

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVEREGEN^{MD}

Onguent de sinécatéchines à 10 % p/p

Traitement topique des verrues génitales

Distributeur canadien :
Laboratoires Paladin inc.
100 boul. Alexis-Nihon, Bureau 600
St-Laurent, Québec
H4M 2P2

Date de révision :
22 mars 2016
Version : 3.0

Numéro de contrôle de la présentation : 191324

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

Pr VEREGEN^{MD}

Onguent de sinécatéchines à 10 % 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 médicamenteux cliniquement importants
Topique	Onguent de sinécatéchines à 10 % p/p	Monopalmitostéarate de propylène glycol, myristate d'isopropyle. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'onguent VEREGEN^{MD} (sinécatéchines) est indiqué pour le traitement cutané des verrues génitales et périanales externes (condylome acuminé) chez les patients immunocompétents âgés de 18 ans et plus.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Le nombre de personnes âgées traitées avec VEREGEN^{MD} était insuffisant pour déterminer si elles répondent différemment au traitement comparativement aux patients plus jeunes.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VEREGEN^{MD} chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

VEREGEN^{MD} (sinécatéchines) est contre-indiqué chez les personnes qui présentent des antécédents d'intolérance aux extraits de feuilles de thé vert ou à tout autre composant de la préparation ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la Monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'onguent VEREGEN^{MD} (sinécatéchines) ne doit pas être appliqué sur des plaies ouvertes, ni sur de la peau éraflée ou enflammée. Le traitement avec VEREGEN^{MD} n'est pas recommandé tant que la peau n'est pas complètement guérie de tout traitement chirurgical ou pharmacologique antérieur. Évitez tout contact avec les yeux, les narines, les lèvres et la bouche. Évitez toute utilisation d'un pansement occlusif. VEREGEN^{MD} n'est pas destiné à un usage ophtalmique, oral, intravaginal ou intra-anal.

Évitez d'exposer la zone traitée au soleil ou au rayonnement UV, car VEREGEN^{MD} n'a pas été testé sous de telles conditions.

L'innocuité et l'efficacité du traitement après une période de 16 semaines ou suivant plusieurs cycles de traitement n'ont pas été établies.

De nouvelles verrues peuvent se développer en cours de traitement.

Des pratiques sexuelles protégées (condoms) doivent être employées jusqu'à la disparition complète des verrues, car VEREGEN^{MD} n'élimine pas le papillomavirus (HPV) et ne prévient pas la transmission de la maladie.

VEREGEN^{MD} peut affaiblir les condoms et les diaphragmes. Par conséquent, l'onguent doit être nettoyé de la zone traitée avant l'utilisation de condoms et tout contact sexuel. Des méthodes de contraception supplémentaires doivent être considérées.

Si le partenaire sexuel du patient est infecté, il est conseillé de le traiter également pour prévenir les risques de réinfection.

VEREGEN^{MD} n'a pas été évalué pour le traitement du papillomavirus humain urétral, intravaginal, cervical, rectal ou intra-analet ne doit pas être utilisé pour le traitement de ces affections.

L'utilisation concomitante de tout autre traitement topique dans la zone de la verrue est à proscrire.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE, Carcinogénicité.

Génito-urinaire

Les patientes qui ont des verrues génitales dans la zone de la vulve doivent utiliser l'onguent avec prudence car le traitement de cette zone entraîne fréquemment des effets indésirables locaux graves. Toute application accidentelle à l'intérieur du vagin est à éviter. En cas d'application accidentelle à l'intérieur du vagin, lavez immédiatement l'onguent avec de l'eau

tiède et du savon doux.

Les patients non circoncis qui traitent des verrues sous le prépuce doivent rétracter ce dernier et nettoyer la zone quotidiennement pour prévenir tout phimosis. Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes de striction (par ex., ulcération, induration ou plus grande difficulté à rétracter le prépuce).

Immunitaire

Les patients qui suivent une thérapie immuno-suppressive ne doivent pas utiliser l'onguent VEREGEN^{MD} car l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies chez les patients immunodéficients.

Réactions inflammatoires locales

De légères réactions cutanées locales, telles que l'érythème, le prurit, l'irritation (en particulier des sensations de brûlure), de la douleur et de l'œdème, sont fréquentes au niveau de la zone traitée. Le traitement peut être poursuivi uniquement si la gravité de la réaction cutanée locale s'avère acceptable. Ces réactions devraient diminuer après les premières semaines de traitement.

En cas d'une intense réaction cutanée locale causant un inconfort inacceptable, une augmentation de la sévérité, ou des problèmes associés aux ganglions lymphatiques, l'interruption des traitements doit être considéré. Le traitement avec VEREGEN^{MD} pourra être repris une fois que la réaction cutanée aura diminué.

Si une réaction locale vésiculaire se produit, la possibilité d'une infection à l'herpès génital doit être éliminée avant que le traitement puisse être repris.

Sensibilité

Lors d'une étude de la sensibilisation cutanée avec VEREGEN^{MD} auprès de volontaires sains, une hypersensibilité (type IV) a été observée chez 5 des 209 sujets (2,4 %) portant des pansements occlusifs.

VEREGEN^{MD} contient du monopalmitostéarate de propylène glycol qui peut provoquer des irritations cutanées et du myristate d'isopropyle qui peut causer de l'irritation et la sensibilisation de la peau.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les données à l'égard de l'utilisation de VEREGEN^{MD} chez les femmes enceintes sont inexistantes ou limitées. VEREGEN^{MD} ne doit pas être employé par les femmes enceintes à moins que les avantages pour la patiente ne surpassent les risques potentiels pour le fœtus. Les études chez les animaux ont démontré une toxicité lors de la reproduction (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : Le passage de VEREGEN^{MD} ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. L'utilisation de VEREGEN^{MD} par les femmes qui allaitent requiert une évaluation des risques par rapport aux bénéfices.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VEREGEN^{MD} chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Le nombre de personnes âgées traitées avec VEREGEN^{MD} était insuffisant pour déterminer si elles répondent différemment au traitement que les patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament :

Dans le cadre de deux études à double insu contrôlées par placebo sur les verrues anales et/ou génitales, 400 patients ont été exposés à l'onguent topique VEREGEN^{MD} (sinécatéchine) à 10 % et 207 patients ont été exposés au placebo (excipient) 3 fois par jour, pour une période allant jusqu'à 16 semaines. Les effets indésirables du médicament les plus fréquemment signalés (développés par 83,8 % des patients) furent des réactions cutanées locales et au site d'application au niveau de la zone de traitement des verrues. Parmi les plus fréquentes, citons l'érythème, le prurit, l'irritation (en particulier des sensations de brûlure), la douleur, l'œdème, les ulcérations, les indurations et les vésicules. Les réactions locales étaient de faible intensité chez 24,8 % des patients, et d'intensité moyenne chez 32,0 % des patients (hommes 36,3 %/femmes 27,1 %); des réactions graves ont été signalées par 26,8 % des patients à au moins une reprise au cours du traitement (hommes 20,8 %/femmes 33,5 %). Le pourcentage des patients qui ont subi au moins une réaction cutanée locale grave était de 26,3 % (87/331) chez les patients avec des verrues génitales seulement, de 23,1 % (6/26) pour les patients avec des verrues anales et de 32,6 % (14/43) pour les patients avec des verrues anales et génitales. En général, l'incidence des réactions locales augmentait au cours des premières semaines de traitement et disparaissait avec une utilisation continue.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux rencontrés en pratique. En outre, ils ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques de tout autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables des médicaments provenant des essais cliniques sont importants pour identifier les incidents liés aux médicaments et pour établir des taux approximatifs.

L'incidence des effets indésirables, observés chez plus de 1% des patients suite à l'utilisation de VEREGEN^{MD} au cours des essais cliniques contrôlés est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients au cours d'essais cliniques pivots

Classification des organes du système MedDRA / Terme privilégié	Onguent Placebo (N = 207)	Onguent VEREGEN^{MD} à 10 % (N = 400)
Troubles généraux et conditions du site d'administration	137 (66,2)	334 (83,5)
Site d'application		
• Hémorragie	1 (0,5)	9 (2,3)
• Écoulement	3 (1,4)	9 (2,3)
• Érythème	67 (32,4)	269 (67,3)
• Induration	23 (11,1)	109 (27,3)
• Prurit	94 (45,4)	260 (65,0)
• Irritation	66 (31,9)	254 (63,5)
• Douleur	30 (14,5)	186 (46,5)
• Ulcère	20 (9,7)	184 (46,0)
• Œdème	23 (11,1)	159 (39,8)
• Vésicules	13 (6,3)	75 (18,8)
• Réaction	0	11 (2,8)
• Enflure	0	4 (1,0)
• Exfoliation	1 (0,5)	11 (2,8)
Infections et infestations	0	11 (2,8)
Troubles rénaux et urinaires	2 (1,0)	4 (1,0)
• Dysurie	2 (1,0)	3 (0,8)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1 (0,5)	5 (1,3)
• Phimosis	1 (0,5)	4 (1,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	2 (1,0)	3 (0,8)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	2 (1,0)	11 (2,8)
• Lymphadénite	2 (1,0)	9 (2,3)

Les patientes qui ont des verrues dans la vulve ont présenté une incidence plus élevée de réactions cutanées locales et au site d'application. Quatre patientes (1 %) ont interrompu leur traitement à une reprise en raison de douleurs au site d'application, d'anesthésie et de dermatite. Une patiente (0,3 %) a mis fin à son traitement avec VEREGEN^{MD} en raison d'une sensation de brûlure, de douleurs et de démangeaisons au niveau du périnée.

Une patiente a subi une importante vulvovaginite lors du traitement avec VEREGEN^{MD}. Un phimosis s'est produit chez 2,7 % des patients non circoncis (5/182) traités avec VEREGEN^{MD} et 1 % (1/99) avec l'onguent sans actif.

Tableau 2 : Effets indésirables moins courants (< 1 %) signalés au cours d'essais cliniques pivots

Troubles généraux et conditions au site d'administration :	Réactions locales au site d'application, notamment décoloration, inconfort, sécheresse, érosion, fissure, hyperesthésie, anesthésie, cicatrice, nodule, dermatite, hypersensibilité*, nécrose locale*, papules et eczéma*
Infections et infestations :	Infection au site d'application*, pustules au site d'application, herpès simplex, infection*, pyodermite*, infection staphylococcique, urétrite, candidose vaginale, vulvovaginite et vulvite*
Troubles rénaux et urinaires :	Impériosité mictionnelle, pollakiurie et sténose du méat urétral*
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Balanite, dyspareunie et écoulements vaginaux*
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	éruption cutanée et éruption cutanée papuleuse

*Les effets indésirables observés avec l'onguent de force supérieure seulement (15 %) sont inclus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions entre le VEREGEN^{MD} et d'autres médicaments n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Un maximum de 250 mg de VEREGEN^{MD} au total, correspondant à un filet d'environ 0,5 cm d'onguent (dose unique max. totale), doit être appliqué trois fois par jour sur toutes les verrues génitales et périanales externes.

Les patients doivent appliquer une petite quantité de VEREGEN^{MD} sur toutes les verrues en tapotant légèrement à l'aide de leurs doigts pour assurer une couverture complète et laisser une mince couche d'onguent sur les verrues (max. de 250 mg au total, équivalant à un filet de 0,5 cm) ou tel que prescrit par le médecin. Les patients doivent se laver les mains avant et après l'application de l'onguent VEREGEN^{MD}.

Il n'est pas nécessaire de laver l'onguent de la zone traitée avant l'application suivante.

VEREGEN^{MD} n'est pas destiné à un usage ophtalmique, oral, intravaginal ou intra-anal.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun surdosage n'a été signalé avec des préparations contenant des sinécatechines.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de VEREGEN^{MD} (sinécatéchines) qui intervient dans l'élimination des verrues génitales et périanales est inconnu. In vitro, les sinécatéchines ont empêché l'activation des kératinocytes humains. Les sinécatéchines possèdent également des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires connues. La signification clinique de ces découvertes est cependant inconnue.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'onguent VEREGEN^{MD} à application topique n'est pas suffisamment caractérisée à ce moment. Cependant, les données suggèrent que l'exposition systémique aux catéchines après des applications topiques répétées de VEREGEN^{MD} est susceptible d'être inférieure à celle observée après une seule consommation orale de 400 ml de thé vert.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez entre 5°C et 25°C. Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VEREGEN^{MD} (sinécatéchines) est un onguent de couleur brune offert dans des tubes en aluminium contenant chacun 15 ou 30 grammes d'onguent par tube.

Chaque gramme d'onguent contient 100 mg de sinécatéchines dans une base d'onguent anhydre formée de myristate d'isopropyle, de gelée de pétrole blanche, de cera alba (cire blanche), de palmitostéarate de propylène glycol et d'alcool oléique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Sinécatéchines

Nom chimique :

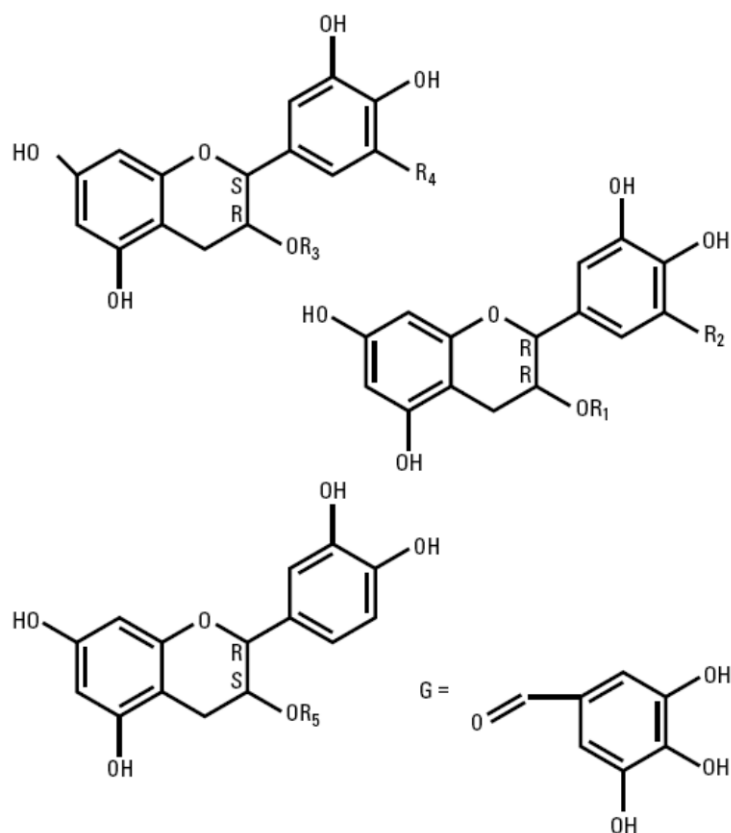
Les sinécatéchines forment l'ingrédient médicamenteux de l'onguent VEREGEN^{MD}. Il s'agit d'une fraction partiellement purifiée de l'extrait aqueux des feuilles de thé vert de type *Camellia sinensis* (L.) O Kuntze, constituant un mélange de catéchines et d'autres composants du thé vert. Les catéchines constituent entre 85 et 95 % (du poids) de l'ingrédient médicamenteux, lequel comprend plus de 55 % d'épigallocatechine gallate (EGCg), d'autres dérivés de la catéchine, notamment l'épicatéchine (EC), l'épigallocatechine (EGC), l'épicatéchine gallate (ECg), ainsi que certains dérivés mineurs supplémentaires de la catéchine, c.-à-d. la gallocatéchine gallate (GCg), la gallocatéchine (GC), la catéchine gallate (Cg) et la catéchine (C). Outre les composants connus de la catéchine, on compte également de l'acide gallique, de la caféine et de la théobromine, qui ensemble forment environ 2,5 % de la substance pharmacologique. Le reste de l'ingrédient médicamenteux est formé de composants botaniques indéfinis dérivés des feuilles de thé vert. Les noms et les structures chimiques des catéchines du thé vert sont indiqués ci-dessous.

Tableau 3 : Catéchines du thé vert dans les sinécatéchines

Nom	N° CAS	Contenu (%)	Formule moléculaire	Masse moléculaire relative
(-)-Épigallocatechine gallate (marqueur actif)	989-51-5	55,0-72,0	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	458,37
(-)-Épicatéchine	490-46-0	*	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290,27
(-)-Épicatéchine gallate	1257-08-5	*	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442,37
(-)-Épigallocatechine	970-74-1	*	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	306,27
(-)-Gallocatéchine gallate	4233-96-9	*	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	458,37
(-)-Gallocatéchine	3371-27-5	*	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	306,27
(-)-Cathéchine gallate	130405-40-2	*	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442,37
(+)-Catéchine	154-23-4	*	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290,27

* Non spécifié

Structure générale des catéchines :



Component	Abbrev.	R1	R2	R3	R4	R5
(-)-Epigallocatechin Gallate	(-)-EGCg	G	OH	-	-	-
(-)-Epicatechin Gallate	(-)-ECg	G	H	-	-	-
(-)-Epigallocatechin	(-)-EGC	H	OH	-	-	-
(-)-Epicatechin	(-)-EC	H	H	-	-	-
(-)-Gallocatechin Gallate	(-)-GCg	-	-	G	OH	-
(-)-Gallocatechin	(-)-GC	-	-	H	OH	-
(-)-Catechin Gallate	(-)-Cg	-	-	G	H	-
(+)-Catechin	(+)-C	-	-	-	-	H

Propriétés physicochimiques :

Forme physique :

Poudre rouge pâle à jaune rougeâtre terne.

Solubilité : Largement soluble dans l'eau, le méthanol, le tétrahydrofurane et le N-diméthylformamide; soluble dans l'éthanol et le 1,4-dioxane; légèrement soluble dans l'acétonitrile; très peu soluble dans l'acétate d'éthyle; et pratiquement insoluble ou insoluble dans l'hexane et l'éther de pétrole.

ESSAIS CLINIQUES

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

Les preuves de l'efficacité de VEREGEN^{MD} se basent sur deux essais cliniques randomisés, à double insu, multicentriques et contrôlés avec de l'onguent sans actif réalisées auprès de patients immunocompétents âgés de 18 ans et plus ayant reçu un diagnostic de verrues génitales et périanales externes. Les patients qui possédaient entre 2 et 30 verrues sur une surface de 2 à 600 mm² ont été inclus. Les patients qui avaient reçu un traitement pour les verrues génitales dans les 30 jours précédant l'inscription à l'étude ont été exclus. Les patients participant aux deux essais ont été répartis au hasard pour recevoir l'onguent VEREGEN^{MD} (N= 401) ou l'onguent placebo (N= 207).

Les caractéristiques du traitement et les données démographiques sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques pivots

N° de l'étude	Données démographiques	
	Onguent VEREGEN ^{MD} à 10 %	Onguent placebo
	Posologie : Jusqu'à 250 mg trois fois par jour pendant un maximum de 16 semaines	
CT 1017	N= 199	N= 103
	Sexe : n (%)	Sexe : n (%)
	Hommes : 110 (55,3)	Hommes : 62 (60,2)
	Femmes : 89 (44,7)	Femmes : 41 (39,8)
	Âge : Médiane (plage)	Âge : Médiane (plage)
	27 (16-98)	26 (18-60)
	Race : n (%)	Race : n (%)
	Blanche 189 (95,0)	Blanche 97 (94,2)
	Africaine 6 (3,0)	Africaine 4 (3,9)
	Hispanique 0	Hispanique 0
Asiatique 1 (0,5)	Asiatique 1 (1,0)	
Autre 3 (1,5)	Autre 1 (1,0)	
Zone des verrues : médiane (plage) [mm ²]	Zone des verrues : médiane (plage) [mm ²]	
51,0 (13-572)	51,5 (12-490)	

CT 1018	N= 202	N= 104
	Sexe : n (%)	Sexe : n (%)
	Hommes : 102 (50,5)	Hommes : 56 (53,8)
	Femmes : 100 (49,5)	Femmes : 48 (46,2)
	Âge : Médiane (plage)	Âge : Médiane (plage)
	28 (18-83)	28 (18-73)
	Race : n (%)	Race : n (%)
	Blanche 67 (33,2)	Blanche 29 (27,9)
	Africaine 3 (1,5)	Africaine 1 (1,9)
	Hispanique 131 (64,9)	Hispanique 72 (69,2)
Asiatique 1 (0,5)	Asiatique 0	
Autre 0	Autre 1 (1,0)	
Zone des verrues : médiane (plage) [mm²]	Zone des verrues : médiane (plage) [mm²]	
64,0 (12,0-585,0)	58,5 (12,0-571,0)	

Efficacité :

La principale mesure des résultats relatifs à l'efficacité était le taux de réponse, que l'on peut définir comme la proportion des patients pour lesquels on a observé une disparition complète de toutes les verrues génitales externes (initialement présentes et nouvelles) à la semaine 16. Les résultats relatifs à l'efficacité pour la population à traiter sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Principaux résultats relatifs à l'efficacité* en fonction de la population en intention de traiter (ITT)

	VEREGEN^{MD}	Placebo	Valeur P **
<i>Disparition complète de toutes les verrues Global</i>	52,4 % (210/401)	35,3% (73/207)	<0,001
<i>Femmes</i>	60,8% (115/189)	43,8% (39/89)	0,010
<i>Hommes</i>	44,8% (95/212)	28,8% (34/118)	0,005

*Données totalisées des études CT 1017 et CT 1018

**Test exact de Fisher

Chez les patients traités avec VEREGEN^{MD} qui ont complété les études, le taux de disparition de toutes les verrues était de 60,7 % (210/346 pour les deux sexes), comparativement à 44,2 % (73/165 pour les deux sexes) pour les patients traités avec le placebo. Chez les patients traités avec VEREGEN^{MD} à 10 %, la durée médiane nécessaire pour éliminer complètement toutes les verrues était de 16 semaines. Les patients présentant une réponse complète, telle que définie dans le protocole, ont été suivis pendant les 12 semaines suivantes afin d'évaluer toute récurrence. Au cours de cette période, l'incidence de récurrence visuelle des verrues était de 6,5 % (13/201) pour les patients traités avec VEREGEN^{MD} à 10 % et de 5,8 % (4/69) pour ceux traités au placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie :

Des études *in vitro* ont démontré que les sinécatechines inhibent l'activation des kératinocytes. Les sinécatechines ont démontré *in vitro* des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires pouvant inhiber les kinases de signalisation de croissance, ainsi que diverses oxygénases et protéases. Le mode d'action des sinécatechines qui interviennent dans l'élimination des verrues génitales et périanales est inconnu.

Chez des souris immunodéficientes (scid/scid), l'application topique de sinécatechines n'a pas démontré d'effets significatifs sur la croissance de xénogreffes de prépuces humains néonataux infectés au HPV-6. L'absence de mécanisme immunitaire chez les souris SCID peut expliquer l'absence d'effet significatif.

Pharmacologie de l'innocuité :

Le programme d'étude de l'innocuité pharmacologique comprend des études comportementales et respiratoires *in vivo* chez les rats, ainsi qu'un essai *in vitro* de l'hERG. Aucun effet significatif sur le comportement et la respiration n'a été observé chez les rats traités oralement avec un maximum de 1 000 mg/kg de sinécatechines. De plus, des doses de sinécatechines allant jusqu'à 100 µm ont eu des effets minimes sur le courant de queue des canaux hERG.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques dans le plasma de l'onguent VEREGEN^{MD} à 10 % ont été étudiées à la suite de son administration-par voies orales, topiques ou intravaginales à des rats et des porcs miniatures. Les catéchines, lorsqu'administrées de façon topique chez les porcs miniatures et les rats, montrent une absorption et une disponibilité systémique minimales. Aucune accumulation significative des concentrations plasmatiques d'EGCg (marqueur pour les catéchines) n'a été observée à la suite d'applications topiques ou intravaginales répétées d'onguent de sinécatechines à 10 % chez les porcs miniatures, les lapins et les rats. Il a été observé que l'EGCg et ses métabolites ont tendance à se concentrer dans le foie après une administration intraveineuse et dans le tractus gastro-intestinal après une administration orale chez les chiens.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie

Dans un essai épicutané fermé par applications répétées (RIPT) comprenant des phases d'induction et de défi, une faible incidence de sensibilisation par contact a été signalée pour la peau en santé exposée à l'onguent VEREGEN^{MD} à 15 %. Cinq des 209 (2,4 %) patients ont démontré des réactions cutanées révélatrices d'une dermatite de contact allergique au cours de la phase de défi. Un patient a été retiré de l'étude après avoir développé une dermatite de contact

allergique au cours de la phase d'induction, probablement en raison d'une sensibilisation antérieure aux excipients de VEREGEN^{MD}. Chez quatre des six patients sensibilisés, la réaction allergique a été vérifiée en effectuant un nouvel essai au moyen de l'ingrédient actif (sinécatéchines).

Pharmacocinétique

L'exposition systémique aux catéchines EGCg, EGC, ECg, et EC a été évaluée à la suite d'application topique de l'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % à des patients présentant des verrues génitales et périanales externes (250 mg appliqués trois fois par jour pendant sept jours) ou par ingestion orale d'une boisson de thé vert (500 ml trois fois par jour pendant sept jours). Après l'application topique, les concentrations plasmatiques des quatre catéchines étaient inférieures au seuil de quantification (<5 ng/ml) au jour 1. Après sept jours d'application topique, les concentrations plasmatiques des catéchines EGC, ECg et EC étaient inférieures au seuil de quantification, tandis que celles de l'EGCg étaient mesurables pour seulement deux des 20 patients. Pour ces deux patients, la disponibilité systémique de l'EGCg après sept jours était supérieure après l'ingestion d'une boisson de thé vert que celle suivant l'application topique de l'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % (environ le double).

TOXICOLOGIE ^a

Toxicité après une administration unique

Des études de toxicité aiguës avec VEREGEN^{MD} n'ont pas été menées sur des animaux.

Toxicité après des administrations répétées

Dans le cadre d'une étude de toxicité dermique de 13 semaines menée avec des rats, une dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie pour la toxicité systémique à la dose maximale atteignable de 600 µL d'onguent VEREGEN^{MD} à 15% par jour, ce qui représente 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Au cours d'une étude de toxicité chronique de neuf mois menée chez des porcs miniatures, la DSENO pour la toxicité systémique a été établie à la dose la plus élevée de 6 g d'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % par jour (correspondant à 900 mg de sinécatéchines au site d'application) et représentant 12 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain. L'exposition systémique à la suite de l'application cutanée sur la peau des porcs miniatures était faible avec des concentrations plasmatiques d'EGCg avoisinant le seuil de quantification.

Dans le cadre d'une étude combinée de toxicité et de cinétique par administration cutanée et intravaginale d'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % chez des porcs miniatures femelles, des niveaux d'exposition plasmatiques substantiellement plus élevés d'EGCg (> ~ 40 fois) ont été observés à

^a Pour calculer la dose maximale recommandée chez l'être humain, une personne de 60 kg recevant 750 mg du produit/jour est prise en considération. Pour les études orales, les comparaisons de doses maximales recommandées chez l'être humain se basent sur la dose équivalente chez l'être humain dérivée de la normalisation des doses par rapport à la surface corporelle, en employant un facteur d'échelle de 6 pour les rats, de 12 pour les lapins, de 20 pour les chiens et de 37 pour les humains. Pour les études topiques, les comparaisons de doses maximales recommandées chez l'être humain se basent sur la dose par site d'application, sans utilisation de facteur d'échelle.

la suite de l'application intravaginale, sans toxicité systémique.

Au cours d'études de toxicité orale menées auprès de rats et de chiens pendant une période de 13 semaines, la DSENO pour la toxicité systémique des sinécatechines était de 90 mg/kg/jour et de 600 mg/kg/jour, à savoir 12 fois et 259 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, respectivement. Une DSENO pour la toxicité de 500 mg/kg/jour (32 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) a été établie à la dose élevée de sinécatechines lors d'une étude de carcinogénicité par voie orale menée pendant six mois chez les souris. Des changements histopathologiques (inflammatoires, dégénératifs et nécrotiques) dans le tractus gastro-intestinal, le foie et le pancréas, ainsi qu'une atrophie et une déplétion lymphoïde (rate et thymus) des tissus lymphoïdes des rats, ont été observés suivant l'ingestion d'importantes doses de sinécatechines, tandis qu'aucune toxicité significative n'a été découverte chez les chiens et les souris.

Tolérance locale

Au cours d'une étude de toxicité chronique de neuf mois menée chez les porcs miniatures, l'application cutanée d'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % à des doses de 0,25, 1,0 et 2,0 g, trois fois par jour sur une surface de peau de 50 cm², a révélé des réactions cutanées locales proportionnelles à la dose (œdèmes et érythèmes de très légers à graves) dans tous les groupes de traitement. Des réactions locales similaires d'un degré moindre ont été observées pour le groupe recevant l'onguent placebo. L'incidence et la gravité des œdèmes et érythèmes étaient plus importants au cours des semaines 2 à 6 de l'étude, puis ont diminué au fil du temps malgré la poursuite des traitements. De plus, la formation d'escarres transitoires et de rougeurs au point d'administration (ou sur d'autres zones du corps) a également été signalée. Certains changements morphologiques ont aussi été observés aux sites d'application, notamment une hyperplasie minimale à modérée de l'épiderme, des réactions inflammatoires minimales à modérées, ainsi que de rares incidences de dermatites purulentes superficielles minimales. Les réactions cutanées se sont estompées au cours des trois premières semaines de la période de récupération. Un examen histopathologique a permis d'établir la réversibilité des réactions locales d'intolérance avec une irritation cutanée minimale (hyperplasie épithéliale et réactions inflammatoires) à la fin de la période de récupération de six semaines.

Au cours de l'étude de 13 semaines de toxicité après des administrations répétées chez les rats, de légères réactions locales (œdèmes et érythèmes) aux sites d'application cutanée sans changements histopathologiques ont été signalées chez certains animaux parmi tous les groupes de doses (50, 200 ou 600 µl d'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % /animal/jour).

L'application cutanée de l'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % sur les scrotums des rats mâles à des doses de 0,05, 0,20 ou 0,60 ml/rat/jour pendant deux semaines dans le cadre d'une étude sur la fertilité des mâles a provoqué des gales et de l'érythème au site d'application.

Des réactions cutanées graves ont été observées lors de l'application cutanée de l'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % à une dose de 1 g, trois fois par jour pendant six jours, sur une surface de 25 cm² chez les lapins.

Des réactions prononcées d'intolérance cutanée locale ont été observées chez les porcs miniatures femelles après l'administration cutanée de l'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % à une dose de 2 g,

trois fois par jour (total quotidien de 6 g) sur une surface de peau de 50 cm², pendant une période de 28 jours, ainsi qu'après l'application intravaginale d'une dose de 0,1 ou 1,0 ml, trois fois par jour/animal pendant neuf jours. L'histopathologie a révélé une dermatite purulente superficielle, une dermatite nécrotique focale ou diffuse, une hyperplasie réactive par prolifération papillomateuse de l'épiderme, une vaginite nécrotique purulente avec granulocytes neutrophiles et des débris cellulaires dans la lumière vaginale ainsi que des changements inflammatoires purulents réactifs dans les organes du tractus urogénital.

L'administration intravaginale de 0,15 ml d'onguent ou de crème VEREGEN^{MD} à 15 % une fois par jour pendant 28 jours chez les rats a révélé des données histopathologiques compatibles avec l'irritation locale du vagin (inflammation modérée à aiguë avec lésions ulcéreuses et élargissement des ganglions lymphatiques ilio-lombaires). La récupération était presque complète après la période sans dose de 14 jours.

Études de sensibilisation :

L'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % et l'ingrédient médicinal à base de sinécatechines ont fait l'objet d'études de sensibilisation cutanée chez deux modèles animaux indépendants, à savoir le test de maximisation chez le cobaye et l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques de souris.

Carcinogénicité :

Au cours d'une étude de carcinogénicité orale (gavage), des sinécatechines ont été administrées quotidiennement pendant 26 semaines à des souris transgéniques p53 à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (32 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain). Le traitement au moyen de sinécatechines n'est pas associé à l'augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques ou non néoplasiques dans les organes et les tissus examinés. VEREGEN^{MD} n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude de carcinogénicité cutanée.

Mutagénicité :

Les sinécatechines ont donné des résultats négatifs pour le test d'Ames, le test in vivo du micronoyau chez le rat, le test UDS et le test de mutation génétique des souris transgéniques, mais positifs pour le test de mutation directe sur cellules de lymphome de souris.

Reproduction et tératologie :

Des études portant sur le développement embryofœtal, et utilisant respectivement les voies d'administration intravaginale et systémique, ont été menées chez les rats et les lapins. L'administration orale de sinécatechines au cours de la période d'organogenèse (jours 6 à 15 de gestation chez les rats, ou 6 à 18 chez les lapins) n'a pas entraîné d'effets liés au traitement sur le développement embryofœtal ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (130 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain pour les rats; 259 fois pour les lapins).

En présence de toxicité à la gestation (caractérisée par une irritation locale marquée aux sites d'administration, ainsi que par une diminution du poids et de la consommation de nourriture) chez les lapins femelles enceintes, des doses sous-cutanées de 12 et 36 mg/kg/jour de sinécatéchines pendant la période d'organogenèse (jours 6 à 19 de gestation) ont entraîné des effets correspondants sur le développement du fœtus, notamment la réduction de son poids et un retard d'ossification squelettique. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le développement embryofœtal à une dose de 4 mg/kg/jour (1,0 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain).

L'administration vaginale quotidienne d'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % chez les rats à partir du jour 4 avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement, et jusqu'au jour 17 de la gestation, n'a pas occasionné d'effets indésirables sur les performances d'accouplement et la fertilité à des doses allant jusqu'à 0,15 ml/rat/jour. De plus, aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le développement embryofœtal à des doses allant jusqu'à 0,15 ml/rat/jour (10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain).

Une étude sur le développement prénatal et postnatal a été menée chez les rats au moyen d'une administration vaginale d'onguent VEREGEN^{MD} à 15 % à des doses de 0,05, 0,10 et 0,15 ml/rat/jour à partir du jour 6 de gestation jusqu'à la parturition et l'allaitement. Les doses élevées et intermédiaires de 0,15 (10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) et de 0,10 ml/rat/jour ont entraîné une augmentation de la mortalité des mères F0, associée à des indices de complications pour la parturition. La dose élevée de 0,15 ml/rat/jour a également provoqué une augmentation des cas de mortinaissances. Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé sur le développement prénatal et postnatal, la croissance, la reproduction et la fertilité, peu importe la dose testée. Une DSENO a été établie à 0,05 ml/rat/jour, soit 3 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain.

RÉFÉRENCES

1. Disposition pathways and pharmacokinetics of herbal medicines in humans. *Curr Med Chem.* 2010;17(33):4072-113.
2. Hoy SM. Polyphenon E 10% ointment: in immunocompetent adults with external genital and perianal warts. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Aug 1;13(4):275-81.
3. Mazzanti et al., Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:331-341
4. Sarma et al., Safety of Green Tea Extracts. A Systematic Review by the US 5.4.5, Pharmacopeia. *Drug Safety* 2008; 31 (6): 469-484
5. Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, Tawfik H, Elsasser U, Weyrauch P, Mescheder A. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):176-84. Epub 2009 Jul 27.
6. Tying SK. Sin catechins: Effects on HPV-Induced Enzymes Involved in Inflammatory Mediator Generation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012 Jan;5(1):19-26
7. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Mar;25(3):345-53.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr VEREGEN^{MD} (Onguent de sinécatechines à 10 % 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 VEREGEN^{MD} 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 VEREGEN^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'onguent VEREGEN^{MD} est un médicament pour utilisation sur la peau seulement (topique) pour le traitement des verrues à l'extérieur des organes génitaux, ainsi qu'autour et à l'extérieur de l'anus.

Un traitement approprié peut éliminer les verrues visibles, soulager l'inconfort et aider à prévenir la propagation des verrues génitales externes à autrui.

Les effets de ce médicament :

Le mode d'action de l'onguent VEREGEN^{MD} pour traiter les verrues génitales externes n'a pas encore été déterminé de façon précise; toutefois, il peut inhiber la production de facteurs de croissance qui stimulent la croissance des verrues.

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

N'utilisez pas l'onguent VEREGEN^{MD} si vous êtes allergique aux sinécatechines ou l'un des autres ingrédients (voir Les ingrédients non médicinaux importants).

L'ingrédient médicinal :

Onguent de sinécatechines à 10 % p/p (provenant d'extraits de feuilles de thé vert)

Les ingrédients non médicinaux importants :

Myristate d'isopropyle, gelée de pétrole blanche, cera alba (cire blanche), palmitostéarate de propylène glycol et alcool oléique.

Formes pharmaceutiques :

Onguent en tubes de 15 g et de 30 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser l'onguent VEREGEN^{MD} (sinécatechines) si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car les effets de l'onguent VEREGEN^{MD} sur les fœtus ne sont pas connus. Votre médecin pourra déterminer si les avantages surpassent les risques.

- vous allaitez, car on ne sait pas si l'onguent VEREGEN^{MD} peut passer dans le lait maternel et nuire à la santé de votre enfant.
- vous utilisez tout autre type de produit pour la peau ou présentez des plaies ouvertes dans la zone à traiter. L'onguent VEREGEN^{MD} ne doit pas être utilisé avant que votre peau ne soit guérie des autres traitements appliqués dans la même zone.
- vous êtes immunodéficient. Cela signifie que votre système immunitaire ne peut combattre les infections comme il se doit.

Que dois-je éviter pendant que j'utilise l'onguent VEREGEN^{MD} :

- N'appliquez pas l'onguent VEREGEN^{MD} sur des plaies ouvertes, sur de la peau éraflée ou enflammée, ou encore dans le vagin ou l'anus.
- Les verrues génitales constituent une infection transmissible sexuellement et vous risquez d'infecter votre partenaire. Si votre partenaire sexuel est infecté, il doit également être traité pour éviter toute nouvelle infection.
- Évitez les contacts sexuels (génitaux, anaux et oraux) lorsque de l'onguent VEREGEN^{MD} est appliqué sur votre peau génitale ou périanale. Si vous décidez d'avoir des contacts sexuels, vous devez d'abord laver l'onguent soigneusement avant tout contact sexuel protégé, car l'onguent risque d'affaiblir les condoms et les diaphragmes. Discutez avec votre médecin des pratiques sexuelles sécuritaires.
- Si vous avez de l'onguent sur les doigts, évitez tout contact avec les yeux, les narines et la bouche. En cas de contact accidentel, essayez l'onguent et rincez avec de l'eau pour les yeux ou de l'eau savonneuse pour les autres zones sensibles.
- Les femmes qui utilisent des tampons : insérez le tampon avant d'appliquer l'onguent. Si vous devez changer de tampon alors que vous avez de l'onguent sur la peau, évitez d'insérer de l'onguent dans le vagin.
- Les patients non circoncis qui traitent des verrues sous le prépuce doivent rétracter ce dernier et nettoyer la zone quotidiennement.
- Évitez d'exposer les parties génitales traitées avec l'onguent VEREGEN^{MD} au soleil, aux lampes solaires ou aux lits de bronzage.
- Ne recouvrez pas la zone traitée avec des pansements ou des bandages. Nous conseillons de porter des sous-vêtements amples après avoir appliqué l'onguent VEREGEN^{MD}.
- L'onguent VEREGEN^{MD} peut tacher les vêtements et les draps pâles. Lorsque vous utilisez l'onguent VEREGEN^{MD}, nous vous conseillons de porter des sous-vêtements de couleur foncée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou pharmacien des médicaments que vous prenez ou avez pris, notamment les médicaments d'ordonnance ou non, les vitamines et les suppléments à base de plantes. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour l'onguent VEREGEN^{MD}. On ignore actuellement si l'onguent VEREGEN^{MD} et les autres médicaments interagissent ensemble.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Utilisez l'onguent VEREGEN^{MD} uniquement sur les régions atteintes en respectant à la lettre les directives du médecin. Lavez vos mains avant et après l'application de l'onguent VEREGEN^{MD}. Appliquez une petite quantité d'onguent (filet d'un maximum de 0,5 cm, soit environ 250 mg) sur toutes les verrues en tapotant légèrement à l'aide de vos doigts pour assurer une couverture complète et laisser une mince couche d'onguent sur les verrues, tel que prescrit par votre médecin.

Appliquez l'onguent VEREGEN^{MD} trois fois par jour.

Ne lavez pas l'onguent de la zone traitée avant l'application suivante. Lorsque vous lavez la zone traitée ou prenez un bain, appliquez de nouveau de l'onguent par la suite.

L'onguent VEREGEN^{MD} n'est pas conçu pour le traitement des verrues à l'intérieur du vagin, du col de l'utérus ou de l'anus. Pour évaluer ces zones, il se peut que votre médecin vous recommande un examen ou des tests de dépistage (tels que le test Pap).

Il est possible que de nouvelles verrues se développent au cours du traitement à l'onguent VEREGEN^{MD} et ces dernières doivent également être traitées.

Le traitement à l'onguent VEREGEN^{MD} doit être poursuivi jusqu'à la disparition complète de toutes les verrues, mais pas plus de 16 semaines. Si vos verrues ne disparaissent pas ou reviennent après le traitement, communiquez avec votre médecin.

Les verrues génitales externes peuvent réapparaître et il est également possible d'être réinfecté. Si vous décidez d'être actif sexuellement, limitez le nombre de vos partenaires et adoptez toujours des pratiques sexuelles sécuritaires. Votre médecin peut vous renseigner sur les pratiques sexuelles sécuritaires.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer l'onguent VEREGEN^{MD}, suivez votre horaire habituel et sautez la ou les doses manquées. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus courants de l'onguent VEREGEN^{MD} sont des réactions cutanées locales et au site d'application, y compris :

- rougeurs
- enflure
- plaies ou cloques
- brûlures
- démangeaisons
- douleur

Ces réactions devraient diminuer au fil du temps. Cependant, si elles deviennent inconfortables, communiquez avec votre médecin.

Au cours du traitement, plusieurs patients connaîtront des démangeaisons, des rougeurs ou des enflures au site d'application ou autour de celui-ci. Certains de ces effets indésirables peuvent constituer un signe d'une réaction allergique.

Si vous développez des plaies ouvertes ou d'autres réactions graves aux endroits où vous avez appliqué l'onguent VEREGEN^{MD}, cessez le traitement et communiquez avec votre médecin sans tarder.

Il se peut que vous développiez d'autres effets indésirables de l'onguent VEREGEN^{MD} qui ne sont pas mentionnés aux présentes. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez entre 5°C et 25°C. Ne conservez pas l'onguent VEREGEN^{MD} à une température supérieure à 25 °C (77 °F).
- Utilisez dans les 6 semaines suivant l'ouverture du tube.
- Assurez-vous que le bouchon du tube est fermé hermétiquement.
- Éliminez de façon sécuritaire les tubes périmés ou vides d'onguent VEREGEN^{MD}.

Gardez l'onguent VEREGEN^{MD} et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion 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

N'oubliez pas : Ce médicament est uniquement pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il pourrait lui être nocif, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres. Le présent feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou que certains détails vous inquiètent, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous voudrez peut-être relire ce feuillet à nouveau. Ne le jetez pas avant d'avoir terminé de prendre votre médicament.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.paladinlabs.com> ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Paladin Inc., au : 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été préparé par Laboratoires Paladin Inc.

VEREGEN^{MD} est une marque déposée de Medigene AG.

Dernière révision : 22 mars 2016