

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrALDARA^{MD}P
(Imiquimod) crème à 5 %

Modificateur de la réponse immunitaire

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
17 juin 2019

Numéro de control #: 227696

PrALDARA^{MD} P
(Imiquimod) crème à 5 %

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des études *in vitro* ont montré que l'imiquimod provoque la libération d'interféron alpha (IFN- α) et d'autres cytokines à partir des monocytes, des macrophages et des kératinocytes humains. Les types de cytokines produites varient selon l'origine du tissu cellulaire. L'application topique *in vivo* de crème d'imiquimod sur la peau de souris a pour effet d'augmenter les concentrations d'IFN et de facteur de nécrose des tumeurs par rapport aux souris non traitées. Les propriétés d'induction des cytokines de l'imiquimod peuvent être responsables de son activité contre les condylomes génitaux et périanaux, car ce produit n'a aucune activité antivirale directe dans des cultures cellulaires. La portée clinique de ces observations est cependant inconnue.

Pharmacodynamique

Carcinome basocellulaire superficiel (CBCs)

Le mode d'action de l'imiquimod dans le traitement du carcinome basocellulaire superficiel (CBCs) est inconnu. Une étude clinique portant sur six sujets indique que l'imiquimod stimule l'infiltration de lymphocytes T, de cellules dendritiques et de macrophages dans les lésions de carcinome basocellulaire.

Kératose actinique

Le mode d'action de l'imiquimod dans le traitement des lésions associées à la kératose actinique (KA) est inconnu. Les phénomènes décrits ci-après ont été observés, mais la signification clinique de ces observations dans la KA n'est pas connue. Dans une étude menée auprès de 58 patients atteints de KA et traités par de l'imiquimod 3 fois par semaine, on a noté une augmentation de la réponse des biomarqueurs sensibles à l'imiquimod après 16 semaines d'administration, comparativement à la réaction observée après l'administration de la première dose. Dans le cas de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, la concentration médiane observée à la suite d'administrations multiples était moins de 2 fois plus élevée qu'après une seule administration; dans le cas de l'IFN- α , elle n'était pas plus que 3 fois plus élevée. Enfin, dans le cas de la 2'5'-oligoadénylate synthétase, elle était environ 3 fois plus élevée.

Condylomes génitaux externes

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

Pharmacocinétique

L'absorption percutanée de l'imiquimod a été étudiée sur la peau saine intacte, sur la peau de condylomes génitaux et sur des lésions cutanées présentes sur la peau endommagée par le soleil.

Une étude menée auprès de 6 sujets sains ayant reçu une seule application topique de crème d'imiquimod-¹⁴C (5 mg) a révélé que l'absorption percutanée d'imiquimod-¹⁴C était minime. Aucune radioactivité n'a été détectée dans le sérum des sujets (la limite inférieure de détection est de 1 ng/mL) et moins de 0,9 % de la dose radiomarquée a été éliminée dans l'urine et les selles à la suite de l'application topique.

L'absorption générale de l'imiquimod par voie percutanée au niveau des lésions a été observée chez 12 patients, atteints de condylomes génitaux ou périanaux, traités 3 fois par semaine au moyen d'une quantité de crème d'imiquimod à 5 % suffisant à recouvrir la région des condylomes (dose moyenne: 4,6 mg d'imiquimod) pendant 16 semaines. Les concentrations maximales moyennes (médianes) du médicament de 0,3 (0,1) ng/mL ont été observées après 16 semaines de traitement. L'excrétion urinaire moyenne (médiane) à la suite de la dernière dose administrée à la seizième semaine, exprimée en pourcentage de la dose administrée estimée, correspondait à 0,24 (0,09) et à 2,52 (1,2) % des quantités administrées aux hommes et aux femmes respectivement, ce qui donne à penser qu'il pourrait exister des différences entre les sexes dans le degré d'absorption ou d'excrétion.

De même, on a étudié l'absorption générale de l'imiquimod par voie percutanée chez 58 patients atteints de KA qui ont reçu le traitement en trois applications hebdomadaires pendant 16 semaines. Les concentrations sériques maximales du médicament à la fin de la seizième semaine ont été observées entre 9 et 12 heures. Les valeurs moyennes (médianes) de ces concentrations ont été environ de 0,1 (0,1), de 0,2 (0,2) et de 3,5 (1,6) ng/mL respectivement pour des applications au visage (12,5 mg d'imiquimod), sur le cuir chevelu (25 mg) et sur les mains et les bras (75 mg). On n'a pas calculé la surface de peau ayant fait l'objet d'une application au sein des groupes de patients ayant reçu le médicament sur le cuir chevelu ainsi que sur les mains et les bras. On n'a pas observé de proportionnalité dans les doses, même si les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et aire sur la courbe) avaient tendance à augmenter avec la dose. Il semble que l'exposition générale puisse dépendre davantage de la surface de peau traitée que de la quantité de médicament appliquée. La demi-vie apparente du médicament à la suite de son administration topique a été évaluée à 26 heures, ce qui est environ dix fois plus élevé que la demi-vie apparente de 2 heures observée à la suite de l'administration sous-cutanée. Cette valeur pourrait indiquer une rétention prolongée du médicament dans la peau. L'excrétion urinaire moyenne (médiane) à la seizième semaine correspondait respectivement à 0,18 (0,14), à 0,24 (0,24) et à 0,12 (0,09) % de la dose administrée à la suite de l'application au visage, sur le cuir chevelu ainsi que sur les mains et les bras. L'excrétion urinaire la plus élevée jamais mesurée a été inférieure à 0,6 % de la dose appliquée à la seizième semaine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La crème ALDARA P (imiquimod) est indiquée chez les adultes immunocompétents pour:

- le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) primaires confirmés à la biopsie, d'un diamètre maximal de 2,0 cm, situés sur le tronc (à l'exclusion de la région anogénitale), le cou ou les extrémités (à l'exclusion des mains et des pieds), qui peuvent par ailleurs être enlevés par une simple excision chirurgicale chez des patients qui, en consultation avec leur médecin, ont choisi de ne pas avoir recours à un traitement

chirurgical et qui acceptent de se plier à un suivi régulier. N.B.: L'excision chirurgicale est le traitement de choix habituel de ces CBCs. Bien que la crème ALDARA P se soit révélée efficace dans l'élimination rapide des CBCs dans environ 75 % des cas, il n'existe aucune donnée comparante directement ALDARA P à l'excision chirurgicale.

- le traitement de la kératose actinique typique, non hyperkératosique et non hypertrophique au visage ou sur des zones de calvitie du cuir chevelu.
- le traitement des condylomes génitaux et périanaux externes et des condylomes acuminés.

CONTRE-INDICATIONS

La crème ALDARA P (imiquimod) est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de réaction de sensibilité à l'un ou à l'autre de ses composants. Si l'on observe une hypersensibilité au médicament, il convient de suspendre le traitement.

MISES EN GARDE

Après le traitement d'un CBCs par la crème ALDARA P, la région traitée doit faire l'objet d'un suivi régulier parce que l'imiquimod est généralement moins efficace que la chirurgie dans le traitement de CBCs et parce que l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'imiquimod dans le traitement de CBCs n'ont pas encore été établies.

Le diagnostic histologique du carcinome basocellulaire superficiel doit être établi avant le traitement étant donné que la crème ALDARA P (imiquimod) n'a pas été évaluée dans le traitement d'autres types de carcinomes basocellulaires, y compris les types nodulaires et de morphée (avec fibrose ou sclérose), et n'est pas recommandée pour le traitement d'autres sous-types de CBC que le superficiel.

La crème ALDARA P (imiquimod) n'a pas été évaluée dans le traitement des CBCs situés sur la face, la tête, les mains, les pieds ou dans la région anogénitale.

L'efficacité d'ALDARA P dans la prévention du carcinome spinocellulaire (CSC) associé à la KA n'a pas été établie. Chez un sujet qui avait participé à un essai clinique sur l'imiquimod et qui avait obtenu l'élimination complète de ses lésions de KA après un traitement par l'imiquimod, un CSC *in situ* est apparu dans la région traitée dans les 12 à 18 mois suivant le traitement (voir *PHARMACOLOGIE, Études cliniques*).

La crème ALDARA P (imiquimod) n'a pas été évaluée dans le traitement des condylomes urétraux, intravaginaux, cervicaux, rectaux ou intra anaux causés par le virus du papillome humain (VPH) et elle n'est pas recommandée pour ces affections.

Des réactions d'hypersensibilité (urticatoire) et de l'érythème polymorphe ont été signalées chez des patients traités par la crème ALDARA P. On n'a pas établi de lien de cause à effet entre le traitement et ces réactions, et aucun autre cas similaire n'a été rapporté dans le cadre du

programme de pharmacovigilance. Si de telles manifestations se produisent, il convient de suspendre immédiatement le traitement par la crème ALDARA P.

On a parfois signalé des cas d'hypopigmentation et d'hyperpigmentation locale à la suite du traitement par la crème ALDARA P. Les rapports de pharmacovigilance donnent à penser que ces modifications de la pigmentation de la peau pourraient être permanentes chez certains patients.

PRÉCAUTIONS

Précautions générales

L'administration de la crème ALDARA P n'est pas recommandée avant que les tissus traités par un autre médicament ou par chirurgie n'aient guéri. La crème ALDARA P risque d'exacerber les inflammations cutanées.

Les réactions cutanées locales, comme l'érythème, l'érosion, l'excoriation, la desquamation et l'œdème sont courantes.

Dans le cas d'une réaction cutanée locale grave, enlever la crème en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau. Il est possible de reprendre le traitement avec la crème ALDARA P (imiquimod) une fois la réaction cutanée résorbée.

L'efficacité et l'innocuité de la crème ALDARA P n'ont pas été établies chez les patients atteints de nævomatose basocellulaire ou de xeroderma pigmentosum.

Dans le traitement de la kératose actinique, l'innocuité de l'application de la crème ALDARA P sur des surfaces de peau dépassant 25 cm² n'a pas été établie.

L'innocuité et l'efficacité de la crème ALDARA P chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies.

Des signes et des symptômes généraux pseudo grippaux, y compris une sensation de malaise, de la fièvre, des nausées, des myalgies et des frissons, peuvent se manifester et il peut être nécessaire d'interrompre le traitement.

La crème ALDARA P doit être administrée avec précaution aux patients atteints d'une affection auto-immune préexistante. De rares cas d'exacerbation d'une affection auto-immune ont été signalés chez des patients traités avec ALDARA P.

La crème ALDARA P peut exacerber les affections inflammatoires de la peau, dont la maladie homologue chronique.

Durant la période d'utilisation de la crème ALDARA P, l'exposition à la lumière solaire (y compris aux lampes solaires) doit être évitée ou réduite à cause des risques accrus d'insolation. On doit conseiller aux patients traités par la crème ALDARA P de se protéger en portant des

vêtements adéquats (y compris un chapeau). L'utilisation de la crème ALDARA P est déconseillée chez les patients souffrant d'insolation tant qu'ils n'ont pas récupéré complètement. Les patients susceptibles d'être très exposés au soleil, notamment à cause de leur profession, et les patients très sensibles au soleil doivent faire preuve de prudence en utilisant la crème ALDARA P. La phototoxicité associée à la crème ALDARA P n'a pas été évaluée adéquatement. L'augmentation de la cancérogénicité attribuable aux rayons ultraviolets n'est pas nécessairement dépendante des mécanismes liés à la phototoxicité. Dans une étude de photo cancérogénicité menée chez des animaux, on a observé une réduction du temps de formation des tumeurs cutanées en utilisant la crème ALDARA P (voir *Cancérogénicité, mutagenèse et altération de la fécondité*), malgré l'absence de phototoxicité observée chez l'humain (voir *PHARMACOLOGIE, Études cliniques*). Par conséquent, il serait plus prudent que les patients réduisent leur exposition à la lumière solaire naturelle ou artificielle.

Cancérogénicité, mutagenèse et altération de la fécondité

Des essais *in vivo* étalés sur 2 ans, menés sur des rats Wistar (administration orale quotidienne de 3 mg/kg au maximum) et des souris CD-1 (application topique de 4,5 mg/kg au maximum, 3 fois par semaine), n'ont mis en évidence aucun signe de cancérogénicité chez les rats mâles et femelles ni chez les souris femelles. Le taux de tumeurs hépatiques chez les souris mâles exposées à la plus haute concentration d'imiquimod était supérieur au taux du groupe témoin. Toutefois, le nombre de tumeurs observées se situait à l'intérieur de la fourchette de taux d'apparition de tumeurs relevés par le passé chez les souris CD-1. Il est généralement admis que l'augmentation du nombre de tumeurs hépatiques chez les souris mâles, liée à une absence d'autres réponses néoplasiques chez les rats ou les souris, n'est pas un indicateur de cancérogénicité pour les humains.

Dans une étude sur la photo cancérogénicité chez les souris *nude*, les animaux ont reçu la crème ALDARA P 3 fois par semaine à des concentrations d'imiquimod de 0,03 %, de 0,1 % et de 0,3 %, et elles ont subi une irradiation par de la lumière solaire ultraviolette 5 jours par semaine pendant 40 semaines. Les animaux ont ensuite été observés pendant 12 autres semaines. La crème contenant l'excipient a favorisé l'apparition de tumeurs cutanées provoquées par les rayons ultraviolets. La crème ALDARA P n'exerce pas d'effets sur l'apparition des tumeurs supérieurs à ceux exercés par l'excipient (c'est-à-dire que l'ajout, à l'excipient, du principe actif (imiquimod) n'a pas entraîné l'apparition de plus de tumeurs qu'avec l'excipient seul).

Utilisation chez la femme enceinte

L'imiquimod n'a démontré aucun effet tératogène au cours d'études menées chez le rat ou le lapin. On a observé chez les rates soumises à une dose toxique élevée pour la mère (28 fois la dose humaine en mg/m²) une réduction du poids des petits et un retard de l'ossification. Cependant, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Comme les études portant sur la reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réaction humaine, ce médicament ne devrait être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité bien définie.

Utilisation chez la femme qui allaite

Il n'a pas été établi que l'imiquimod en administration topique soit sécrété dans le lait maternel.

Utilisation chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de la crème chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Utilisation chez la personne âgée

Même si aucune différence essentielle n'a été notée entre patients âgés et jeunes patients, en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité du médicament, on ne peut exclure une sensibilité accrue chez les personnes âgées. Des 185 patients des groupes traités 5 fois par semaine dans les études cliniques évaluant la crème ALDARA P dans le traitement de CBCs, 65 (35 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 25 (14 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Des 215 patients des groupes traités 2 fois par semaine dans les études cliniques évaluant la crème ALDARA P dans le traitement des lésions de kératose actinique, 127 (59 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 60 (28 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été constatée entre ces patients et les sujets plus jeunes quant à l'innocuité ou l'efficacité. Aucune autre expérience clinique n'a permis d'observer de différence au niveau des réactions entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On n'a pas établi d'interaction entre la crème ALDARA P et d'autres médicaments.

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

L'utilisation concomitante de corticostéroïdes peut diminuer l'efficacité de l'imiquimod.

EFFETS INDÉSIRABLES

Carcinome basocellulaire superficiel

Les données fournies ci-dessous portent sur l'exposition à la crème ALDARA P ou à un placebo chez 364 patients admis à deux études à double insu contrôlées par placebo (excipient) dans lesquelles des patients atteints d'un CBCs ont appliqué la crème ALDARA P ou le placebo sur la lésion visée 5 fois par semaine pendant 6 semaines.

Résumé de tous les effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients dans les études combinées portant sur l'administration 5 fois par semaine		
APPAREIL OU SYSTÈME TERME PRÉFÉRÉ	Imiquimod 5 fois par semaine (n = 185)	Placebo 5 fois par semaine (n = 179)

TROUBLES AU POINT D'APPLICATION				
RÉACTIONS AU POINT D'APPLICATION	52	(28,1 %)	5	(2,8 %)
ORGANISME EN SON ENTIER - TROUBLES GÉNÉRAUX				
AGGRAVATION D'UNE ALLERGIE	2	(1,1 %)	1	(0,6 %)
DORSALGIE	7	(3,8 %)	1	(0,6 %)
DOULEURS THORACIQUES	2	(1,1 %)	0	(0,0 %)
FATIGUE	4	(2,2 %)	2	(1,1 %)
FIÈVRE	3	(1,6 %)	0	(0,0 %)
DOULEUR	3	(1,6 %)	2	(1,1 %)
TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES GÉNÉRAUX				
HYPERTENSION	5	(2,7 %)	1	(0,6 %)
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE				
ÉTOURDISSEMENTS	2	(1,1 %)	1	(0,6 %)
CÉPHALÉES	14	(7,6 %)	4	(2,2 %)
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF				
DOULEURS ABDOMINALES	1	(0,5 %)	2	(1,1 %)
DIARRHÉE	1	(0,5 %)	2	(1,1 %)
DYSPEPSIE	3	(1,6 %)	2	(1,1 %)
TROUBLE GASTRO-INTESTINAL SANS AUTRE PRÉCISION	1	(0,5 %)	2	(1,1 %)
NAUSÉES	2	(1,1 %)	0	(0,0 %)
TROUBLE DENTAIRE	0	(0,0 %)	2	(1,1 %)
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
GOUTTE	2	(1,1 %)	0	(0,0 %)
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR				
DOULEURS OSSEUSES	3	(1,6 %)	2	(1,1 %)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
ANXIÉTÉ	2	(1,1 %)	1	(0,6 %)
TROUBLES DES MÉCANISMES DE DÉFENSE				
INFECTION	1			
MYCOSE	2	(0,5 %)	3	(1,7 %)
		(1,1 %)	2	(1,1 %)
TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE				
TOUX	3	(1,6 %)	1	(0,6 %)
PHARYNGITE	2	(1,1 %)	1	(0,6 %)
RHINITE	5	(2,7 %)	1	(0,6 %)
SINUSITE	4	(2,2 %)	1	(0,6 %)
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	6	(3,2 %)	2	(1,1 %)
TERMES SECONDAIRES				
BLESSURE INFLIGÉE	3	(1,6 %)	3	(1,7 %)
RÉACTION DANS LA RÉGION TRAITÉE LIÉE À LA TECHNIQUE D'APPLICATION	2	(1,1 %)	3	(1,7 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES				
HYPERKÉRATOSE	3	(1,6 %)	2	(1,1 %)
ÉRUPTION	3	(1,6 %)	1	(0,6 %)
TROUBLE CUTANÉ	1	(0,5 %)	3	(1,7 %)
TROUBLES DES GLOBULES BLANCS ET DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL				
ADÉNOPATHIE	5	(2,7 %)	1	(0,6 %)

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des réactions cutanées locales et au

point d'application, entre autres l'érythème, l'œdème, l'induration, l'érosion, la desquamation, la formation de croûtes, les démangeaisons et les sensations de brûlure au point d'application. Les effets indésirables qui ont le plus souvent exigé une intervention clinique (par exemple, suspension temporaire du traitement, retrait de l'étude) ont été les réactions cutanées locales et au point d'application: il y a eu une suspension temporaire du traitement chez 10 % (19/185) des patients. Le nombre moyen de doses non reçues par patient en raison de la suspension temporaire du traitement était de sept, sur une plage de valeurs s'étendant de 2 à 22 doses: 79 % (15/19) des patients ont repris le traitement après la période de repos. Au total, durant les études cliniques, 2 % (4/185) des patients ont cessé le traitement en raison de réactions cutanées locales ou au point d'application. La fréquence de réactions au point d'application rapportée par plus de 1 % des sujets durant la période de traitement de 6 semaines est résumée dans le tableau ci-dessous.

Résumé de toutes les réactions au point d'application signalées par plus de 1 % des patients dans les études combinées portant sur l'administration 5 fois par semaine				
Appareil ou système Terme inclus	Imiquimod 5 fois par semaine (n = 185)		Placebo 5 fois par semaine (n = 179)	
	DÉMANGEAISONS DANS LA RÉGION TRAITÉE	30	(16,2 %)	1
SENSATION DE BRÛLURE DANS LA RÉGION TRAITÉE	11	(5,9 %)	2	(1,1 %)
DOULEURS DANS LA RÉGION TRAITÉE	6	(3,2 %)	0	(0,0 %)
SENSIBILITÉ DANS LA RÉGION TRAITÉE	2	(1,1 %)	0	(0,0 %)
ÉRYTHÈME DANS UNE RÉGION ÉLOIGNÉE	3	(1,6 %)	0	(0,0 %)
PAPULE(S) DANS LA RÉGION TRAITÉE	3	(1,6 %)	0	(0,0 %)
SAIGNEMENTS DANS LA RÉGION TRAITÉE	4	(2,2 %)	0	(0,0 %)
PICOTEMENTS DANS LA RÉGION TRAITÉE	1	(0,5 %)	2	(1,1 %)
INFECTION DANS LA RÉGION TRAITÉE	2	(1,1 %)	0	(0,0 %)

Les réactions cutanées locales ont été comptabilisées séparément de l'effet indésirable « réaction au point d'application » afin de fournir une meilleure image des types particuliers de réactions locales susceptibles d'être observées. La fréquence et la gravité des réactions cutanées locales qui se sont produites durant les études contrôlées sont présentées dans le tableau suivant.

Réactions cutanées locales les plus intenses observées par l'expert clinique dans la région traitée (pourcentage de patients) application 5 fois par semaine				
Réaction cutanée locale	Légère ou modérée		Grave	
	Crème ALDARA P n = 184	Placebo n = 178	Crème ALDARA P n = 184	Placebo n = 178
Gdème	71 %	36 %	7 %	0 %
Érosion	54 %	14 %	13 %	0 %
Érythème	69 %	95 %	31 %	2 %
Desquamation	87 %	76 %	4 %	0 %
Induration	78 %	53 %	6 %	0 %
Formation de croûtes	64 %	34 %	19 %	0 %
Ulcération	34 %	3 %	6 %	0 %
Vésicules	29 %	2 %	2 %	0 %

Les effets indésirables probablement ou possiblement causés par la crème ALDARA P et signalés par plus de 1 % des patients comprennent les suivants:

Réactions au point d'application: réactions dans la région traitée : démangeaisons, sensations de brûlure, douleur, sensibilité, saignement, papules, infection, boutons

Réactions dans une région éloignée: érythème

Organisme en son entier: dorsalgie

Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial: adénopathie.

Dans les études sur le CBCs, 23 des 1266 patients (1,8 %) traités par l'imiquimod ont eu des infections au point d'application qui ont été traitées par des antibiotiques; la majorité de ces patients ont eu besoin d'une période d'interruption du traitement par la crème ALDARA P. Dans toutes les études contrôlées par placebo sur le CBC, une adénopathie a été signalée comme effet indésirable chez 12 des 672 patients (1,8 %) traités par l'imiquimod. Dans tous les groupes qui ont reçu de l'imiquimod 5 fois par semaine pendant les essais de phase II/III sur le CBC, 9 (1,7 %) des 518 patients pour lesquels des analyses de laboratoire avaient été effectuées avant et après le traitement présentaient un changement de grade de toxicité égal ou supérieur à 2 entre le début et la fin du traitement dans le nombre absolu de lymphocytes.

Kératose actinique

Les données fournies ci-dessous portent sur l'exposition à la crème ALDARA P ou à un placebo chez 436 patients admis à deux études à double insu contrôlées par placebo (excipient) dans lesquelles les patients ont appliqué la crème ALDARA P ou le placebo sur une région contiguë de 25 cm² de peau du visage ou de zones de calvitie du cuir chevelu, 2 fois par semaine pendant

16 semaines.

Dans des études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des réactions cutanées locales et au point d'application, entre autres l'érythème, la desquamation, la sécheresse de la peau, la formation de croûtes, les démangeaisons et les sensations de brûlure au point d'application. Les effets indésirables qui ont le plus souvent exigé une intervention clinique (par exemple, suspension temporaire du traitement, retrait de l'étude) ont été les réactions cutanées locales et au point d'application: 16 % (35/215) des patients ont eu besoin d'une suspension temporaire du traitement. Le nombre moyen de doses non reçues par patient en raison de la suspension temporaire du traitement était de 4, sur une plage de valeurs s'étendant de 1 à 11 doses: 91 % (32/35) des patients ont repris le traitement après la période de repos. Les études cliniques ont démontré que globalement, 2 % (5/215) des patients ont cessé le traitement en raison de réactions cutanées locales ou au point d'application, et un patient a interrompu l'étude en raison de l'apparition d'une urticaire. Un patient a contracté une infection bactérienne dans la région traitée.

Résumé de tous les effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients dans les études combinées portant sur l'administration 2 fois par semaine				
APPAREIL OU SYSTÈME TERME PRÉFÉRÉ	Imiquimod 2 fois par semaine (n = 215)		Placebo 2 fois par semaine (n = 221)	
TRoubles AU POINT D'APPLICATION				
RÉACTIONS AU POINT D'APPLICATION	71	(33,0 %)	32	(14,5 %)
ORGANISME EN SON ENTIER - TROUBLES GÉNÉRAUX				
DORSALGIE	3	(1,4 %)	2	(0,9 %)
FATIGUE	3	(1,4 %)	2	(0,9 %)
FIÈVRE	3	(1,4 %)	0	(0,0 %)
CÉPHALÉES	11	(5,1 %)	7	(3,2 %)
HERNIE SANS AUTRE PRÉCISION	4	(1,9 %)	1	(0,5 %)
SYMPTÔMES PSEUDOGRIPPAUX	4	(1,9 %)	4	(1,8 %)
DOULEUR	3	(1,4 %)	3	(1,4 %)
FRISSONS	3	(1,4 %)	0	(0,0 %)
TRoubles CARDIO-VASCULAIRES GÉNÉRAUX				
DOULEURS THORACIQUES	1	(0,5 %)	4	(1,8 %)
HYPERTENSION	3	(1,4 %)	5	(2,3 %)
TRoubles DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE				
ÉTOURDISSEMENTS	3	(1,4 %)	1	(0,5 %)
TRoubles DE L'APPAREIL DIGESTIF				
DIARRHÉE	6	(2,8 %)	2	(0,9 %)
DYSPEPSIE	6	(2,8 %)	4	(1,8 %)
REFLUX GASTRO-CÉSOPHAGIEN	3	(1,4 %)	3	(1,4 %)
NAUSÉES	3	(1,4 %)	3	(1,4 %)
VOMISSEMENTS	3	(1,4 %)	1	(0,5 %)
TRoubles DE LA FRÉQUENCE ET DU RYTHME CARDIAQUES				
FIBRILLATION AURICULAIRE	3	(1,4 %)	2	(0,9 %)
TRoubles MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE	4	(1,9 %)	0	(0,0 %)

TRoubles de l'appareil locomoteur				
ARTHRALGIE	2	(0,0 %)	4	(1,8 %)
ARTHRITE	2	(0,9 %)	3	(1,4 %)
MYALGIE	3	(1,4 %)	3	(1,4 %)
DOULEURS OSSEUSES	1	(0,5 %)	3	(1,4 %)
NÉOPLASME				
CARCINOME BASOCELLULAIRE	5	(2,3 %)	5	(2,3 %)
CARCINOME SPINOCELLULAIRE	8	(3,7 %)	5	(2,3 %)
TRoubles des mécanisme de défense	9	(4,2 %)	11	(5,0 %)
HERPÈS	4	(1,9 %)	4	(1,8 %)
INFECTION VIRALE	3	(1,4 %)	2	(0,9 %)
TRoubles de l'appareil respiratoire				
BRONCHITE	2	(0,9 %)	3	(1,4 %)
TOUX	6	(2,8 %)	10	(4,5 %)
PHARYNGITE	4	(1,9 %)	4	(1,8 %)
CONGESTION PULMONAIRE	1	(0,5 %)	3	(1,4 %)
RHINITE	7	(3,3 %)	8	(3,6 %)
SINUSITE	16	(7,4 %)	14	(6,3 %)
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	33	(15,3 %)	27	(12,2 %)
TERMES SECONDAIRES				
ABRASION SANS AUTRE PRÉCISION	7	(3,3 %)	5	(2,3 %)
KYTE SANS AUTRE PRÉCISION	0	(0,0 %)	4	(1,8 %)
BLESSURE INFLIGÉE	19	(8,8 %)	21	(9,5 %)
DOULEURS POSTOPÉRATOIRES	3	(1,4 %)	4	(1,8 %)
TRoubles de la peau et de ses annexes	47	(21,9 %)	42	(19,0 %)
ALOPÉCIE	3	(1,4 %)	0	(0,0 %)
DERMATITE	3	(1,4 %)	7	(3,2 %)
ECZÉMA	4	(1,9 %)	3	(1,4 %)
HYPERKÉRATOSE	19	(8,8 %)	12	(5,4 %)
RÉACTION DE PHOTOSENSIBILITÉ	2	(0,9 %)	4	(1,8 %)
PRURIT	2	(0,9 %)	3	(1,4 %)
ÉRUPTION	5	(2,3 %)	5	(2,3 %)
TROUBLE CUTANÉ	6	(2,8 %)	7	(3,2 %)
VERRUE	1	(0,5 %)	3	(1,4 %)
TRoubles de l'appareil urinaire	8	(3,7 %)	10	(4,5 %)
INFECTION DES VOIES URINAIRES	3	(1,4 %)	1	(0,5 %)
TRoubles de la vision				
CONJONCTIVITE	1	(0,5 %)	3	(1,4 %)
ANOMALIE OCULAIRE	4	(1,9 %)	1	(0,5 %)
INFECTION OCULAIRE	0	(0,0 %)	3	(1,4 %)

Résumé de toutes les réactions au point d'application signalées par plus de 1 % des patients dans les études combinées portant sur l'administration 2 fois par semaine				
Terme inclus	Imiquimod 2 fois par semaine (n = 215)		Placebo 2 fois par semaine (n = 221)	
	SAIGNEMENT DANS LA RÉGION TRAITÉE	7	(3,3 %)	1
SENSATION DE BRÛLURE DANS UNE RÉGION ÉLOIGNÉE	4	(1,9 %)	0	(0,0 %)
SENSATION DE BRÛLURE DANS LA RÉGION TRAITÉE	12	(5,6 %)	4	(1,8 %)
INDURATION DANS UNE RÉGION ÉLOIGNÉE	3	(1,4 %)	0	(0,0 %)
INDURATION DANS LA RÉGION TRAITÉE	5	(2,3 %)	3	(1,4 %)
IRRITATION DANS UNE RÉGION ÉLOIGNÉE	3	(1,4 %)	0	(0,0 %)
DÉMANGEAISONS DANS UNE RÉGION ÉLOIGNÉE	7	(3,3 %)	3	(1,4 %)
DÉMANGEAISONS DANS LA RÉGION TRAITÉE	44	(20,5 %)	15	(6,8 %)
DOULEURS DANS LA RÉGION TRAITÉE	5	(2,3 %)	2	(0,9 %)
SENSATION DE PIQÛRE DANS LA RÉGION TRAITÉE	6	(2,8 %)	2	(0,9 %)
SENSIBILITÉ DANS LA RÉGION TRAITÉE	4	(1,9 %)	3	(1,4 %)

Les réactions cutanées locales ont été comptabilisées séparément de l'effet indésirable « réaction au point d'application » afin de fournir une meilleure image des types particuliers de réactions locales susceptibles d'être observées. Les réactions cutanées locales le plus fréquemment signalées ont été l'érythème, la desquamation et la sécheresse de la peau ainsi que la formation de croûtes. La fréquence et la gravité des réactions cutanées locales pendant les études cliniques contrôlées sont indiquées dans le tableau suivant.

Réactions cutanées locales les plus intenses observées par l'expert clinique dans la région traitée (pourcentage de patients) application 2 fois par semaine				
Réaction	Légère ou modérée		Grave	
	ALDARA P (n = 215)	Placebo (n = 220)	ALDARA P (n = 215)	Placebo (n = 220)
Érythème	80 %	91 %	18 %	2 %
Œdème	49 %	10 %	0 %	0 %
Suintement/exsudat	21 %	1 %	0 %	0 %
Vésicules	9 %	1 %	0 %	0 %
Érosion/ulcération	46 %	9 %	2 %	0 %
Desquamation et sécheresse de la peau	85 %	87 %	7 %	3 %
Formation de croûtes	70 %	40 %	8 %	2 %

Condylomes génitaux externes

Dans les études cliniques contrôlées, les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été des réactions cutanées locales et au point d'application; certains patients ont également rapporté des réactions générales. Ces réactions étaient généralement d'intensité faible à modérée; cependant, des réactions plus graves ont été signalées dans le cas d'application 3 fois par semaine. **Ces réactions ont été plus fréquentes et plus intenses dans le cas d'application quotidienne que dans le cas d'application 3 fois par semaine.** Globalement, dans les études cliniques portant

sur l'application 3 fois par semaine, 1,2 % (4/327) des patients ont cessé le traitement en raison de réactions cutanées locales ou au point d'application. La fréquence et la gravité des réactions cutanées locales pendant les études cliniques contrôlées sont indiquées dans le tableau suivant.

Réactions dans la région traitée signalées par l'expert clinique (application 3 fois par semaine)								
	Légère ou modérée				Grave			
	Femmes		Hommes		Femmes		Hommes	
	ALDARA P (n = 114)	Placebo (n = 99)	ALDARA P (n = 156)	Placebo (n = 157)	ALDARA P (n = 114)	Placebo (n = 99)	ALDARA P (n = 156)	Placebo (n = 157)
Érythème	61 %	21 %	54 %	22 %	4 %	0 %	4 %	0 %
Érosion	30 %	8 %	29 %	6 %	1 %	0 %	1 %	0 %
Excoriation ou desquamati on	18 %	8 %	25 %	8 %	0 %	0 %	1 %	0 %
Œdème	17 %	5 %	12 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %
Induration	5 %	2 %	7 %	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Ulcération	5 %	1 %	4 %	1 %	3 %	0 %	0 %	0 %
Croûtes	4 %	0 %	13 %	3 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Vésicules	3 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Des patients ayant reçu 3 applications de crème ALDARA P par semaine ont également fait état de réactions cutanées éloignées. Les réactions graves étaient les suivantes chez les femmes: érythème (3 %), ulcération (2 %) et œdème (1 %); et chez les hommes: érosion (2 %) ainsi qu'érythème, œdème, induration, excoriation et desquamation (1 % dans chaque cas).

Les effets indésirables probablement ou possiblement reliés à la crème ALDARA P signalés par plus de 5 % des patients sont indiqués ci-dessous; ils comportaient également de l'endolorissement, des symptômes pseudo grippaux et de la myalgie.

Effets indésirables probablement ou possiblement reliés à la crème ALDARA P (application 3 fois par semaine)				
	Femmes		Hommes	
	Crème ALDARA P (n = 117)	Placebo (n = 103)	Crème ALDARA P (n = 156)	Placebo (n = 158)
<u>TROUBLES AU POINT D'APPLICATION :</u>				
RÉACTIONS AU POINT D'APPLICATION				
Condylome :				
Démangeaisons	32 %	20 %	22 %	10 %
Sensation de brûlure	26 %	12 %	9 %	5 %
Douleur	8 %	2 %	2 %	1 %
Endolorissement	3 %	0 %	0 %	1 %
<u>MYCOSE^a</u>	11 %	3 %	2 %	1 %
<u>RÉACTIONS GÉNÉRALES :</u>				
Céphalées	4 %	3 %	5 %	2 %
Symptômes pseudo grippaux	3 %	2 %	1 %	0 %
Myalgie	1 %	0 %	1 %	1 %

^a Fréquences rapportées sans égard au lien de causalité avec la crème ALDARA P.

Les effets indésirables possiblement ou probablement reliés à la crème ALDARA P et signalés par plus de 1 % des patients comprennent les suivants:

Troubles au point d'application: réaction au niveau du condylome : sensation de brûlure, hypopigmentation, irritation, démangeaisons, douleurs, éruption, sensibilité, endolorissement, sensation de piqûre et sensibilité au toucher

Réactions dans une région éloignée : saignement, sensation de brûlure, démangeaisons, douleurs, sensibilité au toucher et eczéma marginé

Organisme en son entier: fatigue, fièvre et symptômes pseudos grippaux

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique: céphalées

Troubles de l'appareil digestif: diarrhée

Troubles de l'appareil locomoteur: myalgie.

Expérience post commercialisation:

Troubles au point d'application (découlant de l'application interne): réactions cutanées

locales, douleurs et gonflement, difficulté à uriner chez les femmes.

De rares cas d'apparition ou d'exacerbation d'une affection auto-immune (y compris la thyroïdite, la sclérose en plaques, la spondylarthropathie, le psoriasis et la colite ulcéreuse) ont été signalés en association avec le traitement ALDARA P.

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

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

Organisme entier : œdème de Quincke.

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

Appareil endocrinien : thyroïdite.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales.

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

Troubles hépatiques : anomalies de la fonction hépatique.

Infections et infestations : herpès.

Troubles musculosquelettiques : arthralgie.

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

Troubles de l'appareil respiratoire : dyspnée.

Troubles de l'appareil urinaire : protéinurie.

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

Troubles vasculaires : syndrome de Schoenlein-Henoch.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage de crème ALDARA P (imiquimod) chez l'humain est peu probable en raison de son absorption percutanée minimale. Les études animales montrent que la dose létale d'imiquimod administrée par voie transdermique chez le lapin est de plus de 5000 mg/kg. L'administration topique persistante d'une surdose de crème ALDARA P peut provoquer des réactions cutanées locales graves.

L'effet indésirable le plus grave sur le plan clinique signalé à la suite de l'administration par voie orale de multiples doses d'imiquimod égales ou supérieures à 200 mg est l'hypotension, qui s'est résorbée à la suite d'administration de liquide par voie orale ou intraveineuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La fréquence d'application de la crème ALDARA P (imiquimod) diffère selon l'indication.

Carcinome basocellulaire superficiel

Il faut appliquer la crème ALDARA P sur un CBCs confirmé par biopsie 5 fois par semaine, avant l'heure habituelle du coucher, et la laisser sur la peau pendant environ 8 heures. La zone traitée devrait comprendre une marge de 1 cm autour de la tumeur. La quantité de crème à appliquer dépend du diamètre du CBCs à traiter (voir le tableau ci-dessous).

Guide d'administration		
Diamètre de la tumeur à traiter	Taille de la gouttelette de crème à appliquer (diamètre)	Quantité approximative de crème à utiliser
0,5 à < 1,0 cm	4 mm	10 mg
≥ 1,0 à < 1,5 cm	5 mm	25 mg
≥ 1,5 à 2,0 cm	7 mm	40 mg

Avant d'appliquer la crème, le patient doit laver la région à traiter avec un savon doux et de l'eau et l'assécher parfaitement. Il faut appliquer la crème de façon à couvrir la région traitée, y compris une zone de 1 centimètre autour de la tumeur, et masser pour la faire pénétrer. Mettre en garde les sujets contre l'application de la crème dans les yeux ou à proximité. Environ 8 heures après l'application d'ALDARA P, enlever la crème en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau. Un programme de 5 applications par semaine peut consister par exemple en l'application de la crème ALDARA P une fois par jour, du lundi au vendredi, avant le coucher.

Poursuivre le traitement par la crème ALDARA P pendant 6 semaines. Les réactions cutanées locales dans la région traitée sont courantes. Si le patient observe des signes ou symptômes dans la région traitée qui restreignent ses activités quotidiennes ou rendent difficile l'application de la crème, il doit communiquer avec son médecin. Une période de repos de plusieurs jours peut être indiquée, selon le degré d'inconfort du patient ou la gravité des réactions cutanées locales. Cependant, la période de traitement ne devrait pas être prolongée au-delà de 6 semaines en raison de l'omission de doses ou de périodes de repos.

Le médecin doit faire une démonstration de la technique d'administration adéquate de manière à maximiser l'effet du traitement par la crème ALDARA P. Il est recommandé de se laver les mains avant et après l'application de la crème. Ne pas recouvrir la région traitée.

Il est conseillé d'effectuer une visite de suivi environ 12 semaines après le traitement pour vérifier l'élimination clinique des lésions dans la région traitée. La disparition précoce des lésions ne peut pas être adéquatement évaluée avant que les réactions cutanées locales ne se soient résorbées. En présence de signes cliniques de persistance de la tumeur lors de la visite 12 semaines après le traitement, il faut envisager une biopsie ou une autre intervention; l'innocuité et l'efficacité d'un deuxième traitement par la crème ALDARA P n'ont pas été établies. Si jamais des lésions suspectes apparaissent dans la région traitée après 12 semaines, le patient doit les faire évaluer par un médecin.

La crème ALDARA P est présentée en pompes contenant 7,5 g de crème. Chaque actionnement de la pompe libère 235 mg de crème. On ne devrait pas appliquer plus du sixième de la quantité libérée par un actionnement complet de la pompe ALDARA P à la fois sur la région à traiter. La crème non-utilisée suite à un actionnement complet de la pompe devrait être jetée. Une fois le traitement complet terminé, la pompe partiellement utilisée devrait être jetée.

Kératose actinique

Appliquer la crème ALDARA P 2 fois par semaine avant le coucher sur une région du visage ou du cuir chevelu ne dépassant pas 25 cm² et laisser sur la peau pendant une période de 8 heures environ. Avant d'appliquer la crème, le patient doit laver la région à traiter avec du savon doux et de l'eau et l'assécher parfaitement. Il faut appliquer la crème et masser pour la faire pénétrer. Il faut éviter tout contact de la crème avec les yeux, les lèvres et les narines. Après la période de traitement, enlever la crème en lavant la région traitée avec du savon doux et de l'eau. Voici des exemples d'application de la crème 2 fois par semaine: lundi et jeudi; mardi et vendredi, avant le coucher.

Poursuivre le traitement par la crème ALDARA P pendant 16 semaines. Les réactions cutanées locales dans la région traitée sont courantes. Si le patient observe des signes ou symptômes dans la région traitée qui restreignent ses activités quotidiennes ou rendent difficile l'application de la crème, il doit communiquer avec son médecin. Une période de repos de plusieurs jours peut être indiquée, selon le degré d'inconfort du patient ou la gravité des réactions cutanées locales. Cependant, la période de traitement ne devrait pas être prolongée au-delà de 16 semaines en raison de l'omission de doses ou de périodes de repos.

Le médecin doit faire une démonstration de la technique d'administration adéquate de manière à maximiser l'effet du traitement par la crème ALDARA P. Il est recommandé de se laver les mains avant et après l'application de la crème.

La crème ALDARA P est présentée en pompes contenant 7,5 g de crème. On ne devrait pas appliquer plus de la quantité libérée par un actionnement complet de la pompe, 235 mg de crème ALDARA P, à la fois sur la région à traiter. Ne pas recouvrir la région traitée.

Condylomes génitaux externes

Appliquer la crème ALDARA P (imiquimod) 3 fois par semaine avant le coucher et laisser la crème sur la peau pendant une période de 6 à 10 heures. Enlever la crème à la suite de la période de traitement en lavant la région traitée avec du savon doux et de l'eau. Voici des exemples d'application de la crème 3 fois par semaine: lundi, mercredi, vendredi ou mardi, jeudi, samedi, avant le coucher.

Poursuivre le traitement par la crème ALDARA P jusqu'à l'élimination totale des condylomes génitaux et périanaux ou pendant une période maximale de 16 semaines. Les réactions cutanées locales (érythème) dans la région traitée sont courantes. Une période de repos de plusieurs jours peut être indiquée, selon le degré d'inconfort du patient ou la gravité des réactions cutanées locales. On peut reprendre le traitement une fois la réaction résorbée. Il est possible d'utiliser des pansements non occlusifs comme de la gaze ou des sous-vêtements en coton pour le traitement des réactions cutanées.

Le médecin doit faire une démonstration de la technique d'administration adéquate de manière à maximiser l'effet du traitement par la crème ALDARA P. Il est recommandé de se laver les mains avant et après l'application de la crème.

La crème ALDARA P est présentée en pompes contenant 7,5 g de crème au total; chaque actionnement complet de la pompe libère 235 mg de crème. Chaque actionnement complet de la pompe contient suffisamment de crème pour couvrir une région allant jusqu'à 20 cm². Éviter d'appliquer une quantité excessive de crème. Les patients appliquent eux-mêmes la crème ALDARA P sur les condylomes génitaux et/ou périanaux externes. Appliquer une mince couche de crème sur le condylome et masser pour la faire pénétrer. Ne pas recouvrir la région traitée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

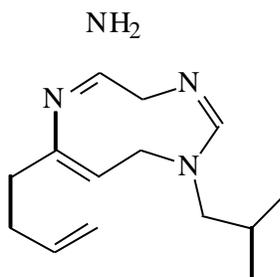
Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Imiquimod (USAN, DCI)

Dénomination chimique: amino-4 isobutyl-1 1H-imidazo(4,5-c) quinoline

Numéro CAS: 99011-02-6

Formule développée:



Formule moléculaire: C₁₄H₁₆N₄

Poids moléculaire: 240,3 g/mol

Aspect physique: Solide cristallin dont la couleur est variable allant de blanc à blanchâtre ou chamois. Composé inodore.

Solubilité: Pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques courants et dans les systèmes aqueux, sauf à pH extrêmement faible. Soluble jusqu'à concurrence de 100 mg/mL dans le méthanol (à l'état de sel) avec l'ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique ou d'acide acétique. Soluble dans les acides gras comme l'acide oléique et l'acide isostéarique.

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

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

Composition:

Un gramme de crème ALDARA P contient 50 mg d'imiquimod dans une base de crème évanescence, aqueuse, blanc cassé, composée d'acide isostéarique, d'alcool cétylique, d'alcool stéarylique, de vaseline, de polysorbate 60, de monostéarate de sorbitane, de glycérine, de gomme xanthane, d'eau purifiée, d'alcool benzylique, de parahydroxybenzoate de méthyle et de parahydroxybenzoate de propyle.

Stabilité et conservation:

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

PRÉSENTATION

La crème ALDARA P (imiquimod) est offerte en pompe contenant 7.5 g de crème. Chaque actionnement complet de la pompe libère 235 mg de crème.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Avant d'utiliser la crème ALDARA P, veuillez lire les renseignements suivants et consulter votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de l'utilisation de cette crème.

1. Qu'est-ce que la Crème ALDARA P?

ALDARA P est le nom commercial de l'imiquimod. La crème ALDARA P est utilisée chez les adultes immunocompétents pour traiter les affections suivantes :

- le carcinome basocellulaire superficiel (CBS) primaire confirmé par une biopsie et situé sur le tronc (à l'exclusion de la région génitale et périanale externe), le cou ou les extrémités (à l'exclusion des mains et des pieds);
- la kératose actinique (KA);
- les verrues génitales et périanales causées par le virus du papillome humain (VPH).

La crème ALDARA P ne peut être utilisée que sur ordonnance d'un médecin.

La crème ALDARA P doit être utilisée strictement sur la peau.

La crème ALDARA P est fabriquée pour Bausch Health, Canada Inc. Il s'agit d'une crème blanc cassé contenant 50 mg d'imiquimod par gramme.

2. Quels autres ingrédients entrent dans la composition de la crème ALDARA P?

La crème ALDARA P contient aussi les ingrédients suivants :

acide isostéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, vaseline, polysorbate 60, monostéarate de sorbitane, glycérine, gomme xanthane, eau purifiée, alcool benzylique, parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle.

3. Sous quelle forme la crème ALDARA P est-elle offerte?

La crème ALDARA P est offerte en pompe contenant 7.5 g de crème et qui libère 235 mg de crème à chaque actionnement complet.

4. Comment la crème ALDARA P agit-elle?

La crème ALDARA P est un modificateur de réponse immunitaire. Elle agit en stimulant la réponse immunitaire de votre organisme.

5. Que dois-je mentionner à mon médecin avant d'utiliser la crème ALDARA P?

Allergies

- Informez votre médecin de toute réaction inhabituelle ou allergique à la crème ALDARA P.
- Prévenez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien si vous souffrez d'allergies.

Grossesse

- Prévenez votre médecin si vous envisagez de devenir enceinte.

- Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte.
- Prévenez votre médecin si vous allaitez.

Vous ne devez pas utiliser la crème ALDARA P si vous êtes enceinte ou si vous allaitez à moins que votre médecin ne vous l'ait recommandé.

Traitement antérieur

Informez votre médecin et votre pharmacien des autres traitements que vous avez déjà subis pour un carcinome basocellulaire superficiel, une kératose actinique ou des verrues génitales et périanales externes, y compris :

- tout médicament sur ordonnance ou en vente libre que vous avez utilisé;
- tout traitement non médicamenteux que vous avez subi pour traiter votre problème, p, ex., la cryothérapie (traitement par le froid) ou la chirurgie.

Autres troubles médicaux

L'innocuité et l'efficacité de la crème ALDARA P chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies. Avant d'utiliser la crème ALDARA P, informez votre médecin de tout autre affection médicale dont vous pourriez être atteint(e), comme une affection auto-immune préexistante.

6. Comment utiliser la crème ALDARA P?

Appliquez la crème ALDARA P avant le coucher.

Ne recouvrez pas la crème d'un pansement ou d'un bandage.

Utilisez la crème ALDARA P uniquement comme vous l'a prescrit votre médecin.

Étape 1: Lavez-vous les mains.

Étape 2: Avec de l'eau et un savon doux, lavez la région sur laquelle vous voulez appliquer la crème.

Étape 3: Asséchez bien la région à traiter.

Étape 4: Retirer le capuchon de la pompe. Avant d'utiliser la pompe pour la première fois, enlevez le capuchon, puis amorcez la pompe en enfonçant complètement le poussoir (une ou plusieurs fois, si nécessaire) jusqu'à ce que la crème apparaisse. Jetez cette portion du produit.)

Étape 5: Mettez de la crème ALDARA P sur le bout de votre doigt.

Étape 6: Appliquez une mince couche de crème sur la région indiquée par le médecin ou l'infirmière.

Étape 7: Massez pour faire pénétrer la crème.

Étape 8: Remettez le capuchon sur la pompe

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

Étape 10: a) Verrues génitales ou périanales externes : laissez agir la crème pendant 6 à 10 heures.

b) Carcinomes basocellulaires superficiels ou kératoses actiniques : laissez agir la crème pendant environ 8 heures. Pendant cette période, ne prenez pas de bain ni de douche.

Étape 11: a) Verrues génitales ou périanales externes : au bout de 6 à 10 heures, lavez à l'eau et au savon doux la région sur laquelle la crème a été appliquée.

b) Carcinomes basocellulaires superficiels ou kératoses actiniques : au bout de 8 heures, lavez à l'eau et au savon doux la région sur laquelle la crème a été appliquée.

- Dans le cas des carcinomes basocellulaires superficiels, il faut appliquer suffisamment de crème pour couvrir la région à traiter, y compris une bande d'un centimètre autour de la tumeur. Le sixième d'un sachet ou le sixième de la quantité de crème libérée par un actionnement complet de la pompe est suffisant pour le traitement d'une tumeur ayant un diamètre maximal de 2,0 cm, dans le cas des carcinomes basocellulaires superficiels.
- La quantité libérée par un actionnement complet de la pompe peut être utilisé pour le traitement d'une surface ayant 25 cm² au maximum, dans le cas d'une kératose actinique.
- La quantité libérée par un actionnement complet de la pompe peut être utilisé pour le traitement d'une surface maximale de 20 cm², dans le cas des verrues génitales ou périanales externes.

Comment utiliser ALDARA P en pompe :



4. Avant d'aller vous coucher lavez-vous les mains et utilisez la pompe. Mettez de la crème ALDARA P sur le bout de votre doigt

5. Appliquez une mince couche de crème ALDARA P sur la région de la peau nettoyée et sèche. Frottez doucement sur la peau jusqu'à ce que la crème pénètre.

3. Une fois la crème appliquée, remettez le bouchon sur la pompe et lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

1. Laissez la crème ALDARA P sur la peau pour la période indiquée par votre médecin. Ne prenez ni de douche ni de bain pendant cette période.

2. Après la période indiquée, la région où la crème ALDARA P a été appliquée doit être lavée avec un savon doux et de l'eau.

7. À quelle fréquence dois-je utiliser la crème ALDARA P?

Carcinome basocellulaire superficiel (CBCs)

- Appliquez la crème ALDARA P cinq fois par semaine pendant six semaines au maximum, ou selon les directives de votre médecin.
- Voici un exemple d'application de la crème de cinq fois par semaine: lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi.

Kératose actinique (AK)

- Appliquez la crème ALDARA P 2 fois par semaine pendant 16 semaines au total, ou selon les directives de votre médecin.
- Voici un exemple d'application de la crème 2 fois par semaine: lundi et jeudi OU mardi et vendredi

Verrues génitales et périanales externes

- Appliquez la crème ALDARA P trois fois par semaine pendant 16 semaines au maximum, ou selon les directives de votre médecin (16 semaines au maximum). Certains patients réussissent à se débarrasser de leurs verrues après 4 semaines de traitement; cependant, d'autres peuvent nécessiter jusqu'à 16 semaines de traitement.
- Voici des exemples d'application de la crème 3 fois par semaine: lundi, mercredi, vendredi OU mardi, jeudi, samedi

8. Que dois-je faire si j'oublie d'appliquer la crème ALDARA P?

Si vous oubliez d'appliquer une dose de crème ALDARA P, attendez jusqu'au soir suivant avant de l'appliquer à nouveau.

9. Quelles précautions dois-je prendre en utilisant la crème ALDARA P?

- Appliquez-la uniquement sur la région de peau à traiter.
- Utilisez la crème selon les directives du médecin.
- N'appliquez pas de crème sur les yeux, les lèvres ou les narines.
- En cas de contact avec les yeux, rincez abondamment avec de l'eau.
- N'appliquez pas cette crème dans le vagin. Si les patientes appliquent la crème à l'entrée du vagin, elles doivent user de prudence, car les réactions cutanées locales sur les muqueuses délicates et humides peuvent causer des douleurs et un gonflement, et entraîner de la difficulté à uriner.
- Si vous devez vous exposer au soleil, portez un chapeau et une chemise à manches longues et protégez-vous au moyen d'un écran solaire.
- Dans la mesure du possible, évitez la lumière solaire naturelle ou artificielle (par exemple, celle des salons de bronzage).

10. Que dois-je attendre de la crème ALDARA P?

- Les résultats varient d'une personne à l'autre.
- Pour obtenir les meilleurs résultats possibles avec la crème ALDARA P, suivez à la lettre les directives de votre médecin.

11. Quels sont les effets secondaires que je suis susceptible d'observer?

- Certains utilisateurs de la crème ALDARA P ont signalé que la région traitée devient plus pâle ou plus foncée. Dans certains cas, ce changement de pigmentation est permanent.

- Les utilisateurs de la crème ALDARA P observent souvent des réactions cutanées locales telles qu'érythème, usure de la peau, desquamation, sécheresse de la peau, démangeaisons, sensations de brûlure, formation de croûte et gonflement au point d'application ou dans les régions avoisinantes. Ces réactions cutanées locales peuvent indiquer que la crème est en train d'agir. Elles peuvent se résorber à mesure que se poursuit le traitement ou disparaître une fois qu'il est terminé. La plupart des réactions cutanées sont légères à modérées. Vous devez signaler les réactions cutanées graves à votre médecin. Si vous avez des questions concernant le traitement ou les réactions cutanées locales, veuillez consulter votre médecin.
- Pendant la période d'utilisation de la crème, la peau peut présenter un érythème (rougeur). Ce phénomène est attribuable au médicament et est courant chez la plupart des patients.
- Des points rouges peuvent apparaître dans la région où vous appliquez la crème. Ce phénomène n'est pas rare et il est normal.
- La région de la peau où se trouvent les verrues ou les lésions de kératose actinique est susceptible de présenter un érythème (rougeur) pendant la durée du traitement par la crème ALDARA P. Recouvrez la région traitée après avoir appliqué la crème.

12. Que dois-je faire si j'ai une réaction cutanée grave?

En cas de réaction grave, cessez d'appliquer la crème ALDARA P sur la peau et parlez-en à votre médecin. Enlevez la crème en lavant la région traitée avec un savon doux et de l'eau. Le traitement par la crème ALDARA P pourra habituellement être repris selon les directives du médecin.

13. Dans quelles circonstances dois-je appeler un médecin?

- Communiquez avec votre médecin si la région sur laquelle vous appliquez la crème est irritée ou douloureuse à un point tel que vous ne pouvez plus poursuivre le traitement ou vaquer à vos activités quotidiennes normales.
- Communiquez avec votre médecin si vous présentez des symptômes s'apparentant à la grippe (fatigue, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, frissons) après le début du traitement par la crème ALDARA P

14. Que doit-je savoir au sujet de l'utilisation de la crème ALDARA P pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel?

- Le traitement était efficace chez environ 80 % des sujets évalués dans les essais cliniques.
- Environ 12 semaines après la fin du traitement par la crème ALDARA P, votre médecin devra examiner la région qui a été traitée pour s'assurer que le cancer de la peau a été éliminé. Le carcinome basocellulaire superficiel pourrait réapparaître. Les chances de le voir réapparaître augmentent avec le temps. Il est très important de revoir régulièrement votre médecin pour qu'il examine la région en question afin de s'assurer que le cancer de la peau n'est pas réapparu. Demandez à votre médecin d'établir la fréquence de vos futurs examens.

15. Que doit-on savoir au sujet de l'utilisation de la crème ALDARA P dans le traitement de la kératose actinique?

- Vous devez savoir que de nouvelles lésions de kératose actinique peuvent apparaître durant le traitement par la crème ALDARA P. Ces lésions peuvent se résorber durant le traitement. Même si les lésions de kératose actinique originales peuvent disparaître grâce au traitement, il est possible que de nouvelles lésions se forment plus tard et doivent être traitées. La crème ALDARA P n'apporte pas une guérison définitive, car la kératose actinique est considérée comme une maladie de peau chronique.

16. Que doit-on savoir au sujet de l'utilisation de la crème ALDARA P dans le traitement des verrues génitales ou périanales externes?

- Chez la plupart des patients, les verrues disparaissent après 8 à 12 semaines. Cependant, certains patients se débarrassent de leurs verrues en 4 semaines tandis que la disparition de ces dernières peut nécessiter jusqu'à 16 semaines. Le patient doit savoir que de nouvelles verrues peuvent apparaître durant le traitement. Cependant, la crème ALDARA P n'apporte pas une guérison définitive, car le virus à l'origine des verrues génitales ou périanales peut être présent dans une peau d'aspect normal. Dans certains cas, il arrive que la crème ALDARA P ne réussisse pas à traiter l'infection virale.
- On ne sait pas si la crème ALDARA P a un effet sur la transmission des verrues. Pour votre propre santé et celle d'autrui, il est important d'avoir des pratiques sexuelles sécuritaires. Parlez-en à votre médecin.
- **LA CRÈME ALDARA P PEUT AFFAIBLIR L'EFFICACITÉ DES CONDOMS ET DES DIAPHRAGMES. UNE AUTRE FORME DE CONTRACEPTION DOIT ÊTRE UTILISÉE DURANT LE TRAITEMENT PAR LA CRÈME ALDARA P.**
- Certaines femmes ressentent de la douleur et observent un gonflement lorsqu'elles appliquent la crème ALDARA P à l'entrée du vagin. Ces réactions peuvent provoquer de la difficulté à uriner.
- **Homme non circoncis** -- Si vous utilisez la crème ALDARA P pour traiter des verrues sous le prépuce, il est recommandé de repousser le prépuce et de nettoyer la région chaque matin.
- **Contacts sexuels** -- Les contacts sexuels (génitaux, anaux et oraux) doivent être évités lorsque la crème est sur la peau. L'effet de la crème ALDARA P sur la transmission des verrues génitales est inconnu.

17. Comment dois-je conserver la crème ALDARA P?

- Conservez ce produit hors de portée et vue des enfants. Conservez-le à une température de 15 à 25 °C.
- Conservez-le à l'abri de la chaleur. Ne le conservez pas près de la douche ni près de la cuisinière.
- Ne congelez pas le produit.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire qui n'est pas un analogue de nucléoside. Des études de liaison par saturation laissent croire qu'il existe un récepteur membranaire pour l'imiquimod sur les cellules réceptrices. Des études *in vitro* ont montré que l'imiquimod provoque la production d'IFN et d'autres cytokines à partir de diverses cellules humaines et animales. En outre, des cytokines ont été produites à la suite de l'administration d'imiquimod par voie cutanée et par voie orale chez divers animaux de laboratoire, ainsi que chez l'humain à la suite de l'administration d'imiquimod par voie orale. Dans des modèles animaux, l'imiquimod est un agent antiviral et antitumoral efficace, dont l'activité résulte principalement de l'induction d'IFN- α , mais d'autres cytokines interviennent également. L'imiquimod a provoqué une réponse immunitaire locale et une baisse de l'ADN du VPH pour les génotypes 6 et 11 chez des patients traitant des condylomes génitaux et périanaux externes. La réponse immunitaire est caractérisée par une importante augmentation d'ARN messager de l'IFN- α , de la 2'5'-oligoadénylate synthétase et de l'IFN- γ dans les tissus atteints. Bien que ces données suggèrent une série de réactions immunologiques déclenchée par le traitement à l'imiquimod, la cause de la régression des condylomes n'a toujours pas été établie.

Des études *in vitro* sur le myocarde isolé de cobaye ont montré que l'administration de doses multiples de la substance provoquait une stimulation et une tachyphylaxie. Une inhibition modérée à importante des contractions provoquées par un agoniste a été observée dans des bandes isolées de trachée de cobaye. L'administration par voie intraveineuse d'un bolus d'imiquimod a provoqué une stimulation du système nerveux central et du cœur chez le chien. Les études portant sur l'inflammation chez le rat ont révélé une faible activité. Une activité anesthésiante locale ainsi que de faibles effets sur l'appareil locomoteur et sur le sommeil provoqué par l'hexobarbital ont été observés chez la souris.

Pharmacocinétique et métabolisme

Les résultats pharmacocinétiques portant sur l'administration par voie transdermique chez l'animal et l'humain font état d'une absorption générale minime, voire nulle, de l'imiquimod ainsi administré. La concentration sérique d'imiquimod n'était pas quantifiable chez les rats ayant reçu 3 doses topiques de 5 mg/kg par semaine pendant 4 semaines; de faibles concentrations de métabolites ont pu être quantifiées après la dernière dose, mais non après la première. Après l'administration d'une seule dose topique importante (21 mg/kg) de crème d'imiquimod- ^{14}C à 5 %, de faibles concentrations plasmiqes d'imiquimod ont pu être décelées chez le cobaye.

Des études sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'une dose orale chez des animaux de laboratoire ont montré une biotransformation importante suivie de l'excrétion des métabolites par voie urinaire et biliaire. La distribution tissulaire est rapide, et la substance est éliminée après 2 ou 3 jours, sauf dans les tissus pigmentés, comme la peau et le canal uvéal de l'œil. Aucun signe de toxicité oculaire n'a été mis en évidence dans des études, d'une durée de 6 mois, portant sur la toxicité par voie orale chez le rat et le singe. Au cours de ces études, on a administré de fortes doses quotidiennes d'imiquimod.

On a observé une absorption percutanée de la crème d'imiquimod à 5 % à la suite d'une application topique, pendant 8 à 12 heures, sur la peau intacte de sujets sains et sur la peau de sujets atteints de condylomes génitaux ou de kératose actinique. Chez les sujets atteints de kératose actinique, on a observé une excrétion urinaire inférieure à 0,6 % de la dose appliquée. En raison de cette faible absorption percutanée, les concentrations sériques d'imiquimod et de ses métabolites ont été faibles ou indétectables chez ces sujets.

Études cliniques

Les résultats des études de phase I sur l'innocuité pour la peau, menées chez des adultes volontaires bien portants, révèlent que la crème ALDARA P cause de l'irritation sur la peau saine et, dans une moindre mesure, sur la peau endommagée par le soleil. Rien n'indique que la substance cause une photoirritation, une phototoxicité, une photo-allergénicité ou une sensibilisation par contact sur la peau saine. Cependant, les épreuves de phototoxicité sont incomplètes, car les longueurs d'onde du rayonnement UVB n'ont pas été incluses, et la crème ALDARA P présente une absorption maximale dans la région UVB (320 nm) du spectre optique.

Carcinome basocellulaire superficiel

Dans deux études cliniques à double insu contrôlées par placebo (excipient), 364 patients atteints d'un carcinome basocellulaire superficiel confirmé par biopsie ont reçu la crème ALDARA P ou l'excipient 5 fois par semaine pendant 6 semaines. Les tumeurs visées devaient avoir une surface minimale de 0,5 cm² et un diamètre maximal de 2,0 cm. Les tumeurs situées à moins de 1 cm de la naissance des cheveux, des yeux, du nez, de la bouche ou des oreilles, ou encore dans la région anogénitale ou sur les mains ou les pieds ainsi que celles qui présentaient des caractéristiques atypiques ont été exclues. Douze semaines après la dernière application de la crème à l'étude, la réponse clinique de la tumeur visée a été évaluée. Après l'évaluation clinique, la région contenant la tumeur a été entièrement excisée et la présence de tissu tumoral a été évaluée par examen histologique.

Le principal paramètre d'efficacité était le taux de réponse complète défini comme la proportion de patients chez qui le CBCs ciblé avait été éliminé sur le plan clinique (visuel) et histologique, 12 semaines après le traitement.

Les sujets des études étaient âgés de 31 à 89 ans (médiane de 60 ans) et 65 % d'entre eux avaient une peau de type I ou II selon la classification de Fitzpatrick. Les données sur l'élimination composée (définie comme l'élimination clinique et histologique) et sur l'élimination histologique sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Taux d'élimination des carcinomes basocellulaire superficiels 12 semaines après le traitement			
Étude	Paramètre	Crème ALDARA P	Excipient
1393- IMIQ	Élimination composée	70 % (66/94)	2 % (2/89)
	Élimination histologique	78 % (73/94)	6 % (5/89)
1408- IMIQ	Élimination composée	80 % (73/91)	1 % (1/90)
	Élimination histologique	87 % (79/91)	1 % (1/90)

Résultats groupés	Élimination composée	75 % (139/185)	2 % (3/179)
	Élimination histologique	82 % (152/185)	3 % (6/179)

Il y avait une association statistiquement significative entre le taux d'élimination composée et l'intensité de l'érythème, de l'érosion et de la formation de croûtes observée par le chercheur au cours de l'étude.

Une étude de suivi non contrôlée de 5 ans a été menée pour évaluer la récurrence des CBCs traités par la crème ALDARA P à raison de 1 fois par jour, 5 fois par semaine pendant 6 semaines. Les critères d'inclusion des tumeurs cibles étaient les mêmes que ceux des études de courte durée décrites ci-dessus. L'évaluation de l'efficacité a été effectuée uniquement au moyen de paramètres cliniques (c.-à-d., sans évaluation histologique). Douze semaines après le traitement, on a examiné les patients pour déceler d'éventuels signes de persistance de CBCs. Les sujets ne présentant aucun signe clinique de CBCs ont été admis à l'étude de suivi de longue durée. Le taux d'élimination initial 12 semaines après le traitement était de 90 % (163/182), et 162 sujets ont été admis à l'étude de suivi de longue durée pendant une période allant jusqu'à 5 ans.

Au moment de la visite effectuée au 60^e mois de la période de suivi, 18 patients ont présenté des signes cliniques d'une récurrence de CBCs au site de la tumeur cible. Dans le cas des 162 patients chez qui la tumeur a été initialement éliminée et qui ont été admis à la période de suivi, le taux d'absence de récurrence au 60^e mois était de 87 % selon la méthode des tables de survie. C'est pendant les 12 premiers mois du suivi prolongé que l'incidence des récurrences était la plus élevée, le taux de récurrence diminuant dans les années subséquentes. Chez l'ensemble des patients traités (n = 182), on estimait à 78 % la probabilité que leur tumeur soit initialement éliminée et qu'ils n'aient aucune récurrence pendant toute la période de suivi de 5 ans.

Estimation du taux d'élimination de carcinome basocellulaire superficiel				
Période de suivi				
Visite de suivi 12 semaines après le traitement	N ^{bre} de sujets chez lesquels la tumeur n'est pas réapparue sur le plan clinique	N ^{bre} de sujets ayant une récidive de CBCs	N ^{bre} de sujets sans CBCs qui se sont retirés de l'étude à cette visite ^a	Estimation du taux de patients chez qui la tumeur a été éliminée sur le plan clinique et qui n'ont pas eu de récurrence ^b (n = 182)
3 ^e mois	153	4	5	87 %
6 ^e mois	149	4	0	85 %
12 ^e mois	143	2	4	84 %
24 ^e mois	138	4	1	82 %
36 ^e mois	136	0	2	82 %
48 ^e mois	127	2	7	80 %
60 ^e mois	125	2	---	78 %

^a Les motifs de retrait comprenaient le décès, la non-observance et des motifs personnels.

^b Le taux estimé de patients, sur les 182 traités, chez qui la tumeur a été éliminée sur le plan clinique et qui n'ont pas eu de récurrence a été déterminé en multipliant le taux d'élimination initiale à la 12^e semaine après le traitement (0,90) par le taux estimé d'absence de récurrence établi à partir de l'analyse du temps écoulé avant la manifestation fondée sur la méthode des tables de survie dans le cas des patients chez qui la tumeur a été éliminée au cours de la période de suivi prolongé de 5 ans commençant après la visite effectuée à la 12^e semaine suivant le traitement.

Kératose actinique

Dans 2 études cliniques à double insu contrôlées par placebo (excipient), 436 patients atteints de kératose actinique à la tête ont reçu la crème ALDARA P ou l'excipient 2 fois par semaine pendant 16 semaines. Des patients présentant de 4 à 8 lésions de kératose actinique cliniquement typiques, visibles, discrètes, non hyperkératosiques et non hypertrophiques à l'intérieur d'une région contiguë de 25 cm² sur le visage ou une zone de calvitie du cuir chevelu ont été recrutés et randomisés dans un rapport de 1:1 en vue de recevoir un traitement actif ou un placebo. Au jour prévu pour l'administration du médicament, la crème à l'étude a été appliquée sur la totalité de la région de 25 cm² avant le coucher et laissée en place pendant 8 heures environ. Le traitement s'est poursuivi 2 fois par semaine, pendant 16 semaines. Huit semaines après la dernière application prévue de la crème, on a évalué la réponse clinique de chacun des patients. Le principal paramètre d'efficacité a été l'élimination totale. Celle-ci était définie comme un nombre de lésions de kératose actinique égal à zéro après 8 semaines de traitement. Un deuxième paramètre d'efficacité a été l'élimination partielle, définie comme le pourcentage de patients chez lesquels ont disparu 75 % ou plus des lésions de kératose actinique présentes à l'origine.

Les populations étudiées comprenaient des patients âgés de 37 à 88 ans (médiane de 66 ans) et 55 % des sujets présentaient des types de peau I ou II selon la classification de Fitzpatrick. Tous les patients traités par l'imiquimod étaient de race blanche. Au total, dans les deux études, 9 patients du groupe traité par l'imiquimod et 11 patients du groupe recevant le placebo se sont retirés de la phase d'évaluation prévue de 8 semaines à la suite du traitement. Les taux d'élimination totale et d'élimination partielle sont présentés dans le tableau suivant.

Taux d'élimination totale (disparition de 100 % des lésions)					
Étude	Crème ALDARA P	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Différence dans les taux d'élimination totale	Intervalle de confiance à 95 % pour la différence
1444-IMIQ	46 % (49/107)	3 % (3/110)	< 0,0001	43 %	(33 %, 53 %)
1446-IMIQ	44 % (48/108)	4 % (4/111)	< 0,0001	41 %	(31 %, 51 %)

Taux d'élimination partielle (disparition de 75 % ou plus des lésions)					
Étude	Crème ALDARA P	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Différence dans les taux d'élimination partielle	Intervalle de confiance à 95 % pour la différence
1444-IMIQ	60 % (64/107)	10 % (11/110)	< 0,0001	50 %	(39 %, 61 %)
1446-IMIQ	58 % (63/108)	14 % (15/111)	< 0,0001	45 %	(34 %, 56 %)

Il y avait une association statistiquement significative entre le taux d'élimination totale et l'intensité de l'érythème observée par l'expert clinique au cours de l'étude.

Durant le traitement par la crème ALDARA P, des lésions de kératose actinique subcliniques peuvent apparaître dans la région traitée. Au cours du traitement, 48 % (103/215) des patients ont noté une augmentation des lésions de kératose actinique par rapport au nombre de lésions présentes à l'origine dans la région traitée. Les patients présentant une augmentation du nombre de lésions ont affiché des réponses semblables à celles observées chez ceux qui n'ont pas eu d'augmentation.

La kératose actinique peut réapparaître chez des patients dont les lésions avaient semblé être complètement éliminées après le traitement par l'imiquimod. Dans une étude de suivi par observation, le sous-groupe de sujets ayant obtenu l'élimination complète de leurs lésions de kératose actinique à la visite de 8 semaines après le traitement dans le cadre des deux essais à répartition aléatoire mentionnés plus haut ont été réévalués 12 à 18 mois après cette visite. Au total, 104 des 436 participants ont obtenu une élimination complète et étaient donc admissibles à cette étude, soit 97 des 215 patients (45 %) affectés à l'imiquimod et 7 des 221 patients (3 %) affectés à l'excipient. Des 104 patients admissibles, 57 ont participé à l'étude. Durant une période de suivi médiane de 16 mois, 42,6 % (23/54) des sujets traités par l'imiquimod et 33,3 % (1/3) des sujets ayant reçu l'excipient ont eu une récurrence de kératose actinique dans la région initialement traitée (c'est-à-dire que la fréquence de disparition soutenue [fréquence des cas chez qui il y a eu une disparition clinique des lésions et le maintien de cette disparition] dans les deux essais à répartition aléatoire originaux a été estimée à 26 % pour le groupe sous imiquimod et à 2 % pour le groupe sous placebo). De plus, chez un patient qui avait reçu de l'imiquimod 3 fois par semaine pour le traitement de lésions de kératose actinique dans le cadre d'un autre essai clinique (non décrit ci-dessus) et qui avait obtenu une disparition clinique complète des lésions

8 semaines après le traitement, un carcinome spinocellulaire *in situ* est apparu dans la région traitée et a été excisé avant la réévaluation à la visite de suivi de 12 à 18 mois après le traitement.

Condylomes génitaux externes

Dans une étude à double insu contrôlée par placebo, menée auprès de 209 patients de 18 ans et plus, par ailleurs en bonne santé et dont le diagnostic histologique a confirmé la présence de condylomes génitaux et périanaux, les sujets ont été traités par la crème ALDARA P à 5 % ou une crème placebo, à raison de 3 fois par semaine pendant une période maximale de 16 semaines. Les dimensions moyennes des lésions originales étaient de 69 mm² (de 8 à 5525 mm²). La crème ALDARA P s'est avérée sûre et efficace pour le traitement des condylomes génitaux et périanaux (consulter le tableau ci-dessous). Le taux d'élimination du groupe traité par la crème ALDARA P était beaucoup plus élevé que celui du groupe témoin. Le pourcentage de patients faisant état d'une élimination totale de leurs condylomes génitaux et périanaux était de 72 % pour les femmes et de 33 % pour les hommes. Une réduction des tissus atteints était visible après 2 semaines et la durée moyenne de l'élimination totale a été de 10 semaines; cependant, certains patients ont dû suivre le traitement pendant 16 semaines. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par la crème ALDARA P que de patients traités par la crème placebo ont vu leurs lésions originales diminuer de surface de plus de 50 % (85 % contre 38 % chez les femmes et 70 % contre 22 % chez les hommes respectivement). De 6 à 19 % des patients guéris ont subi une récurrence des condylomes pendant la période de suivi de 12 semaines.

Taux d'élimination et de récurrence					
Application 3 fois par semaine – Étude 1004					
Groupe de patients	Groupe traité	Élimination totale ^a		Taux de récurrence ^b	
Tous les patients	Crème ALDARA P	50 %	(54/109)	13 %	(6/45)
	Placebo	11 %	(11/100)	10 %	(1/10)
Femmes	Crème ALDARA P	72 %	(33/46)	19 %	(5/27)
	Placebo	20 %	(8/40)	14 %	(1/7)
Hommes	Crème ALDARA P	33 %	(21/63)	6 %	(1/18)
	Placebo	5 %	(3/60)	0 %	(0/3)

^a Analyse des sujets retenus au début de l'étude clinique (selon l'intention de traiter).

^b Patients ayant obtenu une élimination totale qui ont présenté une récurrence des condylomes originalement traités pendant la période de suivi de 12 semaines.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë par voie cutanée menées chez des lapins ayant reçu de l'imiquimod non préparé sous occlusion n'ont révélé aucun effet toxique à des doses très élevées, soit 5000 mg/kg. Des études portant sur l'administration par voie orale, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intraveineuse de doses uniques ont montré que l'imiquimod stimule le système nerveux central (SNC) et provoque des convulsions aux doses létales. Cependant, aucun signe de toxicité pour le SNC n'a été observé lorsqu'on administrait de faibles doses à répétition (100 mg/kg ou moins) aux animaux.

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	403
	intrapéritonéale	879
Rat	orale	1665
	intrapéritonéale	763
	sous-cutanée	≈ 20
Lapin	transdermique	> 5000
Singe	orale	> 200
	perfusion intraveineuse	≈ 8
	bolus intraveineux	> 6

Études portant sur l'irritation et la sensibilisation

Des études portant sur l'irritation cutanée chez le lapin ont montré que l'imiquimod était non irritant lorsqu'il est administré non préparé à des doses de 500 mg ou préparé à des doses allant jusqu'à 250 mg par région. L'imiquimod non préparé provoque une irritation oculaire légère ou nulle chez le lapin lorsqu'il est administré sous forme non préparée à des doses de 100 mg/œil ou sous forme préparée à des doses allant jusqu'à 5 mg/œil. L'imiquimod préparé n'a provoqué aucune irritation vaginale chez le rat et le lapin à des doses respectives de 10 et 50 mg administrées tous les 2 jours pendant 10 jours. Des études de sensibilisation cutanée effectuées chez le cobaye ont montré que la crème d'imiquimod à 5 % n'était pas un sensibilisant cutané. La comparaison de la réaction cutanée provoquée par la crème d'imiquimod chez des espèces animales (rat, souris, lapin) avec les résultats de l'étude clinique ont révélé que les résultats obtenus pour la souris et le lapin sont comparables à ceux des humains. L'irritation cutanée plus grave chez le rat n'est pas prédictive de la réaction chez l'humain.

Toxicité chronique

Deux études de toxicité par voie cutanée de doses répétées chez le rat ont révélé une irritation cutanée reliée au composé, mais non à la dose. Une baisse du poids corporel reliée à la dose a également été observée chez les rats mâles. Aucun signe de toxicité générale n'a été observé à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg administrées 3 fois par semaine pendant 4 semaines ou à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg administrées 3 fois par semaine pendant 16 semaines.

Les effets indésirables relevés dans le cadre des études de toxicité par voie orale de multiples doses élevées (de 10 à 30 mg/kg) administrées à des rats et à des singes peuvent être reliés aux effets pharmacologiques exagérés de l'induction excessive de cytokines et de la stimulation lymphoïde: réduction des gains pondéraux, anémie, modifications des protéines sériques et décès. L'administration quotidienne de doses élevées d'imiquimod n'a produit aucune nécrose des organes; le composé est non cytotoxique. L'examen des animaux en rétablissement a montré que les effets indésirables étaient facilement réversibles. La dose administrée par voie orale ne produisant aucun effet indésirable a été établie à 3 mg/kg par jour chez le rat et le singe après l'administration d'une dose quotidienne pendant 6 mois.

Cancérogénicité

Des essais *in vivo* étalés sur 2 ans, menés sur des rats Wistar (administration orale quotidienne de 3 mg/kg au maximum) et des souris CD-1 (application topique de 4,5 mg/kg au maximum, 3 fois par semaine), n'ont mis en évidence aucun signe de cancérogénicité chez les rats mâles et femelles ni chez les souris femelles. Le taux de tumeurs hépatiques chez les souris mâles exposées à la plus haute concentration d'imiquimod était supérieur au taux du groupe témoin. Toutefois, le nombre de tumeurs observées se situait à l'intérieur de la fourchette de taux d'apparition de tumeurs, relevés par le passé chez les souris CD-1. Il est généralement admis que l'augmentation du nombre de tumeurs hépatiques chez les souris mâles, liée à une absence d'autres réponses néoplasiques chez les rats ou les souris, n'est pas un indicateur de cancérogénicité pour les humains.

Dans une étude sur la photo cancérogénicité chez les souris *nude*, les animaux ont reçu la crème ALDARA P 3 fois par semaine à des concentrations d'imiquimod de 0,03 %, de 0,1 % et de 0,3 %, et elles ont subi une irradiation par de la lumière solaire ultraviolette 5 jours par semaine pendant 40 semaines. Les animaux ont ensuite été observés pendant 12 autres semaines. La crème contenant l'excipient a favorisé l'apparition de tumeurs cutanées provoquées par les rayons ultraviolets. La crème ALDARA P n'exerce pas d'effets sur l'apparition des tumeurs supérieurs à ceux exercés par l'excipient (c'est-à-dire que l'ajout, à l'excipient, du principe actif (imiquimod) n'a pas entraîné l'apparition de plus de tumeurs qu'avec l'excipient seul).

Mutagénicité

Huit tests de mutagénicité de l'imiquimod ont été menés, soit le test de Ames, l'analyse du lymphome de souris, le test de l'aberration chromosomique de cellules CHO, le test de l'aberration chromosomique de lymphocytes humains, le test de transformation de cellules SHE, l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse de rat et de hamster ainsi que le test du dominant létal chez la souris. Aucun n'a révélé d'activité mutagène.

Reproduction et tératologie

Des études tératologiques effectuées chez le rat et le lapin à des doses orales de 1 à 20 mg/kg et à des doses intraveineuses de 0,5 à 2,0 mg/kg n'ont révélé aucun effet tératogène. Les doses élevées administrées dans les 2 études ont provoqué certains effets indésirables chez la mère reliés à la toxicité maternelle. Cette dernière était visible chez les petits des mères ayant reçu des doses élevées; ils présentaient en effet un poids réduit et un retard de l'ossification chez le rat. Au cours d'une étude menée chez des lapines gravides auxquelles on a administré par voie intraveineuse des doses radiomarquées de 1 mg/kg entre les 6^e et 18^e jours de gestation pour un total de 13 doses, on a relevé des signes de substance radiomarquée dans l'utérus, le placenta, le liquide amniotique et les fœtus, sans concentration préférentielle dans le produit de conception.

Dans une étude générale sur la reproduction chez le rat, au cours de laquelle on a administré par voie orale des doses quotidiennes de 1,5 à 6,0 mg/kg, on a observé une toxicité reliée au médicament à la dose la plus élevée dans la génération F0, sans toutefois relever d'effets indésirables sur la reproduction. Des anomalies d'ossification réversibles ont été observées dans les petits du groupe ayant reçu la dose élevée. Cette étude n'a mis en évidence aucun effet sur la croissance, le développement, le comportement, l'apprentissage, la mémoire ou la reproduction parmi la deuxième génération. Chez des rats, l'administration orale quotidienne d'imiquimod à

des doses atteignant 8 fois la dose recommandée pour les humains en mg/m², pendant la reproduction, la gestation, la parturition et la lactation, n'a révélé aucun effet négatif sur la reproduction.

RÉFÉRENCES

1. Arany I, Tyring S, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH et al. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res* 1999;43:55-63.
2. Bernstein DI, Harrison CJ. Effects of the Immunomodulating Agent R-837 on Acute and Latent Herpes Simplex Virus Type 2 Infections. *Antimicro Agents and Chemotherapy* 1989;33(9):1511-1515.
3. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Effects of Therapy with an Immunomodulator (Imiquimod, R-837) Alone and with Acyclovir on Genital HSV-2 Infection in Guinea-Pigs When Begun After Lesion Development. *Antiviral Res* 1993;20:45-55.
4. Dahl MV. Imiquimod: An immune response modifier. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):S1-5.
5. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):S12-17.
6. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL *et al.* Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
7. Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* 2003;29(10):1027-1034.
8. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, Carey-Yard M *et al.* Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD & AIDS* 2001;12:22-28.
9. Harrison CJ, Miller RL, Bernstein DI. Posttherapy Suppression of Genital Herpes Simplex Virus (HSV) Recurrences and Enhancement of HSV-Specific T-Cell Memory by Imiquimod in Guinea Pigs. *Antimicro Agents and Chemo* 1994;38(9):2059-2064.
10. Kende M, Lupton HW, Canonico PG. Treatment of Experimental Viral Infections with Immuno-modulators. *Adv Biosci* 1988;68:51-63.
11. Miller RL, Birmachu W, Gerster JF *et al.* Imiquimod Cytokine Induction and Antiviral Activity. *Intl Antiviral News* 1995;3(7):111-113.
12. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharm* 1999;21:1-14.
13. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimods. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):S6-11.

14. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM *et al.* Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609. *J Leuk Biol* 1995;58:365-372.
15. Tying SK. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res* 2000;60(9):584-596.
16. Tying SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH *et al.* A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998;178(August): 551-555.
17. Weeks CE, Gibson SJ. Induction of Interferon and Other Cytokines by Imiquimod and its Hydroxylated Metabolite R-842 in Human Blood Cells In Vitro. *J Interferon Res* 1994;14:81-85.
18. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, Lee JH, Fox TL *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* May 2004;50(5):714-21.
19. Benson E. Imiquimod: potential risk of an immunostimulant. *Australas J Dermatol* 2004;45:123-4.
20. Rajan N, Langtry JAA. Generalized exacerbation of psoriasis associated with imiquimod cream treatment of superficial basal cell carcinomas. *Clin Exp Dermatol* 2005;31:140-1.
21. Wu, JK, Siller G, Strutton G. Psoriasis induced by topical imiquimod. *Australas J Dermatol* 2004;45:47-50.
22. Gollnick H, Barona CG, Frank RGJ, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, Munzel U. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2008; 18(6):1-6.