

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VANIQA^{MD*}

(Chlorhydrate d'éflornithine)
en crème à 13,9 %

Inhibiteur de la croissance pileuse

Triton Pharma Inc.
665 Millway Avenue
Suite 31B
Concord, Ontario
L4K 3T8

* Titulaire de l'autorisation de mise en marché
Shire Pharmaceutical Groups plc

Numéro de contrôle : 135054

Date de préparation :

Le 22 septembre 2005

Date de révision :

Le 5 novembre 2008

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VANIQA^{MD}

(Chlorhydrate d'éflornithine)

en crème à 13,9%

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de la croissance pileuse

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

VANIQA^{MD} inhibe de façon irréversible l'ornithine décarboxylase in vitro et in vivo. Cette enzyme fait partie intégrante de la production des tiges du poil par le follicule. Dans les études précliniques et cliniques, on a constaté que l'éflornithine appliquée de façon topique réduit la vitesse de croissance des poils.

Pharmacocinétique

La pénétration cutanée en état d'équilibre du chlorhydrate d'éflornithine cause, après l'application topique en doses multiples de VANIQA^{MD}, des dommages négligeables (moins de 1 %) à la peau du visage des femmes à forte pilosité. L'absorption a été établie selon des conditions d'utilisation clinique, y compris le rasage. Les concentrations plasmatiques atteignent leur état d'équilibre en quatre jours, à raison de deux applications par jour. La demi-vie plasmatique apparente de l'éflornithine est d'environ huit heures. À l'état d'équilibre, le C_{max} , le C_{min} et la SSC_{12h} , exprimés en fonction de l'anhydre en base libre, équivalent respectivement à environ 10 ng/ml, 5 ng/ml et 92 ng•h/ml après l'application topique de 0,5 g de VANIQA^{MD}, deux fois par jour. L'éflornithine ne semble pas se métaboliser puisqu'il se retrouve intact dans l'urine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VANIQA^{MD} est indiqué pour ralentir la croissance de poils indésirables sur le visage des femmes. Il est recommandé comme traitement d'appoint à toute méthode d'épilation.

Les études sur la crème VANIQA^{MD} n'ont porté que sur le visage et le cou des femmes atteintes. L'application doit se limiter à ces zones.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'éflornithine ou à l'un des excipients de VANIQA^{MD}.

MISES EN GARDE

Aucune.

PRÉCAUTIONS

Généralités

VANIQA^{MD} est une crème à usage topique seulement. Tout contact avec les yeux ou les muqueuses (nasales ou buccales) est à éviter. Interrompre le traitement si une hypersensibilité se produit. Si une réaction d'irritation cutanée ou d'intolérance se produit, la fréquence des applications doit être réduite temporairement à une application par jour. Si l'irritation persiste, la patiente doit arrêter son traitement avec VANIQA^{MD} et consulter son médecin.

Des sensations de piqûres ou de brûlures peuvent apparaître transitoirement lorsque la crème est appliquée sur de la peau écorchée ou lésée.

Utilisation chez les femmes âgées : Sur le nombre total de patientes en essais cliniques ayant utilisé VANIQA^{MD} (n = 1370), environ 6 % étaient âgées de 65 ans et plus, tandis qu'environ 1 % d'entre elles étaient âgées de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence dans l'innocuité n'a été observée entre les jeunes patientes et les plus âgées.

Utilisation chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les patientes pédiatriques.

Utilisation chez les adolescentes : L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les adolescentes.

Utilisation pendant l'allaitement : Le passage du chlorhydrate d'éflornithine dans le lait maternel n'est pas connu. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque VANIQA^{MD} est prescrit à une femme qui allaite.

Utilisation pendant la grossesse : Aucun essai comparatif sur VANIQA^{MD} n'a été effectué auprès de femmes enceintes. VANIQA^{MD} ne doit donc pas être appliqué en cours de grossesse, à moins que le médecin juge que les avantages potentiels surpassent nettement les risques potentiels au fœtus.

Utilisation chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale : L'innocuité et l'efficacité de la crème VANIQA^{MD} n'ont pas été établies chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Compte tenu de la faible exposition systémique à la suite d'une application topique, on ne devrait s'attendre à aucun problème.

Interactions médicamenteuses : Aucune connue jusqu'à présent.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES

Les patientes qui appliquent la crème VANIQA^{MD} doivent recevoir les directives et les renseignements suivants :

1. Ce médicament n'est pas une crème dépilatoire. Par contre, il aide à réduire la croissance des poils, ce qui améliore l'état et l'apparence de la patiente. Ainsi, il est fort probable que les patientes soient obligées de continuer à utiliser une technique d'épilation (ex. : le rasage, l'épilation, etc.) en complément de VANIQA^{MD}.

2. Il se peut qu'une amélioration devienne visible après seulement quatre à huit semaines de traitement. La poursuite du traitement apporte une amélioration supplémentaire. Si la patiente cesse l'application durant huit semaines, elle peut revenir à l'état précédant le traitement.
3. Si une irritation cutanée ou une intolérance se produit, la patiente doit réduire temporairement la fréquence d'application (ex. à une fois par jour). Si l'irritation persiste, la patiente doit interrompre l'application du produit.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables sur les différents systèmes de l'organisme sont survenus à des fréquences semblables chez les groupes qui ont employé le principe actif et ceux ayant employé l'excipient. Les effets indésirables liés au traitement au VANIQA^{MD} les plus fréquemment signalés sont de nature cutanée. Le tableau ci-dessous fait état des effets indésirables cutanés apparus chez plus de 1 % des patientes traitées avec VANIQA^{MD} ou qui ont utilisé l'excipient dans des essais comparatifs.

Incidence attribuée à la thérapie Pourcentage (%) des patientes

Effet indésirable	VANIQA^{MD} à 13.9 % (N = 395)	Excipient (N = 201)
Acné	21,3	21,4
Pseudofolliculitis barbae	16,2	15,4
Brûlure, picotement,	14,2	5,0
Prurit (démangeaisons)	3,8	4,0
Peau sèche	1,8	3,0
Alopécie	1,5	2,5
Érythème (rougeur)	1,3	0
Irritation cutanée	1,3	1,0
Dermite	1,0	0,5
Éruption cutanée	1,0	0

Les effets indésirables cutanés liés au traitement apparus chez moins de 1 % des patientes traitées à la crème VANIQA^{MD} sont les suivants : peau à vif, chéilite, dermite de contact, œdème du visage, œdème buccal, folliculite, poil incarné, herpès simplex, engourdissement et rosacée.

Les effets indésirables sont principalement de faible intensité et se résorbent en règle générale sans traitement médical ou sans interrompre l'application de la crème VANIQA^{MD}. Aucun effet indésirable grave n'a été lié au traitement. Seulement 2 % des patientes ont dû interrompre l'étude en raison d'un effet indésirable lié à l'application de la crème VANIQA^{MD}. Dans l'ensemble, le médicament a été bien toléré.

Anomalies dans les essais en laboratoire

Dans les essais en laboratoire, aucune anomalie associée à la crème VANIQA^{MD} n'a été observée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DES SURDOSAGES

Administration topique

Étant donné la faible pénétration cutanée de ce médicament, on ne doit pas s'attendre à un surdosage par application topique (consulter la pharmacologie clinique). Cependant, si des doses topiques très élevées (ex. de nombreux tubes par jour) sont administrées ou si le médicament est ingéré (un tube de 60 g contient 9 g de chlorhydrate d'éflornithine), la patiente doit être mise sous observation et des mesures de soutien appropriées doivent lui être administrées, au besoin.

Administration intraveineuse

Des effets indésirables et des anomalies dans les essais en laboratoire ont été observés lors de l'administration intraveineuse de fortes doses de chlorhydrate d'éflornithine (400 mg/kg/jour ou environ 24 g/jour) pour le traitement du *Trypanosoma gambiense* (maladie du sommeil). Les événements indésirables comprennent la perte de cheveux, l'enflure du visage, des crises convulsives, une déficience auditive, le reflux gastrique, la perte d'appétit, des céphalées, des faiblesses et des étourdissements. Une variété de toxicités hématologiques – anémie, thrombocytopenie et leucopénie – ont également été observées. Ces toxicités étaient habituellement réversibles dès l'arrêt du traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Appliquer une fine couche de crème VANIQA^{MD} sur les zones atteintes du visage et du cou et la faire pénétrer complètement. La zone traitée ne doit pas être nettoyée dans les quatre heures suivant l'application. VANIQA^{MD} doit être appliqué deux fois par jour à huit heures d'intervalle. Le produit peut être utilisé seul ou en complément de n'importe quelle technique d'épilation. VANIQA^{MD} peut être appliqué cinq minutes après le rasage ou toute autre technique d'épilation. Le maquillage et les écrans solaires peuvent être appliqués sur les zones traitées lorsque la crème appliquée est sèche.

Personnes âgées : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom commercial :	VANIQA^{MD}
Noms propres :	chlorhydrate d'éflornithine, difluorométhylornithine
Nom chimique :	2-(difluorométhyl)- DL-ornithine monohydrochloride monohydrate
Formule empirique :	$C_6H_{12}F_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
Formule développée :	

Masse moléculaire relative :	236,65
Description :	L'éflornithine est un solide cristallin blanc. En outre, il est soluble dans le méthanol et dans l'eau jusqu'à 436 g/L et il est légèrement soluble dans l'oxyde de diéthyle, le chloroforme, l'acétone et l'éthanol.

II. COMPOSITION

En plus de l'ingrédient actif, soit le chlorhydrate d'éflornithine, la crème contient les ingrédients suivants : eau, stéarate de glycéryle, stéarate du PEG-100, alcool céstéarylique, cétéareth-20, huile minérale, alcool stéarylique, diméthicone, phénoxyéthanol, méthylparabène et propylparabène.

III. ENTREPOSAGE

À conserver entre 15 et 25 °C

DISPONIBILITÉ DES FORMES PHARMACEUTIQUES

La crème VANIQA^{MD} est offerte dans des tubes de plastique en formats de 15, 30 et 60 g. VANIQA^{MD} se présente sous la forme d'une crème non parfumée de couleur blanche à blanc cassé contenant 13,9 % (139 mg/g) de chlorhydrate d'éflornithine anhydre. Pour connaître la date de péremption et le numéro de lot, consulter l'extrémité pliée du tube ou le dessous de l'emballage.

RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE

Qu'est-ce que VANIQA^{MD}?

VANIQA® est un médicament sur ordonnance qui s'applique sur la peau pour le traitement de la pilosité faciale chez les femmes.

L'ingrédient actif de VANIQA® est le chlorhydrate d'éflornithine. VANIQA® contient également de l'eau, du stéarate de glycéryle, du stéarate de PEG-100, de l'alcool cétostéarylique, du cétéareth-20, de l'huile minérale, de l'alcool stéarylique, du diméthicone, du phénoxyéthanol, du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle.

Quel est le mécanisme d'action de VANIQA®?

VANIQA® agit sur un composant naturel de la peau impliqué dans la production des poils. Le résultat de cette action est un ralentissement de la croissance pileuse et une amélioration de la zone traitée avec VANIQA®.

VANIQA® n'enlève pas les poils et n'élimine pas le problème de la pilosité faciale. Ce n'est pas une crème dépilatoire, c'est pourquoi vous devez continuer à utiliser d'autres techniques d'épilation.

VANIQA® vous aidera à contrôler votre problème et à améliorer votre apparence.

L'amélioration est progressive. Ne vous laissez pas décourager si vous ne constatez pas d'amélioration immédiate. Soyez patiente. Une amélioration est observée chez la plupart des patientes après quatre à huit semaines de traitement, mais ce délai est parfois plus long chez certaines personnes. L'amélioration devrait s'accroître régulièrement jusqu'à six mois. Si aucune amélioration n'est observée après six mois de traitement, cessez l'utilisation du produit. Des études cliniques ont montré que huit semaines après l'arrêt du traitement par VANIQA®, les poils repoussent et retrouvent leur état initial.

Quand ne doit-on pas utiliser VANIQA®?

Vous ne devez pas utiliser VANIQA® si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de la crème. Tous les ingrédients sont indiqués sur le tube et au début de cette fiche d'information.

Que devrais-je dire à mon médecin avant d'utiliser VANIQA®?

Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients du produit, informez-en votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être, demandez à votre médecin si vous pouvez utiliser VANIQA® pendant la grossesse. Aucune étude clinique n'a été menée sur les femmes enceintes.

En cas d'allaitement, consultez votre médecin avant d'utiliser VANIQA®. Le passage de VANIQA® dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous prenez des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre ou si vous utilisez des crèmes pour le visage ou pour la peau, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser VANIQA®.

Comment devrais-je utiliser VANIQA®?

Utilisez VANIQA® uniquement pour traiter le problème pour lequel ce produit vous a été prescrit. Ne le donnez à personne et ne laissez personne d'autre l'utiliser.

Vous devrez continuer d'utiliser votre technique d'épilation habituelle. Lorsque vous aurez obtenu les résultats voulus, l'épilation prendra peut-être moins de temps ou sera peut-être moins fréquente. VANIQA® doit être appliquée deux fois par jour, à au moins 8 heures d'intervalle, ou selon les directives de votre médecin. Ce médicament doit être réservé à un usage externe; il ne s'agit pas d'un produit cosmétique.

Suivez bien les directives pour l'application de VANIQA®. Appliquez une mince couche de crème VANIQA® sur les régions affectées du visage et/ou du cou et massez pour bien faire pénétrer. Vous devez éviter de nettoyer la région traitée pendant au moins 4 heures après l'application de VANIQA®.

VANIQA® peut entraîner temporairement des rougeurs, des éruptions cutanées et des sensations de brûlure ou de picotement, surtout si la peau est lésée. En cas d'irritation, cessez l'emploi de VANIQA® et communiquez avec votre médecin. Évitez tout contact du médicament avec les yeux ou les muqueuses à l'intérieur du nez ou de la bouche. Si le produit entre en contact avec vos yeux, rincez abondamment avec de l'eau et communiquez avec votre médecin.

Si vous oubliez ou sautez une dose de VANIQA®, n'essayez pas de la « rattraper » en prenant des doses élevées. Retournez à votre programme régulier d'application dès que possible.

Vous pouvez utiliser vos produits cosmétiques ou écrans solaires habituels après l'application de VANIQA®, mais vous devriez attendre quelques minutes avant de les appliquer, le temps que la crème soit bien absorbée.

Si votre état s'aggrave avec le traitement, cessez la prise de VANIQA® et communiquez avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires possibles de Vaniqa®?

VANIQA® peut entraîner temporairement des rougeurs, des sensations de brûlure ou de picotement ou des éruptions cutanées aux régions où on l'applique. Si ces réactions persistent, consultez votre médecin.

Comment dois-je conserver Vaniqa®?

VANIQA® doit être conservé à une température située entre 15 et 25°C.

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

Ce médicament a été prescrit pour traiter un problème particulier. Ne l'utilisez pas pour traiter toute autre maladie et ne le donnez à personne.

Ce résumé ne comprend pas tous les renseignements dont nous disposons sur la crème VANIQA®. Ce médicament pourrait vous avoir été prescrit pour des raisons autres que celles indiquées dans le présent feuillet. Si vous avez des questions ou des inquiétudes, ou si vous aimeriez obtenir plus de renseignements sur VANIQA®, votre médecin et votre

pharmacien possèdent le document de renseignements thérapeutiques complet d'où est tiré le contenu du présent feuillet. Vous voudrez peut-être lire ce document et en discuter avec votre médecin ou votre pharmacien. N'oubliez pas qu'aucun document ne remplace une bonne discussion avec votre médecin ou votre pharmacien.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Pharmacocinétique

La quantité d'absorption orale de BMS-203522 a été jugée excellente tant chez les rats (78 % de la dose) que chez les chiens (100 % de la dose). Chez les souris, la quantité moyenne d'absorption dermique de BMS-203522 à partir d'une préparation de crème à 15 % était inférieure à 0,84 %. L'absorption de doses orales ou dermiques de [14C]BMS-203522 était identique pour les rats mâles et femelles. L'absorption dermique de BMS-203522 chez les rats, après une application durant cinq jours à raison de deux fois par jour, oscillait entre 0,18 % et 0,75 %. La demi-vie du sérum et du tissu de BMS-203522, à la suite de doses intraveineuses et orales, a été estimée à environ six heures chez les souris. Dans une étude de doses dermiques d'éflornithine [1401] chez les souris, la demi-vie terminale d'élimination de la radioactivité totale dans le sang des mâles et des femelles a été estimée à 5,5 heures et à 8,3 heures, respectivement. Le BMS-203522 suit le comportement pharmacocinétique linéaire lors de l'administration d'une gamme étendue de doses orales (10 à 2 000 mg/kg) chez les souris.

ESSAIS CLINIQUES

Dans deux essais multicentriques comparatifs à l'excipient à double insu réalisés auprès de 596 femmes atteintes d'hirsutisme facial, le traitement au chlorhydrate d'éflornithine a inhibé de façon significative la croissance des poils faciaux. Dans chacun de ces essais, les patientes ont été traitées avec de l'éflornithine (N = 395) ou de l'excipient (N = 201) deux fois par jour pendant 24 semaines. L'amélioration ou l'aggravation a été comparée aux valeurs de la ligne de base de l'échelle PGA (Physician's Global Assessment) de 4 points, 48 heures après le rasage des zones traitées.

Une amélioration significative a été observée de la quatrième à la huitième semaine après le début du traitement et s'est poursuivie tout au long de celui-ci. Les avantages de la thérapie se sont estompés et sont retournés aux niveaux de la ligne de base dans les huit semaines suivant l'interruption du traitement.

Environ 35 % des patientes ont démontré une amélioration significative ou plus importante (définition du protocole de succès clinique) après 24 semaines de traitement avec VANIQA^{MD}, comparativement à 9 % avec l'excipient. Après 24 semaines de traitement, près de 70 % des patientes traitées avec VANIQA^{MD} ont au moins démontré une amélioration de leur état. Les résultats combinés de ces deux essais de 24 semaines sont présentés ci-après.

Résultat PGA *	VANIQA^{MD}	Excipient
Claire / presque claire**	6 %***	0 %
Amélioration prononcée	29 %***	9 %
Amélioration	35 %	33 %
Pas d'amélioration / pire	30 %	59 %

* Physician's Global Assessment

**Claire/presque claire = présence nulle ou presque nulle de poils dans les zones traitées.

*** Indique une importance statistique ($P \leq 0,001$)

Une analyse en sous-groupe a révélé un taux de réussite significativement plus élevé quant aux résultats PGA chez les femmes blanches que chez les autres femmes (39 % c. 27 %).

Environ 12 % des femmes incluses dans les essais cliniques étaient ménopausées. Chez celles-ci, une amélioration significative des résultats PGA a été observée par le traitement avec la crème VANIQA^{MD} versus l'excipient.

L'auto-évaluation réalisée par les patientes traitées par VANIQA^{MD} a montré une diminution statistiquement significative de la gêne psychologique due à leur état comparativement aux patientes traitées par l'excipient. Ces différences détectables par les patientes ont été observées huit semaines après le début du traitement. Les avantages avaient disparu huit semaines après l'abandon du traitement.

La surveillance étroite de l'utilisation de VANIQA^{MD} auprès d'environ 1 100 patientes supplémentaires pendant six mois ou plus a démontré une efficacité soutenue sans inquiétude inhabituelle quant à l'innocuité du médicament. Les essais cliniques de la crème VANIQA^{MD} ont été effectués auprès de plus de 1 370 femmes atteintes d'hirsutisme facial ayant une peau de type I à VI, dont 68 % étaient blanches, 18 % noires, 11 % hispaniques-latines et 2 % asiatiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce/ souche	Groupe/ Taille	Voie/ Durée	Période d'observation	Niveau de dose	Dose létale estimée mg/kg	Principaux résultats liés au médicament
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	2 par sexe (un groupe)	Dermique / une dose	14 jours	5 000 mg/kg (500 mg d'éflornithine/ kg)	La dose létale (DL) minimale d'une solution d'éflornithine à 10 % a été supérieure à 500 mg/kg d'éflornithine.	Aucune mortalité n'a été observée et tous les animaux ont pris du poids. Une irritation cutanée, soit un érythème ou un œdème très léger, a été observée après 24 heures. Une irritation moins importante a été observée chez les lapins traités à l'excipient.
Rat Sprague- Dawley	5 par sexe (un groupe)	Orale / une dose	14 jours	10 g/kg (1 500 mg d'éflornithine/ kg)	La dose létale (DL) minimale d'une crème d'éflornithine à 15 % a été supérieure à 10 g/kg d'éflornithine, ou 1 500 mg/kg, chez les rats.	Aucune mortalité n'est survenue et la diarrhée a été la seule observation clinique.

Toxicité subaiguë

Espèce/ souche	Taille du groupe	Voie / durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Hamster doré de Syrie	6 mâles/groupe	Dermique / 5 jours par semaine (13 applications)	Crème à 5 %, 10 % et 15 % Crème d'excipient	10 µl/hamster/ jour appliqués au flanc rasé du hamster	Aucun résultat lié au traitement n'a été observé quant à la survie, aux observations cliniques, à l'irritation cutanée, au poids ou aux observations macroscopiques et microscopiques.
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	2 par sexe	Dermique / 5 jours	Solution à 10 % Solution d'excipient	Application de 0,5 ml de solution recouverte par un timbre transdermique pendant 24 heures	Une irritation cutanée, soit un érythème non défini à bien défini (grade 2), a été observée chez les animaux traités à l'excipient et au SP33. Un œdème très léger (grade 1) a été observé sur les zones traitées à l'excipient, tandis qu'un œdème très léger à léger (grade 2) a été observé sur les zones traitées au SP33. L'excipient de SP33 est considéré légèrement irritant et la solution de SP33 (10 % BMS-203522) est considérée de légèrement à moyennement irritante.
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	2 par sexe	Dermique / 5 jours	Crème à 5 %, 10 % et 15 % Crème d'excipient	0,5 ml recouvert par un timbre transdermique pendant 24 heures	Les principaux scores quotidiens et cumulatifs ont permis de classer chaque préparation à l'essai comme ayant un potentiel d'irritation de léger à modéré.
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	2 par sexe	Dermique / 14 jours	Crème à 5 %, 10 % et 15 % Crème d'excipient	0,5 ml sur des zones de peau non recouvertes	Les principaux scores quotidiens et cumulatifs ont permis de classer chaque préparation à l'essai comme ayant un potentiel d'irritation de léger à modéré.

Espèce/ souche	Taille du groupe	Voie / durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	2 par sexe	Dermique / 14 jours	Crème à 15% Solution à 10 % Crème et solution d'excipient	125 µl deux fois par jour sur des zones de peau non recouvertes	Les principaux scores quotidiens et cumulatifs ont permis de classer la crème à 15 %, la solution à 10 % et les préparations de crème d'excipient comme ayant un potentiel d'irritation minime. La préparation de solution d'excipient a été classée comme non irritante.
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	2 par sexe	Dermique / 21 jours	Préparation de crème à 15 % Préparation de crème d'excipient	80 µl / zone une ou deux fois par jour sur des zones de peau non recouvertes	Une dose de crème à 15 % par jour n'a pas entraîné d'irritation cutanée. Deux doses quotidiennes ont entraîné dans certains cas un érythème très léger; la crème d'excipient appliquée une fois par jour pendant 21 jours a entraîné dans certains cas un érythème très léger; toutefois, deux doses quotidiennes n'ont provoqué aucune irritation cutanée.
Souris/albino s imberbes SKH:hr-1	5 par sexe	Dermique / 14 jours	Préparation de lotion à 15 % Préparation de lotion d'excipient	100 µl / souris par jour pendant 14 jours	Au cours de l'étude, nous n'avons pas observé de mortalité, de signe clinique, d'irritation cutanée ou d'incidence sur la masse corporelle. Les résultats ont révélé qu'une dose maximale de 100 ml/souris/jour peut être bien tolérée dans une étude de photocarcinogénicité de 12 mois.

Espèce/ souche	Taille du groupe	Voie / durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Souris/ CD-1	8 par sexe	Dermique/13 semaines	Préparation de crème à 15 % Préparation de crème d'excipient	50 et 100 µl /souris/jour Excipient : 100µl /souris/jour Eau : 100µl /souris/jour Groupe témoin non traité	Nous n'avons pas observé de mortalité, de signe clinique systémique lié au traitement, de toxicité par absorption cutanée ni de changement hématologique. L'examen microscopique des tissus, y compris la peau des zones d'essai traitées avec la préparation SP106 (15 % BMS-203522), n'a pas révélé d'indication de toxicité systémique ou par absorption cutanée. Sous les conditions de la présente étude, la préparation SP106 (15 % BMS-203522) à des doses de 50 et de 100 ml ne cause pas d'irritation de la peau ni de toxicité systémique. Ces niveaux de dose ont permis d'identifier le niveau de dose maximale tolérée sélectionné dans une étude dermique de deux ans chez les souris.

Toxicité chronique

Espèce/ souche	Groupe/ Taille	Voie/ Durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Rat Sprague- Dawley	10 par sexe	Dermique/26 semaines	Crème à 15 % Solution à 10 % Crème et solution d'excipient	Crème à 15 % : (54 mg/kg/jour) Solution à 10 % : (36 mg/kg/jour) Excipient Groupe témoin non traité	Aucun effet toxique ou irritant n'a été remarqué chez les rats auxquels on a fait une application topique du traitement ou de l'excipient deux fois par jour. Aucune mortalité reliée au traitement ne s'est produite au cours de l'étude. En règle générale, la zone traitée avait une apparence normale pour tous les animaux; toutefois, nous avons remarqué une faible incidence initiale d'érythème transitoire très léger au cours des semaines 1, 2 et/ou 3 chez plusieurs sujets traités et témoins. L'évaluation du plasma n'a pas permis de détecter d'exposition systémique au médicament. Les résultats de cette étude n'ont pas permis de déceler d'effets toxiques ou irritants chez les rats auxquels on a appliqué les préparations SP106V, SP106A, SP33 ou SP33V deux fois par jour pendant au moins 26 semaines.
Lapin blanc de Nouvelle- Zélande	10 par sexe	Dermique/ 26 semaines (étude annulée après 11 jours)	Crème à 15% Crème à 10% Crème d'excipient	125 µl par animal deux fois par jour; application sur peau non recouverte Groupe témoin non traité	En raison d'une irritation cutanée grave limitant la dose chez tous les sujets des groupes assujettis au médicament et à l'excipient, l'étude a été annulée après 11 jours de traitement. Une étude supplémentaire portant sur l'irritation cutanée avec l'excipient a également entraîné une irritation nous forçant à limiter la dose. Les lapins ont été jugés des sujets inacceptables car il s'agit d'une espèce trop sensible pour une étude prolongée à dose répétée.
Porc/ Porc miniature Hanford	5 par sexe	Dermique/1 an	Lotion à 15 % Lotion d'excipient	15 et 150 mg/kg/jour) Excipient	Aucune mortalité n'a eu lieu et nous n'avons remarqué aucun signe clinique systémique lié au traitement. Il n'y a pas eu de changement cutané lié au traitement au site d'application au cours de l'étude de 52 semaines. Le BMS-203522 n'a pas eu d'incidence sur la masse corporelle, les paramètres physiques et ophtalmiques, le poids des organes, la pathologie clinique ou les évaluations macroscopiques et histopathologiques.

Reproduction et tératologie

Espèce/ souche	Taille du groupe	Voie / durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Rat Sprague- Dawley	25 par sexe/ groupe, rats mâles sacrifiés après l'accouplement; femelles sacrifiées au 14 ^e jour de gestation	Dermique/ jour pendant 28 jours (♂) et 15 jours (♀) avant et pendant la cohabitation; jusqu'au 7 ^e jour de gestation (♀). Tous les animaux portaient un collier élisabéthain.	Lotion à 15 % Lotion d'excipient	50, 150 ou 450 mg/kg/ jour de lotion à 15 % Groupe témoin traité avec une dose de 3,0 ml/kg/jour d'excipient	Aucune mortalité et aucun effet systémique n'ont été observés, peu importe le niveau de dose. Le BMS-203522, à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg sous forme de lotion à 15 %, a généré des signes d'irritation cutanée liés à la dose sans effets indésirables sur les paramètres reproducteurs et développementaux. Selon les résultats de cette étude, le BMS-203522 ne constitue pas une substance toxique pour le système reproducteur. La dose sans effet observé (DSEO) quant à la toxicité systémique sur la gestation et la reproduction était supérieure à 450 mg/kg/jour.
Rat Sprague- Dawley	25 femelles gestantes/ groupe (trois groupes, y compris le groupe témoin)	Dermique/ deux applications par jour du jour 0 de gestation 0 au 19 ^e jour de gestation. Les animaux ne portaient pas de collier élisabéthain et les zones de peau n'étaient pas recouvertes pendant le traitement	Crème à 15% Groupe témoin a reçu de l'eau du robinet	Crème à 15 % à des doses de 225 et 450 mg/kg/jour. Le groupe témoin a reçu 225 ml d'eau	Les taux de survie et de gestation étaient de 100 % dans tous les groupes. Cependant, le pourcentage de fœtus vivants était respectivement de 93,3 %, 25,4 % et 5,4 % pour les groupes témoin, à faible dose et à dose élevée. Un retard de croissance intra-utérin, dont le témoin le poids des fœtus et le retard de développement de l'ossification et des viscères, a été observé dans les groupes à faible dose et à dose élevée. Au cours de l'étude, aucune mesure n'a été prise pour empêcher les mères d'accéder au médicament en recouvrant les sites d'application ou en leur mettant un collier. L'absence d'irritation cutanée à des doses de 225 et de 450 mg/kg/jour, ainsi que l'exposition systémique observée aux jours 15 et 19 (3 200 à 9 600 fois plus élevée que celle obtenue chez les femmes à forte pilosité), appuient l'hypothèse que le médicament a été ingéré par les mères et que les effets indésirables observés sur la gestation et le développement découlent d'une exposition orale et non cutanée.

Espèce/ souche	Taille du groupe	Voie / durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Rat Sprague- Dawley	21 à 28 femelles gestantes/ groupe (trois groupes, y compris le groupe témoin)	Dermique/ deux doses par jour du 6 ^e jour de gestation au 15 ^e jour de gestation. Colliers élastiques et sites d'application recouverts	Lotion à 15 % Lotion d'excipient	Lotion à 15 % à des doses de 90, 225 et 450 mg/kg/jour Excipient	Les niveaux de BMS-203522 dans le plasma maternel confirment l'absorption limitée du médicament testé lorsqu'il est appliqué sur la peau. Des augmentations de l'incidence et de la gravité de l'érythème liées au médicament au site d'application se sont produites chez les mères qui ont reçu des doses de 225 et de 450 mg/kg/jour. Aucun changement lié au médicament n'a été observé chez les fœtus, peu importe la dose utilisée. Dans les conditions de la présente étude, le BMS-203522 n'est pas tératogène chez les rats.
Lapins blancs de Nouvelle- Zélande	20 femelles/ groupe, (quatre groupes, y compris le groupe témoin)	Dermique/ une application par jour du 6 ^e jour de gestation au 18 ^e jour de gestation. Tous les animaux portaient un collier élastique au cours des expositions de 6 heures et les zones de peau étaient recouvertes	Lotion à 15 % Lotion d'excipient	Doses de 30, 90 ou 300 mg/kg/jour de lotion à 15 % Excipient	Une dose dermique de 300 mg/kg/jour de BMS-203522 sous forme de lotion à 15 % a occasionné une toxicité marquée lors de la gestation qui consistait en une irritation cutanée grave, une perte de poids et une réduction de la consommation d'aliments importantes, des avortements, des mortalités, une augmentation de la résorption fœtale et une diminution du poids des fœtus. Toutefois, il se peut que ces effets soient également liés à une possible ingestion ou à une absorption directe par la peau irritée des sujets. La dose sans effet observé (DSEO) sur la gestation et le développement a été évaluée à 90 mg/kg/jour. Sur la base de ces données, le BMS-203522 n'est pas une préparation tératogène chez les lapins.

Espèce/ souche	Taille du groupe	Voie / durée	Forme du médicament	Éventail des doses (mg/kg/jour)	Principaux résultats liés au médicament
Rat Sprague- Dawley	20 femelles/ groupe de génération F0 (quatre groupes y compris le groupe témoin)	Orale (eau d'abreuvement) du 15 ^e jour de gestation au 22 ^e jour de sevrage	Matériel de l'essai : Chlorhydrate d'éflornithine à des concentrations de 0 %, 0,1 %, 0,3 % et 1,0 % dans l'eau d'abreuvement	Posologie : 0,1 %, 0,3 % et 1,0 % correspondant à la dose moyenne quotidienne de 223, 625 et 1 698 mg/kg/jour de Chlorhydrate d'éflornithine. Groupe témoin traité à l'excipient : eau	Le poids corporel en gestation ainsi que la consommation d'aliments et d'eau étaient réduites de façon significative dans les groupes de 0,3 % et de 1,0 %, mais nous n'avons pas observé d'effets indésirables sur les paramètres de reproduction. Le poids des nouveau-nés était nettement plus bas dans ces deux groupes au cours de la période d'allaitement. Cette situation s'est poursuivie tout au long de la période de croissance après sevrage chez les femelles et pendant cinq semaines chez les mâles assujettis à une dose élevée. Ces résultats soulignent un léger effet toxique chez les mères et les nouveau-nés soumis à ces deux doses. Nous n'avons pas remarqué d'effet significatif sur le comportement, le développement ou la fonction reproductrice chez la progéniture F1, à part un indice de fertilité légèrement plus bas dans le groupe à dose élevée (76,5 % c. 89,5 %). Ces données revêtent une signification biologique discutable. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur la gestation, la néonatalité et le développement était de 0,1 % (223 mg/kg). L'éflornithine n'a entraîné de changements chez la progéniture de génération F1 qu'à des doses qui causaient également une toxicité à la gestation.

Photocarcinogénicité, carcinogénèse et mutagenèse

Au cours d'une étude de 12 mois réalisée auprès de souris albinos imberbes, les animaux traités avec l'excipient seul ont démontré une plus grande incidence de tumeurs cutanées due à l'exposition au rayonnement ultraviolet (UVA/UVB), tandis que les souris traitées par une application topique de VANIQA^{MD} à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg (1 800 mg/m²) ont présenté une incidence de tumeurs cutanées équivalant aux animaux non traités du groupe témoin. Une étude de deux ans portant sur la carcinogénicité cutanée chez les souris CD-1 traitées avec VANIQA^{MD} n'a révélé aucune preuve de carcinogénicité à des doses quotidiennes allant jusqu'à 600 mg/kg (1 800 mg/m²). Lors de cette étude, les doses quotidiennes ont entraîné des expositions systémiques de 200 à 1 000 supérieures aux expositions systémiques (selon l'aire sous la courbe de concentration) suivant l'application topique chez les humains.

À des doses maximales, l'éflornithine n'a pas occasionné d'effet mutagène au cours d'une analyse de mutation inverse Ames ni de clastogénicité dans les principaux lymphocytes humains, avec ou sans activation métabolique. Le test du micronoyau sur les cellules dermiques à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg chez les rats n'a également révélé aucune preuve de génotoxicité.

Tératologie

Lors d'études de tératologie dermique, nous n'avons pas observé de toxicité de gestation ou fœtale ni d'effet tératologique chez les rats à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg (180 fois la dose humaine) ou chez les lapins à des doses allant jusqu'à de 90 mg/kg (36 fois la dose humaine). Dans ces deux études, des doses plus élevées ont entraîné une toxicité de gestation et fœtale sans preuve de tératogénicité. Une fœtoxicité sans toxicité de gestation a été signalée dans les études orales effectuées avec l'éflornithine à des doses sans effet sur le fœtus de 80 mg/kg chez les rats et de 45 mg/kg chez les lapins. Lors de ces études, aucune preuve de tératogénicité n'a été observée chez les lapins jusqu'à concurrence de doses de 135 mg/kg.

Autres études

La crème topique d'éflornithine à 15 % n'était pas phototoxique ni sensibilisante chez les cobayes.

RÉFÉRENCES

1. Loprinzi CL, Love RR, Therneau TM, Verma AK. Inhibition of human skin ornithine decarboxylase activity by oral alpha-difluoromethylornithine. *Cancer Therapy and Control*. 1:75-80;1989.
2. Haegele KD, Aiken RG, Grove J, Schechter PJ, and Koch-Weser J. Kinetics of alpha-difluoromethylornithine: An irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30:210-217;1981
3. Metcalf BW, Bey P, Danzin C, Jung MJ, Casara P, Vevert JP. Catalytic irreversible inhibition of mammalian ornithine decarboxylase (E.C. 4.1.1.17) by substrate and product analogs. *J. Am. Chem. Soc.* 100:2551-2553; 1978.
4. Oredsson S, Anehus S, Heby O. Inhibition of cell proliferation by DL-alpha-difluoromethylornithine, a catalytic irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase. *Acta. Chem. Scand.* 34:457-458; 1980.