

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr JUBLIA<sup>MC</sup>**

Solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p

Antifongique topique

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

Date de préparation :  
07 juillet, 2017

N° de contrôle de la présentation : 204442

## Table des matières

<b>PART I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	7
SURDOSAGE .....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	10
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	10
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>11</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	11
ESSAIS CLINIQUES .....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	16
MICROBIOLOGIE .....	18
TOXICOLOGIE .....	20
RÉFÉRENCES .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>23</b>

## Pr JUBLIA<sup>MC</sup>

Solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Topique	Solution topique à 10 % p/p	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p), un antifongique triazolé, est indiqué pour le traitement topique de l'onychomycose légère à modérée (tinea unguium) des orteils sans atteinte de la lunule, due à *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*, chez des patients adultes immunocompétents.

##### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Sur la totalité des sujets ayant participé aux études cliniques sur JUBLIA, 8,3 % avaient 65 ans et plus, et aucun ne dépassait 75 ans. On n'a pas observé de différences globales d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les individus plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus âgés.

##### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de JUBLIA chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'éfinaconazole, à l'un des excipients de JUBLIA ou à un composant du récipient (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

L'innocuité et l'efficacité de JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p) n'ont pas été étudiées chez des patients ayant des antécédents et/ou des signes cliniques d'immunosuppression, d'infection par le VIH, de diabète non contrôlé, chez les femmes enceintes et qui allaitent, pour d'autres infections des ongles d'orteil (sauf par *Candida*), pour des infections des ongles d'orteils s'étendant jusqu'à la matrice, chez des patients n'ayant qu'une maladie latérale de l'ongle, une dermatomycose grave (pied d'athlète ou tinea pedis).

On n'a pas évalué l'usage concomitant d'autres traitements antifongiques avec JUBLIA.

L'innocuité et l'efficacité de JUBLIA en usage quotidien pendant une période supérieure à 48 semaines n'ont pas été établies.

### **Usage en dehors de la région des ongles**

JUBLIA (éfinaconazole) n'est pas prévu pour un usage ophtalmique, oral ou intravaginal. Il n'est destiné qu'à une utilisation topique sur les ongles et sur la peau immédiatement adjacente.

### **Inflammabilité**

JUBLIA est inflammable; conserver le médicament à l'écart de la chaleur ou des flammes.

### **Irritation à l'endroit du traitement**

Si une réaction suggérant de la sensibilité ou une irritation sévère survient lors de l'usage de JUBLIA, il convient d'interrompre le traitement et d'instaurer une thérapie appropriée en suivant les recommandations d'un professionnel de la santé.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'usage de JUBLIA chez les femmes enceintes. JUBLIA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur tout risque potentiel pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction et le développement, et PHARMACOCINÉTIQUE).

**Femmes qui allaitent :**

On ne sait pas si l'éfinaconazole est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Après plusieurs administrations sous-cutanées, on a détecté de l'éfinaconazole dans le lait de rates qui allaitaient. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, JUBLIA ne doit pas être utilisé pour traiter des femmes qui allaitent à moins que le bienfait escompté ne l'emporte sur tout risque potentiel pour le nourrisson.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de JUBLIA chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Sur la totalité des sujets ayant participé aux études cliniques sur JUBLIA, 8,3 % avaient 65 ans et plus, et aucun ne dépassait 75 ans. On n'a pas observé de différences globales d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les individus plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus âgés.

**EFFETS INDÉSIRABLES****Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p) en application topique une fois par jour chez 1 189 patients, dans deux études cliniques de phase 3 identiques, contrôlées contre placebo (excipient), lors desquelles 1 124 (94,5 %) patients ont été exposés pendant 24 semaines et 757 (63,7 %) patients ont été exposés pendant 48 semaines.

Le nombre total de patients ayant signalé un effet indésirable apparu en cours de traitement (sur la base des effets indésirables que le chercheur a jugés comme pouvant être liés au médicament à l'étude) était de 6,1 % dans le groupe traité par JUBLIA et de 3,5 % dans le groupe traité par l'excipient.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés apparus en cours de traitement chez les patients traités par JUBLIA étaient une dermatite à l'endroit d'application (2,0 %) et des vésicules à l'endroit d'application (1,4 %).

La majorité des effets indésirables dans le groupe traité par JUBLIA étaient de gravité légère à modérée selon l'évaluation du chercheur. Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables était de 2,7 % (32/1 189) dans le groupe traité par JUBLIA comparé à 0,2 % (1/401) dans le groupe traité par l'excipient. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'interruption du traitement était une dermatite à l'endroit d'application, chez 1,1 % (13/1 189) des patients.

## **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, le taux des effets indésirables qui sont observés peut ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doit pas être comparé aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le tableau 1 présente les effets indésirables apparus en cours de traitement, jugés par le chercheur comme étant certainement, probablement ou possiblement liés au médicament, et signalés chez  $\geq 1$  % des patients traités par JUBLIA, comparé à ceux signalés chez les patients traités par l'excipient.

**Tableau 1 - Effets indésirables associés au médicament apparus en cours de traitement, signalés chez  $\geq 1$  % des patients traités par JUBLIA pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines**

<b>Effet indésirable Système organique/Terme préféré</b>	<b>JUBLIA N = 1 189 n (%)</b>	<b>Excipient N = 401 n (%)</b>
<b>Troubles généraux et réactions à l'endroit d'application</b>		
Dermatite à l'endroit d'application	24 (2,0 %)	1 (0.2%)
Vésicules à l'endroit d'application	17 (1,4 %)	0 (0.0%)

## **Effets indésirables au médicament moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques ( $> 0,1$ % à $< 1$ %)**

**Troubles cardiaques :** Extrasystole ventriculaire (0,1 %)

**Troubles oculaires :** Blépharite (0,1 %), démangeaisons oculaires (0,1 %) et vision brouillée (0,1 %).

**Troubles généraux et réactions à l'endroit d'application :** Réactions à l'endroit d'application : décoloration (0,3 %), eczéma (0,2 %), érythème (0,8 %), desquamation (0,6 %), irritation (0,3 %), douleur (0,4 %), paresthésie (0,3 %), prurit (0,4 %) et enflure (0,5 %).

**Infections et infestations :** Rhinopharyngite (0,2 %)

**Troubles du système nerveux :** Céphalées (0,2 %).

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Perte totale des ongles (0,3 %)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

L'administration topique de JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p) entraîne une exposition systémique très faible, par conséquent les interactions potentielles entre JUBLIA et les autres médicaments n'ont pas été évaluées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été déterminées.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été déterminées.

### **Interactions médicament-analyses de laboratoire**

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été déterminées.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Aucun débridement n'est nécessaire lorsqu'on traite l'onychomycose avec JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p). Il n'est pas nécessaire d'enlever ce qui reste des applications précédentes de JUBLIA, car il n'y a pas d'accumulation du fait des applications quotidiennes. Les patients devraient se couper l'ongle ou les ongles toutes les quatre semaines, et les rognures doivent être jetées. Les ongles non affectés doivent être coupés avant les ongles atteints.

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

L'application topique de JUBLIA (éfinaconazole) doit être effectuée une fois par jour (de préférence au moment du coucher). Une goutte de JUBLIA doit être appliquée sur l'ongle ou les ongles affecté(s). Une deuxième goutte doit être appliquée sur l'ongle du ou des gros orteils affectés.

On peut constater une guérison complète plusieurs mois après être parvenu à une guérison mycologique. Cela dépend du temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

### **Dose omise**

Les médecins doivent user de jugement clinique en fonction de la gravité de l'infection.

### **Administration**

L'application topique de JUBLIA (éfinaconazole) doit s'effectuer une fois par jour (de préférence au moment du coucher) sur les ongles affectés, en utilisant l'applicateur fourni avec brosse à écoulement incorporée. JUBLIA doit couvrir complètement l'ongle, les sillons latéraux de l'ongle, le lit de l'ongle, l'hyponychium et la surface sous-jacente au plateau de l'ongle.

JUBLIA doit être appliqué à des ongles propres et secs. Après l'application, il faut laisser à JUBLIA le temps de sécher complètement avant de mettre les parties traitées en contact avec des draps, des bas ou d'autres vêtements (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

### **SURDOSAGE**

La pénétration de JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p) par la voie topique conduit à de faibles concentrations systémiques. On ne dispose pas de données sur la biodisponibilité orale chez l'humain, cependant la biodisponibilité orale chez les rats (0,4 %) est très faible.

Aucun rapport de surdosage n'a été relevé lors des essais cliniques, que ce soit par usage topique ou par ingestion, cependant il est improbable qu'un surdosage se produise avec l'application topique à cause des faibles niveaux de concentration systémique. On ne connaît pas d'antidote spécifique.

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

L'éfinaconazole est un antifongique triazolé. L'éfinaconazole inhibe la lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase qui participe à la biosynthèse de l'ergostérol. L'accumulation de 14 $\alpha$ -méthyl stérols et la perte subséquente d'ergostérol dans la paroi des cellules de champignon pourrait expliquer l'activité fongistatique et fongicide de l'éfinaconazole. On observe *in vitro* une adsorption substantielle de l'éfinaconazole sur la kératine, mais il ne s'y lie que faiblement. La faible affinité de l'éfinaconazole pour la kératine devrait entraîner une disponibilité accrue de la molécule libre à l'endroit de l'infection sur l'ongle.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

L'administration de JUBLIA par la voie topique conduit à de faibles concentrations systémiques d'éfinaconazole. L'absorption systémique de l'éfinaconazole chez 18 patients atteints d'onychomycose grave a été déterminée suite à l'application de JUBLIA une fois par jour pendant 28 jours aux 10 ongles d'orteil et à la peau adjacente des patients. La concentration d'éfinaconazole dans le plasma a été déterminée à de multiples points temporels sur des périodes de 24 heures les jours 1, 14 et 28. La moyenne de la concentration maximale plasmatique d'éfinaconazole,  $C_{max}$  au jour 28 était de 0,67 ng/ml. Le profil temporel de la concentration plasmatique moyenne était généralement plat au cours du traitement. Chez les patients atteints d'onychomycose, la plage de concentration plasmatique en régime stationnaire était de 0,1 à 1,5 ng/ml pour l'éfinaconazole et de 0,2 à 7,5 ng/ml pour son métabolite H3. Dans une étude distincte menée sur des volontaires en bonne santé, la demi-vie plasmatique de JUBLIA au jour 10 suite à des applications répétées du traitement aux 10 ongles d'orteil était de 29,9 heures.

#### **Diffusion :**

La liaison *in vitro* de l'éfinaconazole aux protéines plasmatiques humaines est élevée, de 95,8 % à 96,5 %. Compte tenu des faibles concentrations systémiques, on ne s'attend pas à ce que la liaison de l'éfinaconazole aux protéines plasmatiques soit pertinente du point de vue clinique. La liaison aux protéines plasmatiques ne dépendait pas de la concentration dans un intervalle de concentrations de 50 à 2 500 ng/ml. L'éfinaconazole *in vitro* se lie à la sérumalbumine humaine (95,2 %), à l'alpha-1-glycoprotéine acide (85,5 %) et à la  $\gamma$ -globuline (4,4 %). La concentration de l'albumine étant élevée dans le plasma par rapport à celle des autres protéines, on s'attend à ce que l'éfinaconazole soit essentiellement lié à la sérumalbumine humaine *in vivo*.

L'éfinaconazole pénètre à travers les ongles *in vitro* après l'administration de JUBLIA, suggérant une pénétration du médicament à l'endroit de la mycose dans l'ongle et le lit de l'ongle, cependant la pertinence clinique de cette pénétration n'est pas connue. On a évalué la pénétration de JUBLIA dans une étude menée *in vitro*, suite à l'application quotidienne d'éfinaconazole radiomarké (10 %) à des ongles humains pendant 28 jours à 55,1  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ . Après

28 jours, la radioactivité cumulative dans le liquide récepteur et dans le plateau de l'ongle, en pourcentage de la radioactivité totale administrée, était de 0,03 % et de 0,16 % (3,11 mg eq/g), respectivement.

La vitesse de pénétration était relativement constante entre les jours 18 et 28, en moyenne de 1,40 µg eq/cm<sup>2</sup>/jour, suggérant qu'un régime stationnaire est atteint.

#### **Métabolisme et élimination :**

JUBLIA (éfinaconazole) est largement métabolisé par des processus d'oxydation et de réduction, avec la possibilité de glucurono-conjugaison additionnelle des métabolites.

L'analyse du plasma humain a confirmé que H3 est le seul métabolite majeur de l'éfinaconazole.

On considère que JUBLIA n'est ni un inhibiteur ni un inducteur de la famille enzymatique CYP450.

Dans des études *in-vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains, l'éfinaconazole a inhibé les activités des enzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 à des concentrations plus élevées que les niveaux systémiques d'exposition clinique. En plus, des études *in vitro* réalisées dans des hépatocytes primaires humains ont montré que l'éfinaconazole n'a pas induit les activités de CYP1A2 ou CYP3A4. Par conséquent, il est improbable que l'éfinaconazole affecte la pharmacocinétique des principaux enzymes de la famille CYP450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Les métabolites de l'éfinaconazole sont éliminés dans l'urine, la bile et les selles.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante régulée (15-30 °C). Garder le flacon hermétiquement fermé et conserver en position verticale.

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. La solution est inflammable; conserver le médicament à l'écart de la chaleur ou des flammes.

#### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

JUBLIA contient de l'éfinaconazole à 10 % p/p dans une solution claire, à faible tension de surface pour application topique.

La solution de JUBLIA (éfinaconazole) à 10 % p/p est offerte dans un flacon blanc compressible muni d'un applicateur avec une brosse à écoulement incorporée. Chaque flacon contient environ 8 ml de solution.

JUBLIA contient les ingrédients inactifs suivants : alcool, butylhydroxytoluène, lactate d'alkyle en C12 à 15, acide citrique, cyclométhicone, adipate diisopropylique, EDTA disodique et eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

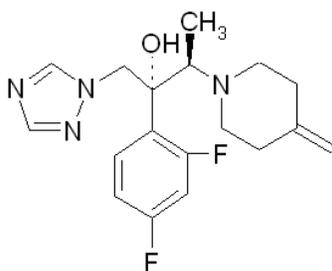
Nom propre : éfinaconazole

Nom chimique : (2R,3R)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(4-méthylènepipéridin-1-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Formule moléculaire :  $C_{18}H_{22}F_2N_4O$

Masse moléculaire : 348,39

Formule semi-développée :



Propriétés physicochimiques : - cristaux ou poudre cristalline blanc à jaune pâle  
- point de fusion : 86 à 89 °C  
- le pH d'une solution saturée est compris entre 5,5 et 7,5  
- pratiquement insoluble ou insoluble dans l'eau

## ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de JUBLIA (solution topique d'éfinaconazole à 10 % p/p) utilisé une fois par jour pour le traitement de l'onychomycose des ongles d'orteil ont été évaluées dans deux essais cliniques identiques de phase III qui comprenaient des patients présentant une atteinte clinique de 20 % à 50 % de la région du gros orteil cible, sans dermatophytome ni atteinte de la lunule (matrice). Les tests de culture de dermatophyte et d'examen à l'hydroxyde de potassium (KOH) étaient positifs pour l'ongle d'orteil cible chez ces patients. Les patients n'ont pas été exclus pour cause d'infection concomitante par *Candida*.

Le tableau 2 présente le plan et les données démographiques de ces deux essais cliniques pivots de phase III.

### Plan et données démographiques des études

**Tableau 2 - Résumé du plan d'étude et des données démographiques des patients pour les essais cliniques pivots de phase III sur l'onychomycose**

n° d'étude	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de patients N	Âge moyen en années (intervalle)	Sexe % M/F
Étude DPSI-IDP-108-P3-01	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée (3:1), à double insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une solution topique d'IDP-108 par rapport à l'excipient chez des sujets présentant une onychomycose légère à modérée des ongles d'orteil	JUBLIA	618	52,3 (20-71)	74/25
		Excipient	202	52,0 (18-70)	74/25
Étude DPSI-IDP-108-P3-02	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée (3:1), à double insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une solution topique d'IDP-108 par rapport à l'excipient chez des sujets présentant une onychomycose légère à modérée des ongles d'orteil	JUBLIA	580	50,6 (18-71)	80/20
		Excipient	201	50,7 (18-70)	81/18

Le tableau 3 ci-dessous présente les résultats primaires d'efficacité obtenus par l'étude DPSI-IDP-108-P3-01 et l'étude DPSI-IDP-108-P3-02.

**Tableau 3 : Résultats primaires d'efficacité (guérison complète) à la semaine 52 dans la population en IDT<sup>1</sup>**

n° d'étude	Critère primaire d'efficacité	JUBLIA % (n/N)	Excipient % (n/N)	valeur de p <sup>3</sup>
<b>DPSI-IDP-108-P3-01</b>	Guérison complète <sup>2</sup> à la semaine 52	18,8 % (116/618)	3,5 % (7/202)	< 0,001
<b>DPSI-IDP-108-P3-02</b>	Guérison complète à la semaine 52	15,2 % (88/580)	5,5 % (11/201)	< 0,001

<sup>1</sup>IDT = intention de traiter

<sup>2</sup>La guérison complète à la semaine 52 (4 semaines après avoir terminé le traitement) était définie comme 0 % d'atteinte clinique de l'ongle d'orteil cible (l'ongle d'orteil est totalement clair) en plus d'une guérison mycologique, définie comme des tests négatifs pour la culture fongique et l'examen à l'hydroxyde de potassium (KOH) de l'échantillon de l'ongle d'orteil cible.

<sup>3</sup>valeur de p d'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par centre d'analyse

#### **Étude DPSI-IDP-108-P3-01**

On a observé que le pourcentage de sujets parvenant à une guérison complète était supérieur dès la semaine 24 dans le groupe actif par rapport au groupe placebo traité par l'excipient, et que le pourcentage de sujets guéris dans le groupe actif continuait d'augmenter au cours du temps jusqu'à la visite de suivi de la quatrième semaine post-traitement (semaine 52).

#### **Étude DPSI-IDP-108-P3-02**

On a observé que le pourcentage de sujets parvenant à une guérison complète était supérieur dès la semaine 36 dans le groupe actif par rapport au groupe placebo traité par l'excipient, et que le pourcentage de sujets guéris dans le groupe actif continuait d'augmenter au cours du temps jusqu'à la visite de suivi de la quatrième semaine post-traitement (semaine 52).

Le tableau 4 ci-dessous présente les résultats secondaires d'efficacité obtenus par l'étude DPSI-IDP-108-P3-01 et l'étude DPSI-IDP-108-P3-02.

**Tableau 4 : Résultats secondaires d'efficacité à la semaine 52 dans population en IDT<sup>1</sup>**

<b>n° d'étude</b>	<b>Résultats secondaires d'efficacité</b>	<b>JUBLIA % (n/N)</b>	<b>Excipient % (n/N)</b>	<b>valeur de p</b>
<b>DPSI-IDP-108-P3-01</b>	Efficacité clinique <sup>2</sup> à la semaine 52	46 % (281/618)	18 % (36/202)	< 0,001
	Taux de guérison mycologique <sup>3</sup> à la semaine 52	55,3 % (342/618)	16,8 % (34/202)	< 0,001
	Croissance du nouvel ongle non affecté <sup>4</sup> à la semaine 52, moyenne selon la MMC <sup>5</sup> (mm)	5.0	1.5	< 0,001
<b>DPSI-IDP-108-P3-02</b>	Efficacité clinique à la semaine 52	31 % (180/580)	11,9 % (24/201)	< 0,001
	Taux de guérison mycologique à la semaine 52	53,4 % (310/580)	16,9 % (34/201)	< 0,001
	Croissance du nouvel ongle non affecté à la semaine 52, moyenne selon la MMC (mm)	3.8	0.9	< 0,001

<sup>1</sup>IDT = intention de traiter

<sup>2</sup>L'efficacité clinique est définie comme une région affectée de l'ongle d'orteil cible de moins de 10 %.

<sup>3</sup>La guérison mycologique est définie comme des tests négatifs pour la culture fongique et l'examen à l'hydroxyde de potassium (KOH) de l'échantillon de l'ongle d'orteil cible.

<sup>4</sup>La croissance du nouvel ongle non affecté est définie comme le changement par rapport à la référence dans la mesure de la partie saine [non affectée] de l'ongle d'orteil cible.

<sup>5</sup>Moyenne selon la MMC : Moyenne calculée par la méthode des moindres carrés

**Tableau 5 : Taux de guérison mycologique<sup>1</sup> à des intervalles de période de traitement dans la population en IDT<sup>2</sup>**

Période de traitement (semaine)	Étude DPSI-108-P3-01		Étude DPSI-108-P3-02	
	JUBLIA N = 618 n (%)	Excipient N = 202 n (%)	JUBLIA N = 580 n (%)	Excipient N = 201 n (%)
12	149 (24)	29 (14)	128 (22)	25 (12)
24	298 (48)	50 (25)	264 (46)	39 (19)
36	339 (55)	41 (20)	301 (52)	38 (19)
48	347 (56)	52 (26)	316 (55)	40 (20)
52	342 (55)	34 (17)	310 (53)	34 (17)

<sup>1</sup>La guérison mycologique est définie comme des tests négatifs pour la culture fongique et l'examen à l'hydroxyde de potassium (KOH) de l'échantillon de l'ongle d'orteil cible.

<sup>2</sup>IDT = intention de traiter

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Pharmacodynamique

Dans un test de maximisation réalisé chez le cobaye, l'éfinaconazole s'est révélé être un sensibilisant cutané léger. Dans un test épicutané recouvert de Buehler réalisé chez le cobaye, un traitement avec une formulation prototype d'éfinaconazole et son excipient s'est révélé positif pour le test de sensibilisation cutanée. Cependant, il n'y a pas eu de preuve concluante de sensibilisation cutanée à JUBLIA dans un essai épicutané fermé par applications répétées chez les humains.

#### Pharmacologie de l'innocuité

Le profil pharmacologique d'innocuité de l'éfinaconazole a été caractérisé après une exposition aiguë dans des préparations cardiovasculaires, respiratoires, gastrointestinales, rénales et du SNC ou chez des animaux. L'éfinaconazole n'avait pas d'effets sur les principaux systèmes physiologiques, ou ses effets n'ont été observés qu'à des doses élevées.

L'éfinaconazole et son principal métabolite plasmatique chez l'humain, H3, ont un potentiel négligeable ou nul d'allonger l'intervalle Q-T sur la base du test *in vitro* d'inhibition d'hERG. Ce modèle d'inhibition d'hERG utilisait une évaluation électrophysiologique du courant potassique  $I_{Kr}$  dans des cellules humaines transfectées par l'ADNc du gène humain hERG. Le métabolite H3 était inactif sur le courant médié par hERG à des concentrations de 100  $\mu$ M (22 500 ng/ml) ou inférieures, tandis que l'éfinaconazole a produit une légère inhibition de 17 % à la concentration maximale soluble de 10  $\mu$ M (3 480 ng/ml).

L'éfinaconazole a un potentiel limité de causer des effets indésirables ou des effets pharmacologiques non désirés, parce que seules des doses élevées administrées par voie parentérale ont produit des effets liés à ce médicament. En outre, l'exposition systémique à l'éfinaconazole et à son métabolite H3 dans les études d'administration par voie parentérale chez l'animal et ex vivo est vraisemblablement très supérieure aux faibles niveaux plasmatiques de l'ordre de ng/ml résultant du traitement clinique des ongles en application topique.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique non clinique de l'éfinaconazole a été caractérisée chez des rats et des chiens et comprenait les voies d'administration dermique, orale, sous-cutanée et intraveineuse.

On observe une absorption systémique de l'éfinaconazole après application topique à la peau des animaux de laboratoire, mais le pourcentage absorbé de la dose appliquée est faible. Ce pourcentage variait entre 6 et 16 % du médicament appliqué chez toutes les espèces non cliniques et avec les différentes formulations examinées. La biodisponibilité de l'éfinaconazole était faible suite à l'administration orale, ce qui peut être dû au métabolisme hépatique de premier passage. L'éfinaconazole était bien absorbé suite à l'administration sous-cutanée et sa biodisponibilité était de 75 % par rapport à l'administration intraveineuse. Des études conduites avec administration sous-cutanée répétée chez des rats indiquent que l'état stationnaire est atteint en quatre jours.

Après l'injection sous-cutanée ou l'application dermique chez les rats, l'éfinaconazole se diffuse largement dans les tissus, avec une accumulation modérée dans le foie, les glandes surrénales, les tissus adipeux et les glandes de Harder. Il n'y a cependant de persistance dans aucun tissu, et la cinétique de l'élimination est similaire dans les tissus et le plasma. Chez les rates gravides, l'éfinaconazole ou ses métabolites se sont accumulés dans plusieurs tissus fœtaux, y compris le foie, le cœur, les reins et le tractus gastrointestinal. Les taux d'élimination étaient comparables à ceux des tissus maternels, sans rétention tissulaire apparente de long terme.

La cinétique de diffusion de l'éfinaconazole chez le cochon d'Inde indique que la concentration de radioactivité atteint son plus haut niveau près de la surface de la peau et diminue graduellement avec la profondeur. Le taux d'élimination de la radioactivité de la peau était lent. L'éfinaconazole a été détecté à une profondeur de 300 µm sous la surface de la peau, y compris dans la couche cornée de l'épiderme. L'éfinaconazole présente un taux de liaison aux protéines plasmatiques très élevé (> 97 %) dans toutes les espèces y compris chez l'humain, et cette liaison n'est pas covalente ni dépendante de la concentration. *In vivo*, le taux de liaison aux protéines est inférieur aux valeurs déterminées *in vitro*, ce qui suggère que les métabolites du plasma sont moins liés. L'albumine est la principale protéine plasmatique liant l'éfinaconazole. On ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses du fait de la liaison aux protéines plasmatiques, compte tenu du très faible niveau plasmatique observé dans l'étude PK d'utilisation maximale clinique pour des ongles d'orteil malades.

L'éfinaconazole est largement métabolisé. La molécule subit un métabolisme oxydatif, elle est clivée et conjuguée à l'acide glucuronique. Les études ont identifié cinq métabolites (H1, H2, H3, H4 et H5) de l'éfinaconazole. Chez les rats et les pourceaux miniatures, H3 était le principal métabolite plasmatique, et ses niveaux égalaient ou dépassaient habituellement ceux de la molécule mère. Les profils de métabolites *in vitro* et *in vivo* étaient similaires chez des espèces non cliniques et chez l'humain, sans qu'il paraisse y avoir de métabolite(s) humain(s) spécifique(s).

Les métabolites de l'éfinaconazole, mais pas la molécule mère, étaient éliminés dans la bile et l'urine des rats et des chiens, ce qui suggère que l'éfinaconazole est complètement métabolisé avant son élimination. La majeure partie de la radioactivité absorbée a été éliminée dans l'urine et les selles au cours des 72 premières heures suivant une administration dermique et sous-cutanée. L'élimination était à peu près la même entre la bile et l'urine. L'éfinaconazole ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait de rates en lactation. La concentration de radioactivité était plus élevée dans le lait que dans le plasma pendant 24 heures suivant l'administration d'éfinaconazole marqué au <sup>14</sup>C chez des rates en lactation. Cependant, la demi-vie d'élimination de la radioactivité dans le lait était plus courte de moitié environ que celle de la radioactivité plasmatique, ce qui suggère que l'éfinaconazole ou ses métabolites ne se conservent pas dans le lait.

L'éfinaconazole inhibe plusieurs isoformes de CYP450, les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, mais il est moins inhibiteur que d'autres agents thérapeutiques antifongiques, sur la base des tests réalisés *in vitro*. Pour la forme la plus sensible, CYP2C9, la constante  $K_i$  est au moins 10 fois plus élevée que le pic de concentration plasmatique d'éfinaconazole chez les sujets atteints d'onychomycose et par conséquent, on ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses. Dans certaines études toxicologiques, on a relevé des signes d'induction enzymatique possible, à savoir une augmentation de poids du foie, une hypertrophie centrolobulaire et une diminution des concentrations plasmatiques de médicament après des administrations répétées. L'éfinaconazole n'a cependant pas induit les activités enzymatiques CYP1A2 ou CYP3A4 dans des préparations d'hépatocytes humains et l'on n'anticipe pas d'interactions médicamenteuses dues à l'induction du complexe enzymatique CYP dans l'usage clinique.

## **Microbiologie**

### Activité *in vitro* et *in vivo*

On a montré que l'éfinaconazole était actif aussi bien *in vitro* que dans des études cliniques pour le traitement des infections des ongles d'orteil dues aux microorganismes suivants :

*Trichophyton mentagrophytes*

*Trichophyton rubrum*

L'éfinaconazole est actif *in vitro* contre les souches des microorganismes suivants; cependant, l'innocuité et l'efficacité de l'éfinaconazole dans le traitement des infections cliniques dues à ces microorganismes n'ont pas été établies dans des essais cliniques :

*Candida albicans*

*Trichophyton tonsurans*

*Trichophyton verrucosum*  
*Trichophyton schoenleinii*  
*Epidermophyton floccosum*  
*Scopulariopsis brevicaulis*  
*Acremonium spp.*  
*Fusarium spp.*  
*Candida parapsilosis*  
*Candida krusei*  
*Candida tropicalis*  
*Microsporum canis*

#### Activité dans des modèles animaux

Dans un modèle de cobaye d'onychomycose avec une infection par *T. rubrum*, JUBLIA a réduit le fardeau mycologique des ongles en réduisant le nombre de champignons et en prévenant la destruction de l'ongle.

#### Résistance

Le développement d'une résistance à l'éfinaconazole a été étudié *in vitro* avec *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* et *C. albicans*. Des passages successifs de cultures fongiques en présence de concentrations d'éfinaconazole sous-inhibitrices pour la croissance suggère un faible potentiel de développement de résistance. On ne connaît pas la signification clinique de ces résultats *in vitro*.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aigüe**

Des évaluations de toxicité aigüe de l'éfinaconazole ont été réalisées chez le rat par administration dermique et sous-cutanée (SC), chez la souris par administration intrapéritonéale et chez le chien par administration dermique. L'éfinaconazole était bien toléré dans les deux sexes des trois espèces, toutes les valeurs de DL<sub>50</sub> étant plus élevées que 0,5 à 2 g/kg.

### **Toxicité à long terme**

La toxicité à long terme de l'éfinaconazole a été évaluée chez le pourceau miniature et la souris par administration dermique, et chez le rat par administration sous-cutanée.

L'éfinaconazole était généralement bien toléré chez le rat, à des doses quotidiennes répétées allant jusqu'à 30 (mâles) et 40 mg/kg (femelles). Les doses élevées étaient les doses maximales tolérées, sur la base d'une fréquence accrue de réactions graves au point d'injection et d'un poids corporel inférieur de 17 % en moyenne chez les mâles traités par rapport aux témoins. On n'a pas déterminé d'organes cibles de toxicité à un niveau de dose quelconque. L'administration de l'excipient, le propylène glycol, à des doses de 2 ml/kg pendant 6 mois n'a pas été bien tolérée et a provoqué une mortalité dans tous les groupes; les effets associés à l'excipient comprenaient des signes cliniques dermiques graves et des formations pathologiques macroscopiques et microscopiques aux points d'injection. Le décès précoce de plusieurs rats traités par l'éfinaconazole a été attribué à une nécrose de la moelle épinière et à une maladie des voies urinaires; ces lésions ont aussi été observées chez les rats témoins et ont été attribuées à la diffusion des réactions au point d'injection (nécrose, formation d'abcès). La DSENO déterminée était de 10 mg/kg/jour chez les rats mâles et femelles qui avaient subi une exposition 70 fois supérieure ou plus à l'éfinaconazole et à son métabolite H3 aux niveaux d'exposition chez l'humain.

Dans les études de toxicité dermique, l'éfinaconazole était bien toléré chez les pourceaux miniatures à des doses allant jusqu'à 150 à 200 mg/kg/jour. Des réactions cutanées légères à modérées ont été remarquées au niveau macroscopique et microscopique dans tous les groupes de test recevant le médicament ou l'excipient; ces réactions consistaient en hyperkératose, acanthose et inflammation localisée. Ces effets cutanés ont été attribués à l'excipient et n'ont pas été considérés indésirables, compte tenu du caractère bénin des changements. Les changements cutanés microscopiques s'étaient résorbés à la fin de la période de récupération sans médicament. Aucun organe cible n'a été identifié au niveau de dose élevé, qui était la dose maximale atteignable compte tenu de la solubilité du produit testé et de son taux d'application. La DSENO, établie par la teneur de 30 %, a été déterminée comme étant > 150 mg/kg/jour, ce qui correspondait à un niveau d'exposition à l'éfinaconazole 208 fois supérieur aux niveaux d'exposition chez l'humain.

Dans une étude de toxicité dermique sur 13 semaines chez la souris, l'exposition systémique à l'éfinaconazole était bien plus élevée que chez le pourceau miniature. Dans cette étude, une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire panlobulaire minime à légère ont été observées avec l>IDP-108 à 30 %; l'application locale d>IDP-108 ou de l'excipient seul ont provoqué des incidences plus élevées d'hyperkératose, d'hyperplasie épidermique et

d'infiltrations de cellules mononucléaires dans la peau traitée. Les concentrations plus élevées du produit testé, à 10 % et 30 % d'IDP-108, étaient associées à un degré de gravité plus élevé de ces changements cutanés par comparaison aux témoins, et à une faible incidence de la formation d'érosion ou d'ulcères à l'endroit traité. La DSENO, établie par la teneur à 30 %, correspondait à un niveau d'exposition à l'éfinaconazole 700 fois plus élevé ou plus que les niveaux d'exposition chez l'humain.

### **Génotoxicité**

L'éfinaconazole ne s'est pas révélé mutagène dans un essai de mutation inverse bactérienne, ni clastogène dans les tests du micronoyau chez la souris et d'aberration chromosomique dans les cellules CHL.

### **Cancérogénicité**

Dans une étude dermique de cancérogénicité menée pendant 2 ans sur des souris, l'éfinaconazole n'a présenté aucun signe de cancérogénicité à des doses allant jusqu'à 140 mg/kg/jour (équivalentes à environ 16 et 248 fois la dose maximale dans l'usage clinique d'après la surface en mg/m<sup>2</sup> et l'ASC, respectivement).

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, l'administration sous-cutanée à des rats de doses d'éfinaconazole allant jusqu'à 25 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fertilité, ni chez les mâles ni chez les femelles. L'éfinaconazole a retardé le cycle œstral chez les femelles à 25 mg/kg/jour, mais n'a pas eu d'effet à 5 mg/kg/jour (équivalent à 58 fois la dose maximale dans l'usage clinique d'après l'ASC).

La toxicité de l'éfinaconazole pour le développement a été testée chez des rates et des lapines gravides, en administration sous-cutanée. À des doses toxiques pour la mère, l'éfinaconazole présentait une toxicité embryofœtale et néonatale mortelle chez les rats, sans toutefois être tératogène à  $\geq 89$  l'ASC correspondant à la dose maximale d'usage clinique. La dose maximale utilisée chez les patients atteints d'onychomycose correspond à environ 42 mg/jour d'éfinaconazole (soit environ 420 mg/jour de JUBLIA pour les 10 ongles d'orteil). À des doses inférieures aux doses toxiques pour la mère, l'éfinaconazole a produit des changements placentaires chez le rat (augmentation du poids et de la taille et vacuolisation des cellules déciduales), et la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 2 mg/kg/jour (équivalente à 10 fois l'ASC chez les patients atteints d'onychomycose). La DSENO pré- et postnatale chez le rat était 22 fois supérieure à l'ASC chez les patients atteints d'onychomycose. Chez le lapin, l'éfinaconazole présentait une toxicité maternelle sans affecter le développement embryofœtal à la dose élevée de 10 mg/kg/jour (équivalente à 154 fois l'ASC chez les patients atteints d'onychomycose).

## RÉFÉRENCES

- 1- Baker SJ, Hui X, Maibach HI. Progress on new therapeutics for fungal nail infections. *Ann Rep Med Chem.* 2005;40:323-35.
- 2- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(1):21-9.
- 3- De Cuyper C, Hindryckx PH. Long-term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1999;141 Suppl 56:15-20.
- 4- Drake LA, Patrick DL, Fleckman P, Andr J, Baran R, Haneke E, et coll. The impact of onychomycosis on quality of life: development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(2 Pt 1):189-96.
- 5- Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):415-29.
- 6- Elewski BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(1):19-26.
- 7- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et coll. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(4):641 8.
- 8- Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000a;43(2 Pt 1):244-8.
- 9- Kobayashi Y, Komatsu T, Sumi M, Numajiri S, Miyamoto M, Kobayashi D, et coll. *In vitro* permeation of several drugs through the human nail plate: relationship between physicochemical properties and nail permeability of drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(4):471-7.
- 10- Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm.* 2002;236(1-2):1-26.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrJUBLIA<sup>MC</sup>

Solution topique d'éfinaconazole 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 JUBLIA 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 JUBLIA. 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 :

JUBLIA est utilisé sur les ongles d'orteil (en application topique) pour traiter une infection fongique (onychomycose) causée par certains champignons (*de l'espèce Trichophyton*). On ne connaît pas l'innocuité et l'efficacité de JUBLIA chez les enfants.

##### Les effets de ce médicament :

JUBLIA bloque la production de l'ergostérol, un composant important dans la membrane des cellules de champignon, ce qui provoque une perte de fonction de ces cellules, leur mort et la réduction de l'infection.

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

N'utilisez pas JUBLIA si vous êtes allergique à l'éfinaconazole ou à tout ingrédient entrant dans la formulation de JUBLIA (voir Les ingrédients non médicinaux importants).

##### L'ingrédient médicinal est :

Éfinaconazole

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Alcool, butylhydroxytoluène, lactate d'alkyle en C12 à 15, acide citrique, cyclométhicone, adipate de diisopropylique, EDTA disodique et eau purifiée.

##### Les formes posologiques sont :

JUBLIA contient de l'éfinaconazole à 10 % p/p dans une solution claire pour application topique.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

JUBLIA n'est pas prévu pour être utilisé sur les yeux, la bouche, le nez, les lèvres ou dans le vagin. Évitez tout contact de JUBLIA avec les yeux, la bouche, le nez, les lèvres ou les blessures ouvertes. JUBLIA n'est destiné qu'à une utilisation externe sur les ongles d'orteil et sur la peau immédiatement adjacente. **En cas de contact accidentel, rincer abondamment avec de l'eau. Consultez votre fournisseur de soins de santé si les symptômes persistent.**

##### **Inflammable :**

JUBLIA est inflammable; conserver le médicament à l'écart de la chaleur ou des flammes.

Évitez d'utiliser du vernis à ongle, des produits cosmétiques pour les orteils ou de recevoir des pédicures fournies par quelqu'un qui n'est pas un professionnel de la santé pendant que vous utilisez JUBLIA.

AVANT d'utiliser JUBLIA, parlez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes allergique à l'éfinaconazole ou à l'un des ingrédients entrant dans la formulation de JUBLIA
- avez une autre infection de la peau ou des ongles
- êtes enceinte ou envisagez de le devenir (on ne sait pas si JUBLIA peut être nocif pour votre bébé à naître)
- allaitez ou envisagez d'allaiter (on ne sait pas si JUBLIA passe dans le lait maternel)
- avez une infection par le VIH, un diabète non contrôlé, d'autres infections ou des antécédents ou des signes d'immunosuppression (p. ex., vous pouvez attraper des infections facilement)

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On n'a pas réalisé d'étude d'interactions médicamenteuses pour JUBLIA.

Informez votre fournisseur de soins de santé de tous les médicaments et produits pour la peau que vous utilisez, y compris les médicaments sur ordonnance ou en vente libre, les vitamines, et les suppléments à base de plantes. On n'a pas évalué l'utilisation d'autres traitements pour l'onychomycose en concomitance avec JUBLIA.

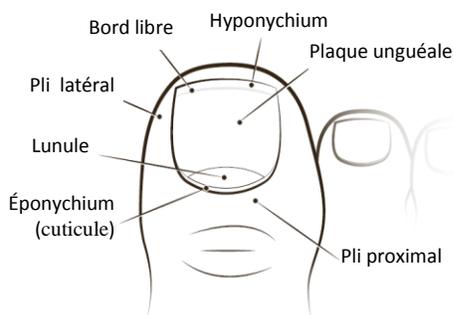
#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Pour aider à venir complètement à bout de votre infection, il est important de continuer à prendre JUBLIA pendant la période de traitement prescrite par votre médecin, même si vos symptômes commencent à disparaître. Si le traitement par JUBLIA est arrêté trop tôt, l'infection peut revenir.

##### Dose habituelle pour un adulte :

Appliquer JUBLIA une fois par jour à des ongles d'orteil nettoyés et secs. Attendre au moins 10 minutes après avoir pris une douche, un bain ou s'être lavé(e) avant d'appliquer JUBLIA. N'utiliser JUBLIA que sur les ongles d'orteil affectés, selon les instructions de votre fournisseur de soins de santé. Il n'est pas nécessaire d'enlever des tissus morts, endommagés ou infectés.

ONGLE D'ORTEIL



Coupez-vous les ongles toutes les quatre semaines et jetez toujours les rognures. Prenez soin de couper les ongles non affectés avant les ongles affectés. Afin d'éviter la possibilité de propager l'infection, ne partagez pas votre coupe-ongles avec d'autres personnes. Prenez soin de nettoyer le coupe-ongles après chaque utilisation. Il n'est pas nécessaire de se couper les ongles tous les jours.

Appliquez JUBLIA de la manière suivante :

<p><b>Étape 1 :</b> Retirez le bouchon du flacon de JUBLIA.</p>	
<p><b>Étape 2: À la première utilisation seulement, le jour 1 :</b> tenez le flacon à l'envers, directement au-dessus de l'ongle d'orteil affecté et <b>pressez doucement</b> le flacon afin de mouiller la brosse. La brosse entière sera alors humidifiée avec la solution JUBLIA.</p>	
<p><b>Étape 3 :</b> Pour toutes les applications suivantes : tenez le flacon à l'envers et appliquez une goutte de JUBLIA sur l'ongle d'orteil. Si nécessaire, pressez doucement le flacon afin de remouiller la brosse.</p>	
<p><b>Étape 4:</b> Pour l'ongle du gros orteil, appliquez aussi une deuxième goutte sur le bout de l'ongle en utilisant l'extrémité de la brosse.</p>	
<p><b>Étape 5:</b> En utilisant l'applicateur de la brosse attaché au flacon, étalez <b>doucement</b> la solution autour de la cuticule, des replis de peau près des rebords de l'ongle et en dessous de l'ongle, si possible. <b>Ne pressez pas</b> le flacon lors de l'étalement de la solution <b>N'appuyez pas ou ne frottez pas fermement la brosse contre l'ongle d'orteil.</b></p>	
<p><b>Étape 6:</b> Répétez l'étape 3 à 5 pour les ongles d'orteils affectés. Tous les ongles d'orteils à l'exception de celui du gros orteil ne requièrent qu'une seule goutte de JUBLIA.</p>	
<p><b>Étape 7:</b> Après l'application de JUBLIA, l'ongle d'orteil tout entier ainsi que la peau autour devraient reluire brièvement. Laissez sécher la zone traitée avant de couvrir avec de la literie, des bas ou d'autres vêtements.</p>	

**Étape 8:** Lorsque vous terminez, refermez bien le flacon avec le capuchon et conservez-le en position verticale.

**Étape 9:** Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après l'application de JUBLIA.

JUBLIA est destiné à un usage externe seulement.

**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 :**

Essayez de ne pas omettre de doses. Si vous omettez une dose de JUBLIA, appliquez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose omise et reprenez votre programme normal d'administration une fois par jour. Ne doublez pas les doses et ne compensez jamais la dose omise. Prenez le médicament tel qu'il vous a été prescrit par votre fournisseur de soins de santé.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tout médicament, JUBLIA peut causer des effets secondaires, bien que tout le monde n'en éprouve pas nécessairement.

Les effets secondaires possibles de JUBLIA comprennent : irritation de la peau autour de l'ongle d'orteil, telle que rougeur, démangeaisons, brûlure ou picotements dans la peau adjacente. Arrêtez d'utiliser JUBLIA et appelez votre fournisseur de soins de santé si vous présentez une éruption cutanée grave ou si votre peau devient très rouge, vous démange beaucoup, enfle, forme des ampoules ou des croûtes.

Dites à votre fournisseur de soins de santé si vous avez d'autres effets secondaires qui vous dérangent ou qui ne passent pas.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Réactions cutanées (irritation de la peau autour de l'ongle d'orteil, telle que rougeur, démangeaisons, brûlure ou picotements dans la peau adjacente)	✓		
<b>Peu fréquent</b>	Réactions cutanées graves (la peau présente une éruption cutanée, devient très rouge, démange, enfle, forme des ampoules ou des croûtes)			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de JUBLIA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Garder JUBLIA et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à la température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Conserver en position verticale.

Garder à l'écart de la chaleur ou des flammes ouvertes.

Garder le flacon hermétiquement fermé quand il n'est pas utilisé.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

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 au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>

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 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Valeant Canada S.E.C.  
2150 boul. St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8  
1 800 361-4261

Ou en ligne au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>

Valeant Canada S.E.C. a rédigé ce dépliant.

Pour plus d'informations sur l'utilisation de Jublia, veuillez consulter [www.Jublia.ca](http://www.Jublia.ca)

Dernière révision : 07 juillet 2017