et totale, la variation en pourcentage du nombre total de verrues entre le début et la fin de l'étude et le nombre de sujets chez qui des verrues génitales externes sont ou ne sont pas réapparues à la fin de la période de suivi de 12 semaines visant à évaluer la récurrence.

Tableau 8 : Paramètres d'évaluation de l'efficacité

	Crème VYLOMA^{MC} à 3,75 %	Placebo en crème
Taux d'élimination totale*		
Global	27,1 %	8,7 %
Femmes	35,5 %	13,4 %
Hommes	16,2 %	3,1 %
Taux d'élimination partielle*		
Global	38,1 %	11,7 %
Femmes	47,3 %	16,7 %
Hommes	26,9 %	5,9 %
Variation (%) du nombre total de verrues entre le début et la fin de l'étude (moyenne, É.-T.)		
Global	-43,3 % (52,41)	-8,6 % (51,81)
Femmes	-54,4 % (50,40)	-13,0 % (59,84)
Hommes	-30,2 % (51,83)	-3,7 % (40,93)
Sujets ayant obtenu une élimination totale des verrues qui ont participé au suivi, n	102	13
Sujets qui n'ont plus présenté aucune verrue	70 % (71/102)	92 % (12/13)
Sujets chez qui des verrues sont réapparues	16,7 % (17/102)	0 % (0/13)

* Après ajustement pour tenir compte du nombre et de l'emplacement initiaux des verrues.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique : L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire qui n'est pas un analogue des nucléosides. L'imiquimod est un agoniste du récepteur Toll 7 qui active les cellules immunitaires. L'application cutanée topique est associée à une élévation des marqueurs pour les cytokines et les cellules immunitaires. Des études de liaison saturable semblent indiquer qu'un récepteur membranaire de l'imiquimod existe sur les cellules répondantes. Des études *in vitro* ont démontré que l'imiquimod stimule la production d'IFN et d'autres cytokines à partir de diverses cellules humaines et animales. En outre, des cytokines ont été produites chez divers animaux de laboratoire à la suite de l'administration d'imiquimod par voie cutanée et orale ainsi que chez l'humain à la suite de l'administration d'imiquimod par voie orale dans le cadre d'études. Dans les modèles animaux, l'imiquimod est un médicament antiviral et antitumoral dont l'activité est surtout attribuable à l'induction d'IFN- α , bien que d'autres cytokines soient également libérées.

Des études *in vitro* menées sur des myocordes de cobaye isolés ont montré l'existence d'un effet stimulateur et l'apparition d'une tachyphylaxie après l'administration de doses multiples. Une inhibition de modérée à marquée des contractions provoquées par un agoniste a été observée dans des chaînes d'anneaux de trachée de cobaye isolés. L'administration d'une dose d'imiquimod par bolus intraveineux a stimulé le système nerveux central (SNC) et le cœur chez le chien. L'activité de l'imiquimod s'est révélée minime dans les modèles murins de maladies inflammatoires. Une certaine activité anesthésique locale, un léger effet sur l'appareil locomoteur et un léger effet sur le temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital ont été observés chez la souris.

Pharmacocinétique et métabolisme: Les résultats d'études pharmacocinétiques portant sur l'administration par voie cutanée chez l'animal et chez l'humain font état d'une absorption générale minime, voire nulle, de l'imiquimod ainsi administré. L'imiquimod n'était pas quantifiable dans le sérum de rats ayant reçu une dose de 5 mg/kg par voie topique trois fois par semaine pendant 4 semaines; de faibles concentrations de métabolites étaient quantifiables après la dernière dose, mais pas après la première. Chez le cobaye, après l'administration par voie topique d'une dose unique élevée (21 mg/kg) d'imiquimod marqué au ¹⁴C sous forme de crème à 5 %, seules de faibles concentrations d'imiquimod étaient quantifiables dans le plasma.

Des études d'ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination) sur l'imiquimod administré par voie orale menées sur des animaux de laboratoire ont montré une biotransformation importante suivie d'une excrétion urinaire et biliaire de métabolites. La distribution tissulaire est rapide, la clairance s'effectuant après 2 à 3 jours, sauf dans le cas des tissus pigmentés, à savoir la peau et le tractus uvéal de l'œil. Aucun signe de toxicité oculaire n'a été observé dans les études de toxicité de l'imiquimod administré par voie orale d'une durée de six mois menées chez le rat et le singe au cours desquelles les animaux recevaient des doses quotidiennes élevées.

L'absorption générale de l'imiquimod (jusqu'à 9,4 mg [un sachet]) au niveau des lésions a été observée chez 18 sujets atteints de verrues génitales externes et traités une fois par jour pendant 3 semaines. La concentration sérique maximale moyenne de médicament était de 0,488 ng/mL le 21^e jour.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë: Les études de toxicité cutanée aiguë menées chez des lapins recevant de l'imiquimod non préparé sous un pansement occlusif n'ont révélé aucun effet toxique à des doses très élevées (5 000 mg/kg). Des études portant sur l'administration de doses uniques ont révélé que, lorsqu'il était administré par voie orale, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intraveineuse, l'imiquimod stimulait le SNC et provoquait des convulsions à des doses létales. Cependant, aucun signe d'effets toxiques sur le SNC n'était observé lorsque les animaux recevaient des doses répétées plus faibles (égales ou inférieures à 100 mg/kg).

Tableau 9 :

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	403
	intrapéritonéale	879
Rat	orale	1 665
	intrapéritonéale	763
	sous-cutanée	≈ 20
Lapin	cutanée	> 5 000
Singe	orale	> 200
	perfusion	≈ 8
	bolus intraveineux	> 6

Études d'irritation / de sensibilisation : Les études d'irritation cutanée menées chez le lapin ont montré que l'imiquimod était non irritant lorsqu'il était administré sous forme non préparée à une dose de 500 mg ou sous forme préparée à une dose pouvant aller jusqu'à 250 mg par point d'application. L'imiquimod non préparé a provoqué une légère irritation oculaire, sinon aucune, chez les lapins recevant le médicament sous forme non préparée à une dose de 100 mg par œil ou sous forme préparée à une dose pouvant aller jusqu'à 5 mg par œil. L'imiquimod préparé n'irritait pas le tractus vaginal des rates et des lapines lorsqu'il était appliqué tous les deux jours pendant 10 jours à raison de 10 et de 50 mg par dose, respectivement. Les études de sensibilisation cutanée menées chez le cobaye ont montré que la crème d'imiquimod ne constituait pas un sensibilisant cutané. La comparaison de la réaction cutanée à la crème d'imiquimod chez les espèces animales (rat, souris, lapin) avec les résultats des études cliniques a révélé que les résultats obtenus chez la souris et le lapin étaient comparables à ceux obtenus chez l'humain. L'irritation cutanée la plus grave observée chez le rat ne permet pas de prédire la réponse chez l'humain.

Toxicité chronique : Deux études de toxicité cutanée portant sur l'administration de doses répétées menées chez le rat ont montré l'existence d'une irritation cutanée liée au composé mais non à la dose. Une diminution liée à la dose du poids corporel des mâles a également été observée. Aucune toxicité générale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg administrées trois jours par semaine

pendant 4 semaines ou à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg administrées trois jours par semaine pendant 16 semaines.

Dans les études de toxicité portant sur l'administration par voie orale de doses répétées chez le rat et le singe, les effets indésirables observés dans le cas des doses élevées (de 10 à 30 mg/kg), à savoir, une diminution du gain pondéral, une anémie, une modification des protéines sériques et la mort, pouvaient être liés aux effets pharmacologiques exagérés de l'induction excessive de cytokines et de la stimulation lymphoïde. L'administration répétée de doses quotidiennes élevées d'imiquimod n'a entraîné la nécrose d'aucun organe; le composé n'est donc pas cytotoxique. L'examen des animaux pendant la période de récupération a démontré que les effets indésirables étaient rapidement réversibles. La dose administrée par voie orale ne produisant aucun effet indésirable observable a été établie à 3 mg/kg/jour chez le rat et le singe après l'administration d'une dose quotidienne pendant 6 mois.

Carcinogénicité : Les résultats d'une épreuve biologique de deux ans réalisée sur des rats Wistar (jusqu'à 3 mg/kg administrés par voie orale tous les jours) et sur des souris CD-1 (jusqu'à 4,5 mg/kg appliqués de façon topique 3 fois par semaine) n'ont montré aucun signe d'effet carcinogène chez les rats mâles et femelles ni chez la souris femelle. Une fréquence accrue de tumeurs hépatiques a été observée chez les souris mâles exposées à la concentration la plus forte, comparativement à la fréquence observée chez les témoins non exposés. Cependant, le nombre de tumeurs se situait à l'intérieur des limites observées historiquement chez la souris CD-1 mâle. Il est généralement admis qu'en l'absence d'autres réponses néoplasiques chez la souris ou le rat, l'augmentation du nombre de tumeurs hépatiques chez la souris mâle n'est pas un indicateur de carcinogénicité chez l'humain.

Dans une étude de photocarcinogénicité menée chez la souris glabre, les animaux ont reçu de la crème d'imiquimod 3 fois par semaine à des concentrations de 0,03, 0,1 et 0,3 % et ont été exposés à un rayonnement solaire ultraviolet pendant 5 jours par semaine pendant 40 semaines. Ils ont ensuite été observés pendant 12 autres semaines. L'excipient en crème a stimulé la formation de tumeurs cutanées provoquées par les rayons UV. La crème d'imiquimod n'a pas eu d'autre effet que celui de l'excipient sur la formation de tumeurs (c.-à-d. que l'ajout du principe actif, l'imiquimod, à l'excipient en crème n'a pas stimulé davantage la formation de tumeurs que l'excipient).

Mutagénicité

L'imiquimod n'a exercé aucun effet dans une série de huit tests de mutagénicité, dont le test d'Ames, l'épreuve sur cellules de lymphome murin, le test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, l'épreuve de transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien, l'épreuve cytogénétique sur moelle osseuse de rat et de hamster et le test de létalité dominante chez la souris.

Reproduction et tératologie: Les études de tératologie menées chez le rat et le lapin à raison de 1 à 20 mg/kg administrés par voie orale et de 0,5 à 2,0 mg/kg administrés par voie intraveineuse n'ont révélé aucun effet tératogène. Dans les deux études, les doses élevées ont provoqué chez les mères certains effets indésirables liés à la toxicité maternelle. La toxicité maternelle se reflétait chez les petits des mères recevant les doses élevées puisqu'on a observé une diminution du poids des petits et

un retard de l'ossification chez les rats. Dans une étude au cours de laquelle des lapines gravides ont reçu par voie intraveineuse 13 doses radiomarquées de 1 mg/kg du 6^e au 18^e jour de la gestation, on a décelé le médicament radiomarqué dans l'utérus, le placenta, le liquide amniotique et les fœtus, sans concentration préférentielle dans le produit de conception.

Dans une étude de reproduction générale menée chez le rat où les animaux recevaient par voie orale des doses quotidiennes de 1,5 à 6,0 mg/kg, des effets toxiques d'origine médicamenteuse mais aucun effet indésirable sur la reproduction ont été observés à la dose élevée chez la génération F0. Des anomalies de l'ossification réversibles ont été notées chez les rats à la dose élevée. Cette étude n'a mis en évidence aucun effet sur la croissance, le développement, le comportement, la capacité d'apprentissage, la mémoire et la reproduction de la deuxième génération. Chez le rat, l'administration quotidienne d'imiquimod par voie orale à des doses jusqu'à 8 fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain, calculée en mg/m², pendant l'accouplement, la gestation, la mise bas et la lactation n'a entraîné aucun effet négatif sur la reproduction.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de produit de Aldara^{MC} (imiquimod) crème à 5 %, 20 février 2012. Medicis Pharmaceutical Corporation.
2. Arany I, Tyring S, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH et coll. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res* 1999;43:55-63.
3. Bernstein DI, Harrison CJ. Effects of the Immunomodulating Agent R-837 on Acute and Latent Herpes Simplex Virus Type 2 Infections. *Antimicro Agents and Chemotherapy* 1989; 33(9):1511-1515.
4. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Effects of Therapy with an Immunomodulator (Imiquimod, R-837) Alone and with Acyclovir on Genital HSV-2 Infection in Guinea-Pigs When Begun After Lesion Development. *Antiviral Res* 1993; 20:45-55.
5. Dahl MV. Imiquimod: An immune response modifier. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):S1-5.
6. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):S12-17.
7. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL et coll. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
8. Gibson SJ, Lindh JM, Riter TR, et coll. Plasmacytoid dendritic cells produce cytokines and mature in response to the TLR7 agonists, imiquimod and resiquimod. *Cell Immunol.* 2002;218(1-2):74-86.
9. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, Carey-Yard M et coll. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD & AIDS* 2001;12:22-28.
10. Harrison CJ, Miller RL, Bernstein DI. Posttherapy Suppression of Genital Herpes Simplex Virus (HSV) Recurrences and Enhancement of HSV-Specific T-Cell Memory by Imiquimod in Guinea Pigs. *Antimicro Agents and Chemo* 1994; 38(9):2059-2064.
11. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells *via* the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3(2): 196-200.
12. Kende M, Lupton HW, Canonico PG. Treatment of Experimental Viral Infections with Immuno-modulators. *Adv Biosci* 1988; 68:51-63.

13. Miller RL, Birmachu W, Gerster JF et coll. Imiquimod Cytokine Induction and Antiviral Activity. *Intl Antiviral News* 1995; 3(7):111-113.
14. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharm* 1999;21:1-14.
15. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimods. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):S6-11.
16. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM et coll. Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609. *J Leuk Biol* 1995; 58:365-372.
17. Tyring SK. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res* 2000;60(9):584-596.
18. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH et coll. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998;178(August):551-555.
19. Weeks CE, Gibson SJ. Induction of Interferon and Other Cytokines by Imiquimod and its Hydroxylated Metabolite R-842 in Human Blood Cells *In Vitro*. *J Interferon Res* 1994; 14:81-85.
20. Monographie de produit de Zyclara^{MC} (imiquimod) crème à 3,75 %, 20 février 2012. Medicis Pharmaceutical Corporation.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrVYLOMA[®] **(imiquimod) crème à 3,75 % p/p**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VYLOMA[®] 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 VYLOMA[®]. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

VYLOMA[®] est le nom de marque de la crème d'imiquimod à 3,75 %. Elle sert à traiter les verrues génitales externes et périanales / condylomes acuminés présentes à l'instauration du traitement ou apparues en cours de traitement chez les adultes immunocompétents.

Effets de ce médicament :

La crème VYLOMA[®] est un modificateur de la réponse immunitaire. C'est un médicament qui agit en stimulant la réponse immunitaire de l'organisme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas VYLOMA[®] si vous êtes allergique à l'imiquimod (p. ex., Aldara) ou à tout autre ingrédient de la préparation de VYLOMA[®] (voir Ingrédients non médicinaux importants).

Ingrédient médicinal :

Imiquimod.

Ingrédients non médicinaux importants :

Acide isostéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, gelée de pétrole blanche, polysorbate 60, monostéarate de sorbitan, glycérine, gomme de xanthane, eau purifiée, alcool benzylique, méthylparabène et propylparabène.

Formes posologiques :

La crème VYLOMA[®] contient 37,5 mg d'imiquimod par gramme (3,75 % p/p) et est présentée en sachet contenant une seule dose de 250 mg et en pompes contenant 7,5 g ou 15 g de crème; chaque actionnement de la pompe libère 235 mg de crème (une quantité comparable à un sachet). Les sachets à dose unique sont disponibles en boîte de 28 sachets.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- La crème VYLOMA[®] ne doit pas être utilisée par des patients âgés de moins de 18 ans.
- Évitez d'exposer la ou les régions traitées aux rayons du soleil et aux lampes solaires ou aux lits de bronzage pendant le traitement à VYLOMA[®].
- VYLOMA[®] peut provoquer des réactions cutanées graves.
- VYLOMA[®] peut également causer des symptômes pseudogrippaux avant une réaction cutanée locale ou en même temps que celle-ci.
- VYLOMA[®] peut compromettre l'efficacité du condom et du diaphragme vaginal. Il faut utiliser une autre méthode de contraception (pour éviter la grossesse) pendant le traitement à VYLOMA[®].
- On ignore si VYLOMA[®] exerce un effet sur la transmission des verrues. Il est important d'adopter des pratiques sexuelles sans risque. Il faut éviter tout contact sexuel (génital, oral ou anal) lorsque la crème est sur la peau. Demandez à votre médecin de vous parler des pratiques sexuelles sans risque.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser VYLOMA[®]:

- si vous avez actuellement ou avez déjà eu un cancer de la peau ou d'autres tumeurs sur le corps;
- si vous êtes immunodéprimé(e) (c'est-à-dire que votre système immunitaire est affaibli);
- si vous prenez d'autres immunosuppresseurs (voir la section intitulée INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT);
- si vous recevez actuellement ou avez déjà reçu un autre traitement contre les verrues génitales externes / périanales, comme un traitement par l'application du froid ou un traitement chirurgical;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou avez déjà pris, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales et les immunosuppresseurs comme le tacrolimus, le pimécrolimus, la cyclosporine, le mofétilmycophénolate et le méthotrexate. Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec VYLOMA[®]. On ignore s'il existe des interactions entre la crème VYLOMA[®] et les autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez la crème VYLOMA[®] en respectant à la lettre les directives de votre médecin. Ne l'utilisez pas avant que votre médecin vous ait expliqué comment l'appliquer correctement. La crème VYLOMA[®] ne doit pas être utilisée pour application buccale, ophtalmique, intra-anales ou intra-vaginale.

Dose habituelle chez l'adulte :

Appliquez la crème VYLOMA[®] sur les verrues génitales externes / périanales une fois par jour, avant le coucher.

La crème VYLOMA[®] doit être utilisée pendant une période maximale de 8 semaines. **Si vous ne notez aucune amélioration, communiquez avec votre médecin.**

Comment appliquer la crème VYLOMA[®] en sachet :

La crème VYLOMA[®] doit être appliquée juste avant le coucher.

- Lavez la zone à traiter avec un savon doux et de l'eau et laissez-la sécher.
 - Les hommes non circoncis qui traitent des verrues sous le prépuce doivent décalotter le gland et nettoyer la zone avant d'appliquer la crème et la nettoyer chaque jour pendant le traitement.
- Lavez-vous les mains.
- Ouvrez le (les) nouveau(x) sachet(s) de crème VYLOMA[®] juste au moment de l'utilisation.
- Appliquez une mince couche de crème VYLOMA[®] **uniquement** sur la (les) zone(s) affectée(s) à traiter. N'utilisez pas plus de crème VYLOMA[®] qu'il n'en faut pour couvrir la zone à traiter. N'utilisez pas plus d'un sachet par application.
- Faites pénétrer la crème dans toute(s) la (les) zone(s) affectée(s).
- Évitez de vous mettre de la crème VYLOMA[®] dans les yeux ou dans la bouche ou autour. **Si la crème VYLOMA[®] entre en contact avec votre bouche ou vos yeux, rincez immédiatement avec de l'eau.**
- Évitez d'appliquer la crème VYLOMA[®] à l'intérieur de l'anus lorsque vous traitez des verrues périanales.
- Les femmes qui traitent des verrues génitales doivent être prudentes si elles appliquent la crème VYLOMA[®] près de l'orifice du vagin, car des réactions cutanées locales au niveau de ce tissu humide et fragile peuvent entraîner une douleur ou une enflure et causer des problèmes pour uriner. N'appliquez pas la crème VYLOMA[®] à l'intérieur du vagin.
- Ne couvrez pas la (les) zone(s) traitée(s) avec un pansement hermétique. Utilisez plutôt une compresse de gaze de coton. Vous pouvez porter des sous-vêtements en coton après avoir appliqué la crème VYLOMA[®] dans la région génitale ou périanale.
- Jetez de façon sécuritaire le sachet de crème VYLOMA[®] ouvert, de manière à ce qu'il soit hors de la portée des enfants et des animaux. Le sachet doit être jeté après ouverture, même s'il n'est pas complètement vide.
- Après avoir appliqué la crème VYLOMA[®], **lavez-vous les mains à fond** avec de l'eau et du savon.

- Laissez la crème sur la (les) zone(s) affectée(s) environ 8 heures ou pendant la durée indiquée par votre médecin. Évitez de prendre un bain ou de mouiller la (les) zone(s) traitée(s) avant le délai prescrit. Ne laissez pas la crème VYLOMA[®] sur la peau au-delà de la durée prescrite.
- Après environ 8 heures, lavez la (les) zone(s) traitée(s) avec du savon doux et de l'eau.

Comment appliquer la crème VYLOMA[®] en pompe :

- Lavez la zone à traiter avec un savon doux et de l'eau et laissez-la sécher.
 - Les hommes non circoncis qui traitent des verrues sous le prépuce doivent décalotter le gland et nettoyer la zone avant d'appliquer la crème et la nettoyer chaque jour pendant le traitement.
- Lavez-vous les mains.
- Avant d'utiliser la pompe **pour la première fois**, retirez le capuchon et amorcez la pompe en enfonçant complètement le poussoir (une ou plusieurs fois si nécessaire) jusqu'à ce que la crème apparaisse. Jetez cette portion du produit.
- Appliquez une mince couche de crème VYLOMA[®] **uniquement** sur la (les) zone(s) affectée(s) à traiter. **À chaque application quotidienne, n'utilisez pas une quantité de crème supérieure à celle libérée par un actionnement complet de la pompe.**
- Faites pénétrer la crème dans toute(s) la (les) zone(s) affectée(s).
- Évitez de vous mettre de la crème VYLOMA[®] dans les yeux ou dans la bouche ou autour. **Si la crème VYLOMA[®] entre en contact avec votre bouche ou vos yeux, rincez immédiatement avec de l'eau.**
- Évitez d'appliquer la crème VYLOMA[®] à l'intérieur de l'anus lorsque vous traitez des verrues périanales.
- Les femmes qui traitent des verrues génitales doivent être prudentes lorsqu'elles appliquent la crème VYLOMA[®] près de l'orifice du vagin. Elles doivent prendre des précautions particulières si elles appliquent la crème VYLOMA[®] près de l'orifice du vagin, car des réactions cutanées locales au niveau de ce tissu humide et fragile peuvent entraîner une douleur ou une enflure et causer des problèmes pour uriner. N'appliquez pas la crème VYLOMA[®] à l'intérieur du vagin.
- Ne couvrez pas la (les) zone(s) traitée(s) avec un pansement hermétique. Utilisez plutôt une compresse de gaze de coton. Vous pouvez porter des sous-vêtements en coton après avoir appliqué la crème VYLOMA[®] dans la région génitale ou périanale.
- Après avoir appliqué la crème VYLOMA[®], **lavez-vous les mains à fond** avec de l'eau et du savon.
- Laissez la crème sur la (les) zone(s) affectée(s) environ 8 heures ou pendant la durée indiquée par votre médecin. Évitez de prendre un bain ou de mouiller la (les) zone(s) traitée(s) avant le délai prescrit. Ne laissez pas la crème VYLOMA[®] sur la peau au-delà de la durée prescrite.
- Après environ 8 heures, lavez la (les) zone(s) traitée(s) avec du savon doux et de l'eau.
- Une fois que vous avez appliqué toutes les doses prescrites par votre médecin, jetez la pompe dans un contenant sûr hors

de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Surdose :

En cas de surdosage, incluant une ingestion accidentelle, contactez votre médecin, le centre antipoison de votre région, ou le service des urgences de l'hôpital le plus près, même en absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer la crème VYLOMA[®], continuez les applications selon la posologie habituelle, sans compenser la (les) dose(s) oubliée(s). Ne doublez pas la (les) dose(s). Vous ne devez pas prolonger le traitement au-delà de 8 semaines à cause des doses oubliées ou des périodes de repos.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires fréquents de la crème VYLOMA[®] peuvent comprendre des réactions cutanées au point d'application, telles que :

- rougeur
- enflure
- plaie, cloque ou ulcère
- douleur
- irritation
- saignements
- écoulement
- durcissement ou épaissement de la peau
- desquamation (écailles de peau qui se détachent)
- formation de croûtes
- démangeaisons
- sensation de brûlure
- changements de couleur de la peau, parfois permanents

Les autres effets secondaires de la crème VYLOMA[®] sont la douleur, la fièvre et les douleurs musculaires. Ils peuvent également comprendre les maux de tête, le mal de dos, les douleurs articulaires, la fatigue, les symptômes pseudogrippaux, les nausées et la diarrhée.

Pendant le traitement et jusqu'à la guérison, la peau traitée est susceptible de présenter un aspect sensiblement différent de la peau normale. Des effets secondaires se manifestent fréquemment à l'endroit où la crème VYLOMA[®] est appliquée. Parfois, ces effets secondaires s'étendent à l'extérieur de la zone où la crème est appliquée. Les patients doivent savoir qu'il est possible que de nouvelles verrues apparaissent en cours de traitement, car la crème VYLOMA[®] ne permet pas toujours d'obtenir une guérison. Le risque de réaction cutanée grave est plus important si vous utilisez une quantité trop grande de crème VYLOMA[®] ou si vous n'appliquez pas la crème correctement. **Cessez immédiatement d'utiliser la crème VYLOMA[®] et téléphonez à votre fournisseur de soins de santé si vous présentez une réaction cutanée qui nuit à vos activités quotidiennes ou qui ne disparaît pas.** Parfois, il faut cesser temporairement le traitement

par la crème VYLOMA[®] pour permettre à la peau de guérir. Consultez votre fournisseur de soins de santé pour tout renseignement complémentaire sur votre traitement ou sur les réactions cutanées.

Si les réactions vous paraissent excessives, c'est-à-dire si votre peau se dégrade ou si des plaies apparaissent pendant la première semaine de traitement, si des symptômes pseudogrippaux se manifestent ou si vous commencez à ne pas vous sentir bien à un moment quelconque, arrêtez d'appliquer la crème VYLOMA[®] et communiquez avec votre fournisseur de soins de santé.

Des réactions d'hypersensibilité (allergiques) ont été signalées chez des patients qui utilisaient une crème d'imiquimod. Si vous présentez des symptômes d'allergie comme une difficulté à respirer, un œdème (enflure de la bouche, de la gorge et des extrémités), une éruption ou une réaction cutanée, cessez d'utiliser le produit, enlevez la crème en rinçant et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Cette liste des effets secondaires de la crème VYLOMA[®] n'est pas exhaustive. Pour de plus amples renseignements, consultez votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez la crème VYLOMA[®] à une température comprise entre 15 et 25 °C. Ne la congélez pas.

Jetez de façon sécuritaire la crème VYLOMA[®] dont la date de péremption est dépassée ou dont vous n'avez plus besoin.

Gardez la crème VYLOMA[®] et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345

En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :

- **en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou**
- **en le postant à :**

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice de l'adresse 0701D

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à 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 obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Valeant Canada S.E.C. au 1-800-361-4261

Ce dépliant a été rédigé par :
Valeant Canada S.E.C.
Laval (Québec) Canada H7L 4A8

Dernière révision : 14 janvier 2014