

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZYCLARA^{MD}
Imiquimod
Crème à 2,5 % et à 3,75 %

Modificateur de la réponse immunitaire

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

Date de révision:
29 octobre 2020

Numéro de contrôle: 241058

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	16

PrZYCLARA^{MD}
Imiquimod
Crème à 2,5 % et à 3,75 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Crème (2,5 et 3,75 % p/p) Disponible en pompe contenant 7,5 g de crème	Acide isostéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, gelée de pétrole blanche, polysorbate 60, monostéarate de sorbitan, glycérine, gomme de xanthane, eau purifiée, alcool benzylique, méthylparabène et propylparabène.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème ZYCLARA est indiquée :

- pour le traitement topique par champ des lésions multiples de kératose actinique (KA) typiques visibles ou palpables au visage ou sur les zones de calvitie du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, que ces lésions soient présentes au début du traitement ou révélées pendant le traitement.

Gériatrie (> 65 ans)

Globalement, aucune différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes n'a été observée dans les études cliniques en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité de la crème ZYCLARA (*voir la section* intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie).

Pédiatrie

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

Patients immunodéprimés

L'innocuité et l'efficacité de la crème ZYCLARA chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies (*voir la section* intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

CONTRE-INDICATIONS

La crème ZYCLARA est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de réaction de sensibilité à l'imiquimod ou à l'un des composants de la préparation. Il faut mettre fin au traitement en cas d'hypersensibilité à l'un de ses ingrédients (*voir la section* intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'efficacité de la crème ZYCLARA dans la prévention du carcinome spinocellulaire (CSC) associé à la KA n'a pas été établie.

L'innocuité et l'efficacité de la crème ZYCLARA appliquée de façon topique sur une zone plus étendue que le visage ou le cuir chevelu dégarni (environ 200 cm²) n'ont pas été établies. Par conséquent, l'application topique de crème ZYCLARA sur une zone plus étendue n'est pas recommandée.

Réactions générales

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

Une lymphadénopathie est survenue chez 1,9 % des patients atteints de kératose actinique traités par la crème ZYCLARA à 3,75 % et chez 2,5 % des patients traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % (*voir la section* intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). Cette réaction a disparu chez tous les patients dans les quatre semaines suivant la fin du traitement.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Immunitaire

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

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

Sensibilité

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

Peau

Les réactions cutanées locales comme l'érythème, la formation de croûtes, la desquamation et la sécheresse de la peau ainsi que l'œdème sont fréquentes.

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

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

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

Durant la période d'utilisation de la crème ZYCLARA, l'exposition à la lumière solaire (y compris aux lampes solaires) doit être évitée ou réduite à cause d'une sensibilité accrue aux coups de soleil. On doit conseiller aux patients traités par la crème ZYCLARA de se protéger en portant des vêtements protecteurs (p. ex. un chapeau). L'utilisation de la crème ZYCLARA est déconseillée chez les patients atteints d'un coup de soleil tant qu'ils n'ont pas récupéré complètement. Les patients susceptibles d'être très exposés au soleil, notamment à cause de leur travail, et les patients très sensibles au soleil doivent faire preuve de prudence en utilisant la crème ZYCLARA. La phototoxicité associée à la crème ZYCLARA n'a pas été suffisamment évaluée. L'augmentation de la cancérogénicité attribuable aux rayons ultraviolets ne dépend pas forcément des mécanismes liés à la phototoxicité. Dans une étude de photocarcinogénicité menée chez l'animal, la crème d'imiquimod a réduit le temps écoulé avant la formation de tumeurs cutanées (*voir la section* intitulée TOXICOLOGIE, Carcinogénicité). Par conséquent, il serait plus prudent que les patients évitent de s'exposer à la lumière solaire naturelle ou artificielle ou réduisent au minimum leur exposition.

Populations particulières

Femmes enceintes

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

Femmes qui allaitent

On ignore si l'imiquimod, appliqué de façon topique, est éliminé dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre la crème ZYCLARA à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans)

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

Gériatrie (> 65 ans)

Parmi les 160 patients traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % dans les études cliniques, 72 étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi les 160 patients traités par la crème ZYCLARA à 3,75 % dans les études cliniques, 78 étaient âgés de 65 ans ou plus. Globalement, aucune différence entre ces patients et les patients plus jeunes n'a été observée en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du médicament. Aucune autre expérience clinique n'a permis d'observer des différences de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais la possibilité que certains patients âgés présentent une plus grande sensibilité ne peut être écartée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Trois études pivots de phase 3 appuient l'utilisation de la crème ZYCLARA pour le traitement de la kératose actinique. Les résultats des études 1 et 2 sont regroupés, tandis que les données de l'étude 3 sont présentées séparément.

Résultats des essais cliniques 1 et 2

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à la crème ZYCLARA à 2,5 %, à la crème ZYCLARA à 3,75 % ou à un placebo chez 479 patients ayant participé à deux études à double insu et contrôlées par placebo. Les participants de ces études ne devaient pas avoir subi de cryochirurgie dans la région à traiter au cours des 90 jours qui précédaient le traitement. Les patients ont appliqué la crème ZYCLARA ou le placebo sur la peau de la région affectée (sur tout le visage ou le cuir chevelu dégarni) une fois par jour pendant deux cycles de traitement de 2 semaines séparés par une période sans traitement de 2 semaines.

Tableau 1 : Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % ou à 3,75 % et se manifestant à une fréquence plus élevée que chez les patients traités par le placebo dans les deux études combinées

Terme privilégié	Crème ZYCLARA à 2,5 % (n = 160)	Crème ZYCLARA à 3,75 % (n = 160)	Placebo (n = 159)
Céphalées	3 (1,9 %)	10 (6,3 %)	5 (3,1 %)
Prurit au point d'application	6 (3,8 %)	7 (4,4 %)	1 (0,6 %)
Fatigue	2 (1,3 %)	7 (4,4 %)	0 (0 %)
Syndrome pseudo grippal	6 (3,8 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
Nausées	1 (0,6 %)	6 (3,8 %)	2 (1,3 %)
Irritation au point d'application	4 (2,5 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
Douleur au point d'application	2 (1,3 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
Pyrexie	0 (0 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
Anorexie	0 (0 %)	4 (2,5 %)	0 (0 %)
Arthralgie	4 (2,5 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Étourdissements	1 (0,6 %)	4 (2,5 %)	0 (0 %)
Herpès	0 (0 %)	4 (2,5 %)	1 (0,6 %)
Lymphadénopathie	4 (2,5 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
Herpès buccal	4 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Douleur	1 (0,6 %)	4 (2,5 %)	0 (0 %)
Bronchite	3 (1,9 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
Chéilite	3 (1,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Douleur thoracique	0 (0 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
Diarrhée	2 (1,3 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
Pneumonie	3 (1,9 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)
Angor	2 (1,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Stomatite aphteuse	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
Enflure au point d'application	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Élévation de la glycémie	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Dermatite	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Intoxication alimentaire	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Insomnie	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Douleur laryngopharyngée	2 (1,3 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)
Douleur liée à l'intervention	2 (1,3 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)
Rhinite	2 (1,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Kératose séborrhéique	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Carcinome spinocellulaire	0 (0 %)	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)
Vomissements	0 (0 %)	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)

Tableau 2 : Réactions au point d'application observées par l'investigateur chez les patients traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % ou à 3,75 %

Terme inclus	Crème ZYCLARA à 2,5 %* (n = 160)	Crème ZYCLARA à 3,75 %* (n = 160)	Placebo* (n = 159)
Toute réaction au point d'application	10 (6,3 %)	17 (10,6 %)	2 (1,3 %)
Prurit au point d'application	6 (3,8 %)	7 (4,4 %)	1 (0,6 %)
Irritation au point d'application	4 (2,5 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
Douleur au point d'application	2 (1,3 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
Enflure au point d'application	0 (0 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Sécheresse au point d'application	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Infection au point d'application	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Paresthésie au point d'application	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Cicatrice au point d'application	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)

* jusqu'à 2 sachets par jour

Les données sur les réactions cutanées locales ont été recueillies séparément de celles sur l'effet indésirable « réaction au point d'application » afin de fournir un meilleur portrait des types particuliers de réactions locales susceptibles d'être observées. Les réactions cutanées locales signalées le plus souvent ont été l'érythème, la desquamation et la sécheresse de la peau ainsi que la formation de croûtes. La prévalence et la gravité des réactions cutanées locales qui se sont produites durant les études contrôlées sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Réactions cutanées locales dans la région traitée observées par l'investigateur chez les patients traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % ou à 3,75 %

	Crème ZYCLARA à 2,5 % (n = 160)		Crème ZYCLARA à 3,75 % (n = 160)		Placebo (n = 159)	
	Tous grades	Grave	Tous grades	Grave	Tous grades	Grave
Érythème	154 (96,3 %)	23 (14,4 %)	154 (96,3 %)	40 (25,2 %)	124 (78,0 %)	0 (0,0 %)
Œdème	101 (63,1 %)	6 (3,8 %)	120 (75,0 %)	9 (5,7 %)	31 (19,5 %)	0 (0,0 %)
Suintement / exsudat	63 (39,4 %)	2 (1,3 %)	81 (50,6 %)	9 (5,7 %)	6 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Desquamation et sécheresse de la peau	141 (88,1 %)	7 (4,4 %)	147 (91,9 %)	13 (8,2 %)	123 (77,4 %)	2 (1,3 %)
Formation de croûtes	135 (84,4 %)	15 (9,4 %)	149 (93,1 %)	22 (13,8 %)	72 (45,3 %)	0 (0,0 %)
Érosion / ulcération	84 (52,5 %)	15 (9,4 %)	99 (61,9 %)	17 (10,7 %)	14 (8,8 %)	0 (0,0 %)

Les réactions cutanées locales peuvent s'étendre au-delà de la région traitée.

Globalement, dans les essais cliniques, 11 % des patients (17/160) du groupe traité par la crème ZYCLARA à 2,5 % et 0 % des patients du groupe recevant l'excipient en crème ont eu besoin d'une période de repos thérapeutique à la suite de réactions cutanées locales indésirables.

Résultats de l'essai clinique 3

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à la crème ZYCLARA à 3,75 % ou à un excipient appliqués après une cryochirurgie chez 247 patients présentant de multiples lésions de KA sur le visage admis dans une étude à double insu contrôlée par excipient. Le traitement par la crème à l'étude a été instauré une fois que la peau du visage avait suffisamment cicatrisé après la cryochirurgie (moyenne de 12 jours, étendue de 5 à 25 jours). Les patients ont appliqué jusqu'à deux sachets par jour de crème ZYCLARA ou d'excipient pendant deux cycles de traitement de 2 semaines séparés par une période sans traitement de 2 semaines.

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients traités par la crème ZYCLARA à 3,75 % après une cryochirurgie et se manifestant à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant l'excipient

Terme privilégié	Crème ZYCLARA à 3,75 % après une cryochirurgie (n = 126)	Excipient après une cryochirurgie (n = 121)
Prurit au point d'application	12 (9,5)	1 (0,8)
Irritation au point d'application	7 (5,6)	1 (0,8)
Douleur au point d'application	6 (4,8)	0 (0,0)
Myalgie	6 (4,8)	1 (0,8)
Nausées	6 (4,8)	0 (0,0)
Fatigue	5 (4,0)	1 (0,8)
Céphalées	3 (2,4)	0 (0,0)
Syndrome pseudo grippal	3 (2,4)	1 (0,8)
Douleur liée à l'intervention	3 (2,4)	0 (0,0)
Anorexie	2 (1,6)	0 (0,0)
Conjonctivite	2 (1,6)	0 (0,0)
Étourdissements	2 (1,6)	0 (0,0)
Hémorragie	2 (1,6)	0 (0,0)
Lymphadénopathie	2 (1,6)	0 (0,0)
Œdème périphérique	2 (1,6)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	2 (1,6)	0 (0,0)
Paresthésie	2 (1,6)	0 (0,0)
Infection staphylococcique	2 (1,6)	0 (0,0)

Tableau 5 : Réactions cutanées locales dans la région traitée observées par l'investigateur chez les patients traités par la crème ZYCLARA à 3,75 % après une cryochirurgie

	Crème ZYCLARA à 3,75 % après une cryochirurgie (n = 126)		Excipient après une cryochirurgie (n = 121)	
	Tous grades*	Grave	Tous grades*	Grave
Érythème	125 (99,2)	36 (28,6)	88 (72,7)	2 (1,7)
Formation de croûtes	112 (88,9)	16 (12,7)	22 (18,2)	0 (0,0)
Desquamation / sécheresse de la peau	114 (90,5)	9 (7,1)	81 (66,9)	0 (0,0)
Œdème	93 (73,8)	2 (1,6)	9 (7,4)	0 (0,0)
Érosion / ulcération	60 (47,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)
Suintement / exsudat	64 (50,8)	4 (3,2)	3 (2,5)	0 (0,0)

* Tous grades : léger, modéré ou grave

Les réactions cutanées locales peuvent s'étendre au-delà de la région traitée.

Les autres effets indésirables observés chez les patients atteints de KA traités par un schéma thérapeutique à base de crème d'imiquimod à 3,75 % ou à 2,5 % (dont les cycles duraient plus de deux semaines) sont les suivants : hémorragie au point d'application, gêne au point d'application, érythème au point d'application, hypersensibilité au point d'application, augmentation de la cholestérolémie, sensation de brûlure, frissons, toux, sécheresse de la peau, diverticulite, dysgueusie, dysphonie, otalgie, zona, impétigo, grippe, léthargie, infection des voies respiratoires inférieures, douleur musculosquelettique, myalgie, rhinopharyngite, pancytopenie, œdème périorbital, prurit, congestion sinusale, sinusite, tachycardie, maux d'estomac, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire et vertige.

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

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

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés dans le cadre de l'utilisation de la crème ALDARA (imiquimod) à 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, tachycardie supraventriculaire, 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, rétention urinaire, dysurie.

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

Troubles vasculaires : syndrome de Schoenlein-Henoch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On n'a pas établi d'interaction entre la crème ZYCLARA 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 pimecrolimus, le mofétilmycophénolate, la cyclosporine ou le méthotrexate.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La crème ZYCLARA (2 actionnements complets de la pompe) doit être appliquée une fois par jour avant le coucher sur la peau de la région affectée (champ) à traiter pendant 2 cycles de traitement de 2 semaines séparés par une période sans traitement de 2 semaines ou selon les directives du médecin.

Le traitement par la crème ZYCLARA ne doit pas être instauré avant que la peau n'ait cicatrisé après la cryochirurgie. Le cas échéant, la cryochirurgie doit se terminer au moins 2 semaines avant l'application de la crème ZYCLARA.

On ne doit pas prescrire au patient plus de deux pompes de 7,5 g pour toute la durée prévue des deux cycles de traitement.

Dose oubliée

Chaque cycle de traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 2 semaines en raison de l'omission de doses ou de périodes de repos.

Administration

Avant d'appliquer la crème, le patient doit laver la région à traiter avec un savon doux et de l'eau et la sécher parfaitement. Il doit ensuite appliquer une mince couche de crème ZYCLARA sur toute la région à traiter et la faire pénétrer jusqu'à ce que la crème ne soit plus visible. La quantité libérée par au plus 2 actionnements complets de la pompe de crème ZYCLARA peut être appliquée sur la région à traiter (visage ou cuir chevelu, mais pas les deux) au moment de chaque application quotidienne. Une fois le traitement complet terminé, toute pompe restant doit être jeté. **La crème ZYCLARA doit être laissée sur la peau pendant environ 8 heures, après quoi il faut l'enlever en lavant la région traitée, puis se laver les mains avec un savon doux et de l'eau.** Le médecin doit faire une démonstration de la bonne technique d'application de manière à maximiser l'effet du traitement par la crème ZYCLARA.

Il faut éviter d'appliquer la crème dans les yeux, sur les lèvres et dans les narines ou à proximité de ceux-ci. Ne pas recouvrir la région traitée.

Les réactions cutanées locales dans la région traitée sont fréquentes (*voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES*). Une période de repos de plusieurs jours et l'interruption du traitement peuvent être envisagées selon le degré d'inconfort du patient ou la gravité des réactions cutanées locales. **Cependant, chaque cycle de traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 2 semaines en raison de l'omission de doses ou de périodes de repos.** La réponse au traitement ne peut pas être évaluée de façon satisfaisante tant que les réactions cutanées locales n'ont pas disparu. Les lésions qui ne répondent pas au traitement doivent être réévaluées soigneusement et leur prise en charge, repensée.

Il se peut qu'une augmentation passagère du nombre de lésions de KA soit observée pendant le traitement en raison de l'effet probable de l'imiquimod sur les lésions subcliniques. Dans ce cas, le patient doit continuer d'utiliser le médicament selon les directives du médecin.

SURDOSAGE

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

Le mode d'action de l'imiquimod dans le traitement des lésions associées à la kératose actinique (KA) est inconnu. Les phénomènes 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 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 de 3 fois plus élevée. Enfin, dans le cas de la 2'5'-oligoadénylate synthétase, elle était environ 3 fois plus élevée.

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 marquée au ¹⁴C (5 mg) a révélé que l'absorption percutanée d'imiquimod marqué au 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.

On a observé, avec la crème ZYCLARA à 3,75 %, une faible exposition générale à l'imiquimod et à ses métabolites lorsque la crème a été appliquée tous les jours pendant 3 semaines (18,75 mg) sur tout le visage et (ou) le cuir chevelu dégarni (environ 200 cm²) de patients atteints de KA (n = 17). La concentration sérique maximale moyenne (médiane) de médicament à la fin de la troisième semaine était d'environ 0,323 ng/mL. Les concentrations stationnaires ont été atteintes en 2 semaines et le Tmax variait de 6 à 9 heures.

La demi-vie apparente après l'administration par voie topique de la crème d'imiquimod à 3,75 % a été calculée comme étant de 29 heures après l'administration de 18,75 mg tous les jours pendant 3 semaines.

Populations particulières et états pathologiques

Âge

Aucune étude de pharmacocinétique en bonne et due forme n'a été menée pour examiner les différences liées à l'âge en ce qui concerne le profil pharmacocinétique de la crème ZYCLARA.

Sexe

Pendant un traitement de 3 semaines, le 21^e jour, la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ se sont révélées similaires chez l'homme et la femme et moins élevées chez les hommes qui appliquaient la crème ZYCLARA à 3,75 % sur le cuir chevelu dégarni plutôt que sur le visage.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La crème ZYCLARA à 2,5 % et à 3,75 % se présente sous les formes suivantes :

- pompe contenant 7,5 g de crème;

Chaque actionnement de la pompe libère 235 mg de crème.

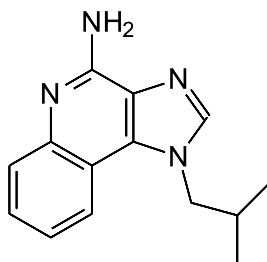
Chaque gramme de crème ZYCLARA à 2,5 % ou à 3,75 % contient respectivement 25,0 mg ou 37,5 mg d'imiquimod dans un excipient de crème évanescence, huile dans eau, de couleur blanc cassé à jaunâtre, renfermant les ingrédients suivants : acide isostéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, gelée de pétrole blanche, polysorbate 60, monostéarate de sorbitan, glycérine, gomme de xanthane, eau purifiée, alcool benzylique, méthylparabène et propylparabène.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun :	Imiquimod (USAN, INN)
Nom chimique :	1-(2-méthylpropyl) -1H-imidazo[4,5-c] quinoléi-4-yl] amine
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₁₆ N ₄
Masse moléculaire :	240,3 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Forme physique :	Solide cristallin dont la couleur varie de blanc à blanc cassé ou chamois. Le composé est inodore.
Solubilité :	Pratiquement insoluble dans les solvants organiques les plus courants ainsi que dans les systèmes aqueux, sauf dans des conditions de pH extrêmement faible. Il peut devenir soluble jusqu'à au moins 100 mg/mL dans le méthanol (sous forme de sel) avec l'ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique ou acétique. Soluble dans les acides gras comme l'acide oléique et l'acide isostéarique.
Valeur du pKa :	La constante de dissociation de l'imiquimod a été établie à environ 7,5 par spectroscopie ultraviolette (UV) et évaluation du profil de solubilité en fonction du pH.
Point de fusion :	De 297 à 299 °C avec sublimation.

ESSAIS CLINIQUES

Trois études pivots de phase 3 appuient l'utilisation de la crème ZYCLARA pour le traitement de la kératose actinique. Les participants admis dans les études 1 et 2 ne devaient pas avoir subi de cryochirurgie dans la région à traiter au cours des 90 jours précédant le traitement, tandis que les patients admis dans l'étude 3 commençaient le traitement par la crème à l'étude une fois que la peau du visage avait suffisamment cicatrisé après la cryochirurgie (12 jours en moyenne). Les résultats des études 1 et 2 sont regroupés, tandis que les données de l'étude 3 sont présentées séparément.

Études cliniques 1 et 2

Dans deux études cliniques à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo, 479 patients atteints de KA ont été traités par la crème d'imiquimod à 2,5 %, la crème d'imiquimod à 3,75 % ou une crème placebo (excipient) correspondante. Les études ont été menées auprès de patients âgés de plus de 18 ans présentant de 5 à 20 lésions de KA typiques visibles ou palpables au visage ou sur le cuir chevelu dans une zone dont la superficie dépassait 25 cm². La crème étudiée a été appliquée sur tout le visage ou le cuir chevelu dégarni une fois par jour pendant deux cycles de traitement de 2 semaines séparés par une période sans traitement de 2 semaines. Les patients ont ensuite continué à participer à l'étude en se soumettant à une période de suivi de 8 semaines pendant laquelle ils ont fait l'objet d'observations cliniques et d'une surveillance pour vérifier l'innocuité du traitement. L'âge des patients variait de 36 à 90 ans et 55 % présentaient une peau de type I ou II selon la classification de Fitzpatrick. Tous les patients traités par la crème ZYCLARA étaient de race blanche.

Le jour prévu de l'administration, la crème étudiée a été appliquée sur toute la région à traiter avant l'heure habituelle du coucher et laissée sur la peau pendant environ 8 heures. L'efficacité a été évaluée en comptant le nombre de lésions de KA à la visite prévue 8 semaines après le traitement. Toutes les lésions de KA dans la région traitée ont été comptées, y compris les lésions présentes au début du traitement ainsi que les nouvelles lésions ou les lésions subcliniques apparues pendant le traitement.

L'élimination complète nécessitait l'élimination de toutes les lésions. Le taux d'élimination partielle et le pourcentage de diminution du nombre de lésions de KA ont été mesurés par rapport au nombre de lésions de KA présentes au début du traitement. Le taux d'élimination partielle était défini comme la proportion de patients chez qui le nombre de lésions de KA présentes au début du traitement a diminué de 75 % ou plus. Le tableau 6 ci-dessous montre les taux d'élimination complète et partielle ainsi que la diminution en pourcentage du nombre de lésions de KA par rapport au début du traitement.

Tableau 6 : Critères d'efficacité des études cliniques 1 et 2 (traitement de la kératose actinique par la crème d'imiquimod à 2,5 % et à 3,75 %) ^a

	Crème ZYCLARA à 2,5 %	Crème ZYCLARA à 3,75 %	Placebo en crème
Taux d'élimination complète <i>p</i> par rapport au placebo	30,6 % (49/160) < 0,001	35,6 % (57/160) < 0,001	6,3 % (10/159)
Taux d'élimination partielle <i>p</i> par rapport au placebo	48,1 % (77/160) < 0,001	59,4 % (95/160) < 0,001	22,6 % (36/159)
Pourcentage de diminution du nombre de lésions de KA (médiane) <i>p</i> par rapport au placebo	71,8 % < 0,001	81,8 % < 0,001	25,0 %

^a Études GW01-0702 et GW01-0704

Des lésions de KA subcliniques peuvent apparaître dans la région traitée pendant le traitement par la crème ZYCLARA. Au cours du traitement, environ 85 % des patients ont présenté une augmentation passagère du nombre de lésions de KA dans la région traitée par rapport au nombre de lésions présentes au début du traitement. Les patients qui présentaient une augmentation du nombre de lésions de KA ont répondu au traitement de la même façon que ceux qui n'en présentaient pas.

Les participants ayant obtenu une élimination complète de toutes les lésions de KA à la fin des études décrites ci-dessus pouvaient prendre part à une étude observationnelle en ouvert de 12 mois. Trente-neuf (39) patients admissibles traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % et 42 traités par la crème ZYCLARA à 3,75 % ont été suivis pendant un maximum de 12 mois pour déterminer la proportion de personnes qui présentaient une élimination durable de toutes les lésions de KA (nouvelles ou anciennes) dans la région préalablement traitée. Le taux d'élimination complète et durable des lésions de kératose actinique un an après la fin de l'étude précédente était de 33,3 % (13/39) chez les patients traités par la crème ZYCLARA à 2,5 % et de 40,5 % (17/42) chez ceux traités par la crème ZYCLARA à 3,75 %.

Étude clinique 3

Une étude clinique à double insu contrôlée par excipient a été menée auprès de 247 personnes ayant un minimum de 10 lésions de KA sur le visage, dont certaines lésions choisies avaient été traitées par cryochirurgie. Avant d'être affectés à un groupe de traitement, tous les participants présentaient au moins 5 lésions visibles non traitées par cryochirurgie et de 5 à 14 lésions traitées par cryochirurgie. Les patients admis devaient appliquer la crème ZYCLARA à 3,75 % ou l'excipient sur l'ensemble du visage, y compris sur les régions traitées par cryochirurgie qui avaient cicatrisé. Les patients ont appliqué jusqu'à deux sachets par jour de la crème à l'étude, pendant deux cycles de traitement de 2 semaines séparés par une période sans traitement de 2 semaines.

L'âge des patients répartis aléatoirement variait de 39 à 87 ans; 71 % des patients présentaient une peau de type I ou II selon la classification de Fitzpatrick et tous les patients traités par la crème ZYCLARA à 3,75 % étaient de race blanche. Au début de l'étude, les participants présentaient en moyenne 16 lésions de KA (médiane de 14 et étendue de 10 à 50); une moyenne de 6,6 lésions de

KA (médiane de 6 et étendue de 5 à 14) avaient été traitées par cryochirurgie. Les patients ont été suivis jusqu'à la semaine 26 (20 semaines après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude). Toutes les lésions de KA dans la région traitée ont été comptées, en incluant les lésions présentes au début du traitement ainsi que les lésions apparues pendant le traitement. L'élimination complète était définie par la disparition de toutes les lésions, y compris les lésions révélées au cours du traitement dans la région traitée.

La variation du nombre de lésions de KA du début de l'étude à la semaine 26 a été évaluée pour toutes les lésions de KA et une diminution médiane en pourcentage de 86,5 % a été observée avec l'imiquimod à 3,75 % comparativement à 50 % avec le placebo.

Tableau 7 : Critères d'efficacité de l'étude clinique 3 (traitement de la kératose actinique par la crème d'imiquimod à 3,75 % instauré dans les deux semaines suivant une cryochirurgie)

	Crème ZYCLARA	Placebo
Nombre médian de lésions au début de l'étude (nombre médian de lésions traitées par cryochirurgie)	14,0 (6,0)	14,0 (6,0)
Variation médiane en pourcentage du nombre de lésions de KA par rapport au début de l'étude*	- 86,5 %	- 50,0 %
Taux d'élimination complète	30,2 % (38/126)	3,3 % (4/121)

* Les lésions de KA comprennent les lésions traitées par cryochirurgie et les lésions non traitées par cryochirurgie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire qui n'est pas un analogue des nucléosides. Des études de liaison saturable indiquent qu'un récepteur membranaire de l'imiquimod existe sur les cellules répondantes. Des études in vitro ont démontré que l'imiquimod stimule la production d'IFN et d'autres cytokines à partir de diverses cellules humaines et animales. En outre, des cytokines ont été produites chez divers animaux de laboratoire à la suite de l'administration d'imiquimod par voie cutanée et orale ainsi que chez l'humain à la suite de l'administration d'imiquimod par voie orale dans le cadre d'études. Dans les modèles animaux, l'imiquimod est un médicament antiviral et antitumoral efficace dont l'activité est surtout attribuable à l'induction d'interféron alpha, bien que d'autres cytokines soient également libérées.

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

Pharmacocinétique et métabolisme

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

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

Une absorption percutanée de crème d'imiquimod à 5 % après une application topique pendant une période de 8 à 12 heures a été observée à travers la peau intacte de patients en santé et la peau affectée de patients atteints de condylomes génitaux ou de KA. Chez les patients atteints de KA, moins de 0,6 % de la dose appliquée s'est retrouvée dans l'urine. En raison de cette faible absorption percutanée, les concentrations sériques d'imiquimod et de métabolites étaient faibles ou indécélables chez ces patients.

TOXICOLOGIE

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

Tableau 8

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

Études d'irritation / de sensibilisation

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

Toxicité chronique

Deux études de toxicité cutanée portant sur l'administration de doses répétées menées chez le rat ont montré l'existence d'une irritation cutanée liée au composé mais non à la dose. Une diminution liée à la dose du poids corporel des mâles a également été observée. Aucune toxicité générale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg administrées trois jours par semaine pendant 4 semaines ou à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg administrées trois jours par semaine pendant 16 semaines.

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

établie à 3 mg/kg/jour chez le rat et le singe après l'administration d'une dose quotidienne pendant 6 mois.

Carcinogénicité

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

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

Mutagénicité

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

Reproduction et tératologie

Les études de tératologie menées chez le rat et le lapin à raison de 1 à 20 mg/kg administrés par voie orale et de 0,5 à 2,0 mg/kg administrés par voie intraveineuse n'ont révélé aucun effet tératogène. Dans les deux études, les doses élevées ont provoqué chez les mères certains effets indésirables liés à la toxicité maternelle. La toxicité maternelle se reflétait chez les petits des mères recevant les doses élevées puisqu'on a observé une diminution du poids des petits et un retard de l'ossification chez les ratons. Dans une étude au cours de laquelle des lapines gravides ont reçu par voie intraveineuse 13 doses radiomarquées de 1 mg/kg du 6^e au 18^e jour de la gestation, on a décelé le médicament radiomarké dans l'utérus, le placenta, le liquide amniotique et les fœtus, sans concentration préférentielle dans le produit de conception.

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

dose recommandée chez l'humain, calculée en mg/m², pendant l'accouplement, la gestation, la mise bas et la lactation n'a entraîné aucun effet négatif sur la reproduction.

RÉFÉRENCES

1. Arany I, Tying 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. Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, Mayeaux EJ, Jr., Tying SK. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. *J Fam Pract.* Mai 2006; 55(5)(suppl):1-8.
3. Bernstein DI, Harrison CJ. Effects of the Immunomodulating Agent R 837 on Acute and Latent Herpes Simplex Virus Type 2 Infections. *Antimicro Agents and Chemotherapy* 1989; 33(9):1511-1515.
4. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Effects of Therapy with an Immunomodulator (Imiquimod, R 837) Alone and with Acyclovir on Genital HSV 2 Infection in Guinea Pigs When Begun After Lesion Development. *Antiviral Res* 1993; 20:45-55.
5. Dahl MV. Imiquimod: An immune response modifier. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(1):S1-5.
6. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(1):S12-17.
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. Einspahr JG, Xu MJ, Warneke J, et al. Reproducibility and expression of skin biomarkers in sun-damaged skin and actinic keratoses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Oct. 2006; 15(10):1841-1848.
8. Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* 2003; 29(10):1027-1034.
9. 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.
10. Harrison CJ, Miller RL, Bernstein DI. Posttherapy Suppression of Genital Herpes Simplex Virus (HSV) Recurrences and Enhancement of HSV Specific T Cell Memory by Imiquimod in Guinea Pigs. *Antimicro Agents and Chemo* 1994; 38(9):2059-2064.
11. Kende M, Lupton HW, Canonico PG. Treatment of Experimental Viral Infections with Immuno modulators. *Adv Biosci* 1988; 68:51-63.
12. Miller RL, Birmachu W, Gerster JF, et al. Imiquimod Cytokine Induction and Antiviral Activity. *Intl Antiviral News* 1995; 3(7):111-113.

13. 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.
14. Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Paquet P, et al. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*. Janv.- févr. 2008; 18(1):6-10.
15. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimods. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(1):S6-11.
16. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. Nov.- déc. 2006; 16(6):599-606.
17. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. Avr. 2010; 62(4):582-90.
18. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, et al. Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S 27609. *J Leuk Biol* 1995; 58:365-372.
19. Torres A, Storey L, Anders M, et al. Microarray analysis of aberrant gene expression in actinic keratosis: effect of the Toll-like receptor-7 agonist imiquimod. *Br J Dermatol*. Dec. 2007; 157(6):1132-47. Publié par voie électronique le 28 oct. 2007.
20. Tyring SK. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res* 2000; 60(9):584-596.
21. Tyring 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(août):551-555.
22. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*. Déc. 2007; 157(s2):21-24.
23. 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.
24. 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* Mai 2004; 50(5):714-21.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrZYCLARA^{MD}
 Imiquimod
 Crème à 2,5 % et à 3,75 %

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 ZYCLARA 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 ZYCLARA^{MD}. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

ZYCLARA est le nom de marque de la crème d'imiquimod à 2,5 % et à 3,75 %. Il sert à traiter la kératose actinique (KA) au visage ou sur des zones de calvitie du cuir chevelu chez l'adulte qui présente un système immunitaire normal.

Effets de ce médicament :

ZYCLARA est un modificateur de la réponse immunitaire. C'est un médicament qui agit en stimulant la réponse immunitaire de l'organisme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ZYCLARA si vous êtes allergique à l'imiquimod, à tout autre médicament contenant de l'imiquimod (p. ex., ALDARA, VYLOMA) ou à tout autre ingrédient de la préparation de ZYCLARA.

Ingrédient médicinal :

Imiquimod.

Ingrédients non médicinaux importants :

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

Formes posologiques :

ZYCLARA contient 25,0 mg d'imiquimod par gramme (2,5 %) ou 37,5 mg d'imiquimod par gramme (3,75 %). Elle se présente en pompe contenant 7,5 g de crème dont chaque actionnement libère 235 mg de crème.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- ZYCLARA ne doit pas être utilisé par des patients âgés de moins de 18 ans.
- Évitez de vous exposer aux rayons du soleil, aux lampes solaires et aux lits de bronzage pendant le traitement à ZYCLARA. À l'extérieur, durant le jour, portez des vêtements et un chapeau qui protègent contre la lumière solaire.
- ZYCLARA peut provoquer des réactions cutanées graves.
- ZYCLARA peut également causer des symptômes pseudo-grippaux avant une réaction cutanée locale ou en même temps que celle-ci.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ZYCLARA :

- si vous avez actuellement ou avez déjà eu un cancer de la peau ou d'autres tumeurs sur le corps;
- si vous êtes immunodéprimé(e) (c'est-à-dire que votre système immunitaire est affaibli);
- si vous recevez actuellement ou avez déjà reçu un autre traitement contre la kératose actinique, comme un traitement par l'application du froid ou un traitement chirurgical;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.

Le traitement à ZYCLARA n'est pas recommandé sur des zones plus grandes que le visage ou le cuir chevelu dégarni.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou avez déjà pris, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. On ignore s'il existe des interactions entre ZYCLARA et les autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez ZYCLARA en respectant à la lettre les directives de votre médecin. Ne l'utilisez pas avant que votre médecin vous ait expliqué comment l'appliquer correctement.

Dose habituelle chez l'adulte

Appliquez ZYCLARA sur la (les) zone(s) affectée(s) une fois par jour, avant le coucher.

La dose quotidienne maximale est de 500 mg (2 actionnements complets de la pompe).

ZYCLARA ne doit pas être appliquée sur des zones plus grandes que le visage ou le cuir chevelu dégarni.

Le traitement consiste en 2 cycles de traitement de 2 semaines, chaque cycle étant séparé par 2 semaines sans traitement.

Comment appliquer ZYCLARA en pompe :

- Lavez la zone à traiter avec un savon doux et de l'eau et laissez-la sécher.
- Lavez-vous les mains.
- Avant d'utiliser la pompe pour la première fois, vous devez l'amorcer en retirant le capuchon et en appuyant à fond sur le dessus de la pompe (une fois ou plus, au besoin) jusqu'à ce que la crème apparaisse. Jetez cette crème.
- Appliquez une mince couche de ZYCLARA UNIQUEMENT sur la (les) zone(s) affectée(s) à traiter. **Pour chaque application quotidienne, n'utilisez pas une quantité de crème plus grande que celle libérée par deux actionnements complets de la pompe.**
- Faites pénétrer la crème dans toute(s) la (les) zone(s) affectée(s). Évitez de vous mettre de la crème dans les yeux, sur les lèvres ou dans les narines ou d'en appliquer autour de ceux-ci. Si ZYCLARA entre accidentellement en contact avec votre bouche, vos yeux ou vos narines, rincez-les à fond immédiatement avec de l'eau.
- Ne couvrez pas la (les) zone(s) traitée(s).
- Après avoir appliqué ZYCLARA, lavez-vous les mains à fond avec de l'eau et du savon.
- Laissez la crème sur la (les) zone(s) affectée(s) environ 8 heures ou pendant la durée indiquée par votre médecin. Évitez de prendre un bain ou de mouiller la (les) zone(s) traitée(s) pendant la période de traitement.
- Après la période de traitement, lavez la (les) zone(s) traitée(s) avec du savon doux et de l'eau.
- Après avoir appliqué toutes les doses selon les directives de votre médecin, jetez la pompe de façon sécuritaire de manière à ce qu'elle soit hors de la portée des enfants et des animaux.

Évitez de vous exposer aux rayons du soleil, aux lampes solaires et aux lits de bronzage pendant le traitement à ZYCLARA.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin ou un centre antipoison, ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer une dose de ZYCLARA, attendez jusqu'au soir suivant avant de l'appliquer à nouveau. Ne compensez pas la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires qui peuvent se manifester dans la zone traitée et qui ont été observés dans les études menées sur ZYCLARA sont les suivants :

Des lésions de kératose actinique qui n'étaient pas visibles auparavant peuvent se manifester pendant le traitement.

Très fréquents : rougeur, formation de croûtes, desquamation ou sécheresse de la peau, enflure, petites plaies ouvertes, écoulement, démangeaisons, irritation, douleur.

Peu fréquents : sensation anormale, cicatrices.

Très rares : saignements.

Ces effets secondaires peuvent s'étendre à l'extérieur de la zone où ZYCLARA est appliquée.

Pendant le traitement et jusqu'à la guérison, la peau traitée est susceptible de présenter un aspect sensiblement différent de la peau normale. Si votre peau se dégrade, si des plaies apparaissent pendant la première semaine de traitement ou si vous présentez une réaction cutanée qui nuit à vos activités quotidiennes ou qui ne disparaît pas, cessez immédiatement d'utiliser ZYCLARA et téléphonez à votre professionnel de la santé.

Parfois, il faut cesser temporairement le traitement par ZYCLARA pour permettre à la peau de guérir.

Voici d'autres effets secondaires qui ont été observés dans les études menées sur ZYCLARA :

Fréquents : maux de tête, fatigue, nausées, fièvre, perte d'appétit, étourdissements, poussées d'herpès, douleur, diarrhée, enflure des ganglions lymphatiques, douleurs articulaires, irritation cutanée, troubles du sommeil.

Peu fréquents : frissons, symptômes pseudo-grippaux, douleurs musculaires, manque d'énergie et démangeaisons.

Très rares : gerçure des lèvres, faible numération globulaire.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes pseudo-grippaux (fatigue, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, frissons) après avoir commencé un traitement par ZYCLARA.

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	
<i>Peu fréquent</i>			
Diarrhée grave		X	X
<i>Très rare</i>			
Grave diminution de la numération globulaire (pancytopénie)		X	X

Cette liste des effets secondaires de ZYCLARA n'est pas exhaustive. Pour de plus amples renseignements, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez ZYCLARA à une température comprise entre 15 et 25 °C. Ne la congélez pas.

Jetez de façon sécuritaire ZYCLARA dont la date de péremption est dépassée ou dont vous n'avez plus besoin.

Gardez ZYCLARA et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Bausch Health, Canada Inc. au 1- 800-361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par :
Bausch Health, Canada Inc.,
 Laval, Québec, H7L 4A8.

Dernière révision : 29 octobre 2020