

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrWARTEC®

Solution topique de podofilox à 0,5 % p/v

Agent antimitotique

Stiefel Laboratories (Ireland) Limited
Finisklin Industrial Estate
Sligo, IRLANDE

Date de révision :
24 décembre 2013

Numéro de contrôle : 170147

®WARTEC est une marque déposée de Stiefel Laboratories Inc., utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrWARTEC®

Solution topique de podofilox à 0,5 % p/v

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antimitotique

MODE D'ACTION

On observe une nécrose des tissus visibles après le traitement des verrues génitales par le podofilox. Le mode d'action exact de cet agent est inconnu.

Le podofilox est un inhibiteur de la mitose en métaphase. Il se fixe à la tubuline au niveau d'au moins un site de fixation. Cette fixation empêche la polymérisation de la tubuline, nécessaire à la formation des microtubules. À de plus fortes concentrations, le podofilox inhibe en outre le transport des nucléosides au travers de la membrane cellulaire.

L'activité chimiothérapeutique du podofilox serait attribuable à l'inhibition de la croissance des cellules infectées par le virus et à sa capacité de pénétrer dans le tissu verruqueux. Le podofilox empêche la mitose des cellules infectées par le virus au niveau des condylomes acuminés.

INDICATIONS

WARTEC[®] (solution topique de podofilox à 0,5 %) est indiqué pour le traitement topique des verrues génitales externes (condylomes acuminés) concentrées sur le pénis ou la vulve.

CONTRE-INDICATIONS

WARTEC[®] (solution topique de podofilox à 0,5 %) est contre-indiqué chez les patients qui présentent ou ont déjà présenté une hypersensibilité au podofilox ou à l'un des ingrédients du produit (éthanol, acide phosphorique) (*voir la section Renseignements pharmaceutiques, Description*).

On doit éviter d'appliquer **WARTEC**[®] (podofilox) sur les lésions ouvertes ou saignantes.

MISES EN GARDE

WARTEC[®] (SOLUTION TOPIQUE DE PODOFILOX À 0,5 %) EST DESTINÉ À UN USAGE TOPIQUE SEULEMENT.

LE PODOFILOX EST UN VÉSICANT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE SELON LES DIRECTIVES D'UN MÉDECIN. IL EST EXTRÊMEMENT IMPORTANT D'ÉVITER TOUT CONTACT AVEC LES YEUX, LA LANGUE OU LES MUQUEUSES DE LA RÉGION GÉNITALE (Y COMPRIS L'URÈTRE, LE RECTUM ET LE VAGIN). EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX, RINCER À GRANDE EAU ET CONSULTER UN MÉDECIN SANS TARDER.

PRÉCAUTIONS

Diagnostic : Même si les condylomes (verrues génitales) ont une apparence caractéristique, il convient de confirmer leur présence à l'aide de tests histopathologiques si le diagnostic soulève le moindre doute. Un diagnostic différentiel excluant le carcinome épidermoïde (« papulose bowénoïde ») s'avère particulièrement important. Le carcinome épidermoïde peut aussi être associé au virus du papillome humain, mais **WARTEC**[®] ne doit pas servir à le traiter.

Généralités : Les recommandations touchant la méthode d'application du produit, la fréquence de son utilisation et la durée du traitement doivent être respectées (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut éviter d'appliquer la solution WARTEC® sur la peau saine qui entoure la verrue. Si le produit entre en contact avec la peau saine, il faut l'essuyer sur-le-champ, puis laver vigoureusement la peau à l'eau et au savon et bien rincer. La solution ne doit pas être appliquée sur des plaies ouvertes ni sur des éraflures. Lorsque la surface à traiter fait plus de 4 cm, il est recommandé d'effectuer le traitement sous la surveillance directe d'un professionnel de la santé.

Les verrues génitales pouvant être contagieuses, on doit demander au patient d'éviter tout rapport sexuel durant le traitement par WARTEC® et jusqu'à la guérison des lésions. Si cela n'est pas possible, un condom en latex doit être utilisé jusqu'à ce que le patient soit déclaré guéri par le médecin.

Aucun pansement occlusif ne doit être mis en place sur les régions traitées avec WARTEC®.

En cas de réactions cutanées locales sévères (saignement, enflure, douleur excessive, sensation de brûlure, prurit) après l'application de WARTEC®, laver immédiatement la peau avec de l'eau et un savon doux pour éliminer toute trace du produit, cesser le traitement et conseiller au patient de consulter un médecin.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du traitement topique par WARTEC® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, l'utilisation pédiatrique du produit ne peut être recommandée à l'heure actuelle.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :

Grossesse

Les données sur l'utilisation de WARTEC® pendant la grossesse sont limitées.

Le traitement topique par WARTEC® donne lieu à une absorption systémique très limitée du produit. Néanmoins, il est notoire que les agents antimétaboliques comme WARTEC® sont embryotoxiques. Le traitement topique par WARTEC® n'est donc pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à la contraception.

Allaitement

Le traitement par WARTEC® n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'excrétion de WARTEC® dans le lait maternel humain après l'application topique du produit.

Un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être écarté.

Patients atteints de maladies et de troubles particuliers : Le produit ne doit pas être utilisé en présence d'inflammation ou d'irritation du tissu verruqueux ou du tissu environnant. Par ailleurs, on ne doit pas l'appliquer sur les grains de beauté, les taches de naissance ou les verrues d'apparence atypique où poussent des poils.

On ne doit pas utiliser WARTEC® sur des tissus qui ont été récemment soumis à une chirurgie au laser ou à une cryochirurgie.

Gériatrie : L'utilisation du produit chez les personnes âgées ne fait l'objet d'aucune recommandation particulière.

Insuffisance rénale ou hépatique : Aucune modification posologique n'est nécessaire. Comme l'absorption percutanée du podofilox est très limitée lorsque la posologie recommandée est respectée, l'insuffisance rénale ne devrait pas entraîner une exposition générale cliniquement significative.

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Données d'essais cliniques

Lors des essais cliniques portant sur la solution à 0,5 % WARTEC®, les effets indésirables locaux suivants ont été signalés le plus fréquemment en cours de traitement :

Troubles cutanés et sous-cutanés

Très fréquents ($\geq 1/10$) : érosion cutanée, irritation au point d'application (y compris érythème, prurit et sensation de brûlure)

Données post-commercialisation

Troubles immunitaires : Hypersensibilité au point d'application

Troubles cutanés et sous-cutanés : Ulcère cutané, croûte, décoloration de la peau, cloque (ampoule), sécheresse de la peau

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur au point d'application, enflure, saignement au point d'application

Blessure, intoxication et complications découlant d'une intervention : Lésion caustique, excoriation, plaie suintante

Des irritations locales associées au début de nécrose de la verrue peuvent se manifester le deuxième ou le troisième jour suivant l'instauration du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions sont d'intensité légère et cessent au bout de quelques jours.

Les irritations locales intenses peuvent être traitées à l'aide d'un anti-inflammatoire topique. Pour soulager la douleur aiguë, on peut avoir recours à un analgésique.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Topique

Aucun effet systémique grave n'a été signalé chez les patients qui respectaient la posologie recommandée du podofilox topique. Néanmoins, un surdosage topique devrait accroître l'absorption générale du médicament de même que le risque d'effets systémiques, tels que l'altération de l'état mental et l'aplasie médullaire.

En cas de surdosage topique, il convient de laver sans tarder la région traitée par le podofilox pour éliminer toute trace du produit et d'instaurer un traitement symptomatique assorti de mesures de soutien.

Systémique

L'ingestion de WARTEC[®] peut entraîner une gastro-entérite sévère. En outre, l'ingestion d'une quantité excessive de WARTEC[®] (> 0,5 mg/kg, 2 flacons) présente un risque de toxicité systémique. Les premiers symptômes sont un malaise général, la faiblesse, la somnolence et des étourdissements. Ultérieurement, un coma accompagné d'un risque d'insuffisance respiratoire, d'occlusion intestinale et de crise vasculaire peut survenir.

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement du surdosage est symptomatique et doit comporter des mesures de soutien.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La première application doit servir à déterminer si la solution provoque de l'irritation. En l'absence d'irritation au bout d'une heure, on peut continuer d'utiliser la solution de la façon décrite ci-dessous. Il convient d'appliquer la plus petite quantité possible de solution en guise de test d'irritabilité.

Appliquer 2 fois par jour, matin et soir (aux 12 heures), pendant 3 jours consécutifs, suivis de 4 jours sans traitement.

Il faut éviter d'appliquer la solution sur le tissu sain environnant.

Aucun pansement occlusif ne doit être mis en place sur les régions traitées avec WARTEC®.

Il est préférable que le médecin effectue à son cabinet la première application du produit sur les verrues du patient.

La région à traiter doit être bien lavée à l'eau et au savon, puis séchée avant l'application de la solution.

À l'aide de l'applicateur fourni, badigeonner les verrues génitales de solution WARTEC®. Laisser ensuite sécher la solution. Si on traite une région située sous le prépuce, il faut attendre que la solution ait séché avant de laisser le prépuce ou les surfaces sous le prépuce reprendre leur position normale. En présence de verrues résiduelles, on peut recommencer le traitement après un intervalle de 7 jours. Le traitement peut être répété 3 fois. En cas de réponse incomplète après 4 cycles de traitement, une autre démarche thérapeutique doit être envisagée.

En général, l'extrémité percée de l'applicateur ne doit être chargée de solution que 30 fois tout au plus pour chaque application; cependant, jusqu'à 50 charges peuvent être utilisées au besoin (l'équivalent de 250 µL de solution WARTEC®). Le traitement doit se limiter à moins de 10 cm de tissu verruqueux et à 500 µg (0,5 mL) de solution par jour.

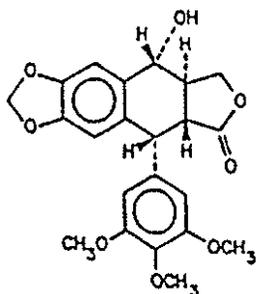
Compte tenu de la nature inflammable de WARTEC®, les patients doivent éviter de fumer ou d'être près d'une flamme nue pendant et tout de suite après l'application.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE : podofilox (USAN)

NOM CHIMIQUE : [5R-(5 α ,5 $\alpha\beta$,8 α ,9 α)]5,8,8a,9-tétrahydro-9-hydroxy-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)furo[3',4:6,7] naphto-[2,3-d]-1,3-dioxol-6,(5aH)-one

FORMULE DÉVELOPPÉE :



FORMULE MOLÉCULAIRE : $C_{22}H_{22}O_8$

MASSE MOLÉCULAIRE : 414,4

DESCRIPTION :

Poudre cristalline blanche ou presque blanche sans odeur caractéristique, facilement soluble dans l'acétone et dans l'alcool à 96 %, soluble dans le chloroforme, le toluène, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle, et très légèrement soluble dans l'eau et l'hexane.

COMPOSITION :

WARTEC[®] est une solution de podofilox à 0,5 % (p/v) dans de l'éthanol à 70 % et de l'eau purifiée, acidifiée avec de l'acide phosphorique (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

WARTEC[®] doit être conservé à température ambiante contrôlée dans un contenant opaque. Bien fermer le bouchon entre les utilisations. Contenu inflammable. Tenir loin du feu, d'une flamme ou d'une source de chaleur. Conserver la solution WARTEC[®] à l'abri des rayons du soleil.

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

PRÉSENTATION

WARTEC[®], solution topique de podofilox à 0,5 %, est offert dans un flacon en verre ambré muni d'un bouchon à vis. Chaque emballage WARTEC[®] contient un flacon de 3 mL de solution WARTEC[®] et un tube renfermant des applicateurs à double usage. Chaque applicateur présente une extrémité percée conçue pour traiter les petites verrues génitales isolées et une extrémité spatulée conçue pour traiter les verrues génitales de grande taille ou coalescentes.

FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **WARTEC**[®]

Solution topique de podofilox à 0,5 % p/v

**ATTENTION : IL NE FAUT TRAITER
QUE LES VERRUES DÉSIGNÉES PAR LE MÉDECIN.**

COMPOSITION

Trois millilitres de solution éthanolique claire et incolore contenant 5 mg/mL de podofilox. Des applicateurs en plastique sont fournis. WARTEC[®] contient aussi de l'eau purifiée, acidifiée avec de l'acide phosphorique.

INDICATIONS

WARTEC[®] est indiqué pour le traitement topique des verrues génitales externes (condylomes acuminés) situées sur le pénis ou la vulve.

MISES EN GARDE

WARTEC[®] ne doit être utilisé que selon les directives d'un médecin.

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

Refermer hermétiquement le flacon immédiatement après usage.

Il est extrêmement important d'éviter tout contact avec les yeux.

Pour usage externe seulement.

PRÉCAUTIONS

WARTEC[®] est conçu pour un usage externe seulement. La solution ne doit pas être appliquée sur des plaies ouvertes ni sur des éraflures.

Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec la région oculaire, rincer abondamment à l'eau froide et consulter un médecin sans tarder.

Éviter tout contact avec la langue ou avec l'intérieur du pénis, du vagin ou du rectum.

NE PAS utiliser en cas d'allergie au podofilox ou à l'un des ingrédients du produit.

NE PAS appliquer sur les lésions ouvertes ou saignantes.

NE PAS utiliser au cours de la grossesse ni pendant l'allaitement.

NE PAS utiliser en présence d'inflammation ou d'irritation du tissu verruqueux ou du tissu environnant.

NE PAS appliquer sur les grains de beauté, les taches de naissance ou les verrues d'apparence atypique où poussent des poils.

NE PAS appliquer la solution sur d'autres verrues que celles désignées par le médecin.

NE PAS appliquer sur un tissu qui a été récemment soumis à une chirurgie au laser ou à une cryochirurgie.

NE PAS mettre de pansement sur une région traitée avec WARTEC®.

NON RECOMMANDÉ chez les enfants de moins de 12 ans.

Si une hypersensibilité au podofilox se déclare, cesser le traitement et consulter un médecin.

Éviter tout contact avec la peau saine qui entoure la verrue.

Si WARTEC® entre en contact avec la peau saine, il faut l'essuyer sur-le-champ, puis laver vigoureusement la peau à l'eau et au savon et bien rincer.

Il convient d'éviter tout rapport sexuel durant le traitement par WARTEC® et jusqu'à la guérison des lésions. Si cela n'est pas possible, il faut utiliser un condom en latex jusqu'à ce que la personne traitée soit déclarée guérie par le médecin.

On doit se laver les mains après avoir utilisé la solution.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il est préférable que le médecin effectue à son cabinet la première application du produit sur les verrues du patient.

La première application doit servir à déterminer si la solution provoque de l'irritation. En l'absence d'irritation au bout d'une heure, on peut continuer d'utiliser la solution de la façon décrite ci-dessous. Il convient de n'appliquer qu'une petite quantité de solution WARTEC® en guise de test d'irritabilité.

Toutes les régions à traiter doivent être lavées à l'eau et au savon et bien séchées avant le traitement.

Tremper l'extrémité percée de l'applicateur dans la solution.

Badigeonner les verrues de solution une à une à l'aide du même applicateur comme l'a prescrit le médecin.

Éviter tout contact avec la peau saine qui entoure la verrue.

Ne pas recouvrir la région traitée d'un pansement.

Utiliser l'extrémité spatulée de l'applicateur pour appliquer la solution sur les grosses verrues. Laisser ensuite sécher la solution. Si on traite une région située sous le prépuce, il faut attendre que la solution ait séché avant de laisser le prépuce ou les surfaces sous le prépuce reprendre leur position normale.

Compte tenu de la nature inflammable de WARTEC[®], les patients doivent éviter de fumer ou d'être près d'une flamme nue pendant et tout de suite après l'application.

Le traitement décrit ci-dessus doit être effectué **2 FOIS PAR JOUR**, matin et soir, pendant **3 JOURS** consécutifs, suivis de 4 jours sans traitement. À chaque occasion, l'extrémité percée de l'applicateur ne doit pas être chargée de solution plus que 50 fois.

Si les verrues couvrent une surface faisant plus de 4 cm² (environ la taille d'un timbre-poste), le médicament pourrait devoir être appliqué en clinique par une infirmière ou un médecin.

Si des verrues demeurent présentes au bout de 7 jours, on peut répéter le traitement après un intervalle d'une semaine sur avis du médecin.

SURDOSAGE

Si une grande quantité de WARTEC[®] est appliquée accidentellement, laver immédiatement la peau pour éliminer toute trace du produit et consulter un médecin.

Les ingrédients de WARTEC[®] peuvent avoir des effets nocifs si on les ingère. Si le produit entre en contact avec la bouche, rincer sans tarder avec de l'eau. En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin.

En cas de surdosage, communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

ENTREPOSAGE

WARTEC® doit être conservé à température ambiante contrôlée dans un contenant opaque. Bien fermer le bouchon entre les utilisations. Contenu inflammable. Tenir loin du feu, d'une flamme ou d'une source de chaleur. Conserver la solution WARTEC® à l'abri des rayons du soleil.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les médicaments, WARTEC® peut causer des effets indésirables chez certains patients.

Un picotement peut se manifester tout de suite après l'application du produit, mais ce phénomène est normalement passager. Il y a lieu de consulter un médecin en cas de démangeaison ou d'endolorissement persistants.

Autres effets indésirables possibles :

Effets indésirables très fréquents

- Érosion cutanée, irritation au point d'application, y compris rougeur, démangeaisons et sensation de brûlure

Effets indésirables rares

On a signalé les effets indésirables suivants **au point d'application** :

- Réaction allergique, douleur, enflure, saignement, lésion caustique, lésion ou érosion superficielles de la peau, plaie suintante, ulcère cutané, croûte, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, ampoule

Effets indésirables graves

Si l'un des effets indésirables graves suivants se manifeste, on doit cesser d'utiliser WARTEC® et obtenir une aide médicale d'urgence :

- Brûlure, sensation de brûlure, douleur, saignement ou enflure sévères au niveau de la région traitée. Si ces symptômes apparaissent, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon pour éliminer toute trace de WARTEC®, cesser le traitement et **consulter un médecin sans tarder.**

Il convient de consulter son médecin ou son pharmacien si un des effets indésirables mentionnés dans le présent document devient intense ou incommodant, ou encore si des effets indésirables non mentionnés surviennent.

Fabrication par et marque de commerce de :
Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd.
Irlande

Distribution :
Laboratoires Paladin Inc.
Montréal, Canada
H4P 2T4

PHARMACOLOGIE

CYTOLOGIE

L'action du podofilox sur la mitose est presque indifférenciable de celle de la colchicine. Le podofilox est donc un inhibiteur de la mitose en métaphase. Il exerce son action antimitotique en se fixant à la tubuline, protéine nécessaire à la formation du fuseau achromatique, qui joue un rôle essentiel dans la mitose. La fixation du podofilox à la tubuline modifie la conformation de celle-ci et empêche ainsi sa polymérisation en microtubules, structures cellulaires participant à la mitose. À forte concentration, le podofilox inhibe aussi le transport intracellulaire des nucléosides.

L'activité chimiothérapeutique du podofilox serait attribuable à l'inhibition de la croissance des cellules infectées par le virus et à sa capacité de pénétrer dans le tissu verruqueux. Le podofilox empêche la mitose des cellules infectées par le virus au niveau des condylomes acuminés.

À une concentration de 1,0 µg/mL, on n'a noté aucun effet toxique sur des lymphocytes et des thymocytes humains sur une période de 24 heures lors d'études *in vitro*.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La solution WARTEC[®] est conçue pour le traitement autoadministré des condylomes acuminés. Dans la plupart des cas, seulement 100 à 200 µL de solution sont nécessaires pour le traitement topique des tissus touchés. Comme la solution à 0,5% WARTEC[®] est faible et appliquée en petite quantité sur la région à traiter, aucun effet systémique n'est à prévoir après le traitement.

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée en vue de mesurer l'absorption du podofilox à 0,5 % appliqué 2 fois par jour pendant 3 jours chez 69 patients présentant des condylomes acuminés. Le médicament n'était pas décelable dans le sérum de 10 hommes après l'application de ≤ 50 µL de solution. Des concentrations maximales variant de 1 à 17 ng/mL ont été mesurées dans le sérum de 7 patients de 1 à 2 heures après l'application de 100 à 1 500 µL de solution sur des lésions en placards extraordinairement larges. Le médicament ne s'est pas accumulé dans le sérum. La demi-vie se situait entre 1,0 et 4,5 heures.

TOXICOLOGIE

ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

La toxicité aiguë du podofilox administré par voie orale, cutanée ou intraveineuse a été étudiée chez la souris, le rat et le lapin. Dans tous les cas, une marge de sécurité a été démontrée.

Le tableau suivant présente les valeurs approximatives de la DL₅₀ obtenues.

Espèce	Voie d'administration	DL₅₀, mg/kg
Souris	Intraveineuse	20-40
Souris	Orale	< 100
Lapin	Cutanée	> 200
Rat	Orale	> 100
Rat	Intraveineuse	10
Rat	Cutanée	> 500

ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME

La toxicité subaiguë et chronique du podofilox a été étudiée chez deux espèces animales, à savoir le rat et le chien.

Aucun changement que l'on aurait pu raisonnablement attribuer au traitement n'a été observé pendant les études de 26 semaines où le podofilox était administré par voie orale à des rats ou à des chiens. La dose la plus élevée a été de 0,30 mg/kg au cours de ces études. Pendant l'étude de 90 jours où le podofilox était administré par voie cutanée à des rats, on a observé une hyperplasie épidermique et une réaction inflammatoire marquée au point d'application à des doses allant de 2 à 20 mg/kg. Pour les besoins de l'application cutanée, le podofilox était dissous dans une solution aqueuse d'éthanol à 70 % acidifiée.

Le tableau 1 résume les résultats obtenus dans ces études.

Tableau 1 Toxicité subaiguë et toxicité chronique du podofilox

Espèce et souche	Durée et voie d'administration	Dose (mg/kg)	Modifications du comportement	Biochimie/hématologie	Pathologie clinique	Histologie
Rat CD-1 (ICR) BR	90 jours, voie cutanée	0,25-0,5	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif	Formation d'une escarre légère après 1 semaine, améliorée à la fin de l'étude	Aucun effet significatif
		2,0-4,0	Diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture chez les mâles	Hématurie et protéinurie Hausse des concentrations de PA, d'ALT et d'AST chez les femelles	Formation d'une escarre modérée ou sévère Ulcération buccale Enflure du pénis Variation du poids des organes	Hyperplasie épidermique et réaction inflammatoire marquée au point d'application
		10,0-20,0	Hypoactivité Diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture	Hausse du nombre total de globules blancs Concentrations élevées d'azote uréique du sang, de PA, d'ALT et d'AST Hématurie et protéinurie	Forte réaction au point d'application Variation du poids des organes	Hyperplasie épidermique et réaction inflammatoire marquée au point d'application
Rat CD-1 (ICP1) BR	26 semaines, voie orale (dans les aliments)	0,03 0,15 0,30	Aucun changement que l'on aurait pu raisonnablement attribuer au traitement n'a été observé.			
Beagle	26 semaines, voie orale	0,03 0,15 0,30	Aucun changement que l'on aurait pu raisonnablement attribuer au traitement n'a été observé.			

Études sur la reproduction

La génésotoxicité du podofilox a été étudiée sous l'angle de l'effet du traitement sur la fertilité et l'intégrité foétale chez le rat et le lapin.

Le produit a été administré par voie orale, par gavage chez le rat et par voie cutanée chez le lapin.

Des études portant sur la fertilité, la capacité de reproduction et les périodes périnatale et postnatale ont été menées chez le rat à des doses allant de 0,4 à 2,5 mg/kg.

Le tableau 2 résume les résultats obtenus dans ces études.

Tableau 2 Toxicité du podofilox pour la reproduction

Étude	Espèce/souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations
Fertilité et capacité de reproduction	Rat CD-1 (ICR) BR	Orale	0,4 1,0 2,5	Réaction au traitement observée uniquement à la dose de 2,5 mg/kg chez les mères de la génération F0, prolongation de la parturition Diminution de la survie et du développement des petits de la génération F1 Diminution du gain pondéral durant l'allaitement notée seulement chez les mâles de la génération F1
Périodes périnatale et postnatale	Rat CD-1 (ICR) BR	Orale	0,4 1,0 2,5	Absence de changement significatif lié au traitement
Tératogénicité	Rat CD-1 (ICR) BR	Orale	0,4 1,5 5,0	Perte de poids et diminution de la consommation de nourriture à la dose de 5,0 mg/kg Aucun effet tératogène noté à quelque dose que ce soit
Tératogénicité	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Cutanée	0,02% 0,1% 0,5% (solution alcoolique)	Présence d'irritation cutanée reliée à la dose Diminution du poids fœtal après l'administration de la solution à 0,5 % Aucun autre changement relevé Aucun effet tératogène noté à quelque dose que ce soit

Tératologie

Après administration par voie orale, aucun effet tératogène n'a été observé à quelque dose que ce soit dans la plage allant de 0,4 à 5,0 mg/kg.

Le podofilox ne s'est pas révélé tératogène chez les rats qui l'ont reçu par voie orale à une dose allant jusqu'à 5,0 mg/kg ou par voie topique à une dose allant jusqu'à 20 mg/kg.

Mutagénicité

Le podofilox ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames par incorporation directe à des concentrations allant jusqu'à 5 mg par plaque, avec ou sans activation métabolique.

Une analyse de la métaphase de lymphocytes humains réalisée *in vitro* montre que le podofilox n'est pas clastogène. Pour les besoins de l'épreuve de détection des aberrations chromosomiques, la plus forte concentration utilisée a été de 90 µg/mL.

RÉFÉRENCES

ÉTUDES PRÉCLINIQUES PUBLIÉES

1. Jardine I. Podophyllotoxins. *In* : Cassady JM et Douros JD, eds. *Anti-cancer agents based in natural product models*, New York, Academic Press, 1980, 318-351.
2. Wilson L, Bryan J. Biochemical and pharmacological properties of microtubules. *In* : Wilson L et Bryan J, eds. *Advances in cell and molecular biology*, vol. 3, New York, Academic Press, 1974, 21-72.
3. Krogh von G. Podophyllotoxin in serum subsequent to treatment of condylomata acuminata with 0.5% ethanol preparation B.I.D. for three days: risk evaluation for systemic drug toxicity. *Acta Derm Venereal (Stockh)* suppl. 1981;98:24-80.
4. Brigati C, Sander B. CPH - 86, highly purified Podophyllotoxin efficiently suppresses in vivo and in vitro immune responses. *J Immunopharmacol* 1985;7(3):285-302.
5. Zheng QY, Wiranowska M, Sadlik JR et Hadden JW. Purified Podophyllotoxin (CPH-86) inhibits lymphocyte proliferation but augments macrophage proliferation. *Int J Immunopharma* 1987;9(5):539-549.
6. Pickering RW (1989). Podophyllotoxin: pharmacological and toxicological properties. *In* : Krogh von G et Rylander E, eds. *GPVI* (ISBN 91-971347-0-8), 179-202.

ÉTUDES CLINIQUES PUBLIÉES

7. Lassus A, Haukka K et Forsstrom S. A comparison with conventional podophyllin therapy. *Eur J Sex Trans Dis* 1984;2:31-33.
8. Krogh von G. Condylomata acuminata 1983: an updated review. *Sem Dermatol* 1983;2:2.
9. Krogh von G. Penile condylomata acuminata; an experimental model for evaluation of topical self-treatment with the 0.5-1.0% ethanolic preparations of Podophyllotoxin for three days. *Sex Trans Dis* 1981(juillet-septembre);8(3):179-186.
10. Simmons PD. Podophyllotoxin 10% and 25% in the treatment of ano-genital warts. A comparative double-blind study. *Br J Vener Dis* 1981;57:208-209.

DOCUMENTS CLINIQUES INTERNES (CONPHARM)

11. Krogh von G. AS 3740 in the treatment of penile condylomata acuminata. Document interne de Conpharm.
12. Andersson B et Torngren M. Comparison between Podophyllotoxin and podophyllin in the topical treatment of penile condylomata acuminata. N° de réf. PK 6.01. Document interne de Conpharm.