

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CONDYLIN[®]

Solution topique de podofilox à 0,5 %

Agent antimitotique

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de préparation :
17 janvier 2012

N^o de contrôle : 151345

Version s-a 1.1 datée du 12 mars 2012

[®] Marque déposée de Société en Nom Collectif Canderm, Montréal, Québec, Canada H4R 2H4

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Pr CONDYLINE®

Solution topique de podofilox à 0,5 %

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antimitotique

MODE D'ACTION

Après le traitement des verrues génitales avec CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %), on observe une nécrose des tissus visibles. On ignore quel peut être son mode d'action exact.

On croit que CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) exerce son action antimitotique en se liant à la tubuline, à un site de liaison s'approchant de celui de la colchicine, mais différent; cet effet antimitotique entraînerait la nécrose du tissu verruqueux, qui est l'effet clinique observé. De plus, on sait que le podofilox entrave le transport des nucléosides, ce qui peut également contribuer à son mode action¹. Il a été démontré que la résine de podophyllum brute, dont on extrait le podofilox, inhibe la mitose et entraîne la nécrose du tissu verruqueux.

INDICATIONS

CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) est indiqué dans le traitement topique des verrues génitales externes (condylomes acuminés) confinées aux régions du pénis et de la vulve. L'efficacité du podofilox dans le traitement des verrues situées dans la région périnéale ou dans une muqueuse n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) est contre-indiqué chez les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité au podofilox ou une intolérance à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de la préparation. CONDYLINE ne doit pas être appliqué sur une plaie ouverte. Il faut éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant plusieurs heures après le traitement.

MISES EN GARDE

CONDYLINE (SOLUTION TOPIQUE DE PODOFILOX À 0,5 %) EST CONÇU POUR UN USAGE TOPIQUE SEULEMENT.

CONDYLINE EST UN AGENT VÉSICANT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE SELON LES DIRECTIVES D'UN MÉDECIN. IL FAUT ABSOLUMENT S'EFFORCER D'ÉVITER TOUT CONTACT AVEC LES YEUX, LA LANGUE OU LES MUQUEUSES DE LA RÉGION GÉNITALE (Y COMPRIS LE VAGIN, LE COL DE L'UTÉRUS, L'ANUS OU LA ZONE PÉRIANALE). EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX, RINCER ABONDAMMENT À GRANDE EAU ET CONSULTER UN MÉDECIN SUR-LE-CHAMP.

PRÉCAUTIONS

Diagnostic :

Bien que les condylomes (verrues génitales) aient un aspect caractéristique, il faudra réaliser des tests histopathologiques confirmatifs s'il y a quelque doute que ce soit au sujet du diagnostic. La réalisation d'un diagnostic différentiel permettra d'écarter la possibilité d'une autre affection particulièrement inquiétante : le carcinome épidermoïde (« papulose bowénoïde »). Celui-ci peut également être associé au virus du papillome humain, mais ne doit pas être traité au moyen de CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %).

Généralités :

Il se peut que CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) ne permette pas de prévenir la récurrence de verrues ayant déjà été éliminées ou la formation de nouvelles verrues dans des

régions situées à distance de la zone où le traitement a été appliqué. Les recommandations quant à la méthode d'application, la fréquence d'application et la durée d'emploi doivent être respectées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut éviter d'appliquer le produit en grande quantité, soit à raison de plus de 0,25 mL par application ou de 0,5 mL par jour. Pour cela, il est préférable de limiter la zone de traitement à moins de 10 cm² et de montrer au patient comment appliquer le produit correctement.

Les verrues génitales pouvant être contagieuses, il faut dire à la personne atteinte qu'elle doit s'abstenir d'avoir des rapports sexuels. Si cela n'est pas possible, le couple doit utiliser un condom en latex jusqu'à ce que celui des deux partenaires qui est traité contre des verrues génitales soit jugé guéri par son médecin.

Si le produit vient accidentellement en contact avec la peau saine, il faut l'essuyer sans tarder et laver la peau exposée vigoureusement avec de l'eau tiède savonneuse, puis la rincer abondamment. Il ne faut pas utiliser ce produit si la verrue ou le tissu qui l'entourent sont enflammés ou irrités. L'automédication des verrues génitales couvrant une surface de plus de 10 cm² doit être interdite. On doit mettre en garde le patient contre l'application du médicament sur des lésions autres que des verrues.

Renseignements destinés aux patients :

Au moment d'exécuter une ordonnance de CONDYLINE, on doit remettre au patient un feuillet d'information.

Innocuité à long terme :

On ne dispose pas de rapports d'étude sur la carcinogénicité à vie du podofilox, la substance active, chez les rongeurs. En général, le podofilox ne s'est pas révélé carcinogène dans le cadre des études menées chez l'animal ayant été publiées^{5, 6, 7, 8, 9}. Il existe toutefois des rapports publiés indiquant que, lors d'études chez la souris, la résine de podophylline brute (laquelle contient le podofilox) appliquée localement sur le col de l'utérus a produit des changements ressemblant à un carcinome *in situ*. Ces changements se sont révélés réversibles cinq semaines après l'arrêt du traitement. Dans une autre étude publiée, un carcinome épidermoïde a été découvert dans le vagin et sur le col de l'utérus d'une des 18 souris ayant reçu 120 applications de podophylline, deux fois par semaine au cours d'une période de traitement de 15 mois.

Le podofilox n'est pas mutagène d'après le test d'Ames de mutation inverse sur bactéries, avec ou sans activation métabolique, à des concentrations allant jusqu'à 5 mg par plaque. On n'a

décelé aucune trace d'oncogénicité potentielle au cours de l'essai de transformation sur cellules BALB/3T3. Les résultats du test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris à l'aide d'une solution de podofilox à 0,5 % utilisée à des concentrations allant jusqu'à 25 mg/kg indiquent que le podofilox pourrait être clastogène (se dit d'une substance chimique qui provoque des réarrangements et des cassures chromosomiques).

L'application topique quotidienne de CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) à des doses allant jusqu'à l'équivalent de 0,2 mg/kg (soit 5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) pendant deux générations à des rats en période de gamétogenèse, d'accouplement, de gestation, de parturition et de lactation n'a pas entraîné d'altération de la fertilité.

Grossesse :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Le podofilox ne doit être administré à la femme enceinte que si les bienfaits éventuels du traitement justifient le risque pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Toutefois, compte tenu du risque d'effets indésirables graves pouvant se manifester chez les nourrissons exposés au podofilox, on doit décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou de cesser le traitement par le podofilox en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Emploi chez l'enfant :

L'innocuité et l'efficacité du podofilox n'ont pas été établies chez l'enfant.

Emploi chez les patients atteints de maladies ou de troubles particuliers :

CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) ne doit pas être utilisé chez les diabétiques ou les personnes qui ont une mauvaise circulation sanguine. Le podofilox ne doit pas être appliqué sur les grains de beauté, les marques de naissance ou les verrues inhabituelles dans lesquelles poussent des poils. Le podofilox ne doit pas être utilisé sur des tissus ayant été soumis depuis peu à une chirurgie au laser ou à une cryochirurgie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques¹⁶, les manifestations suivantes ont été les effets indésirables locaux les plus fréquents à avoir été signalés à un moment ou à un autre durant le traitement :

Inflammation – 67 %

Brûlure – 62 %

Érosion – 59 %

Douleur – 49 %

Autre - *p. ex.*, saignement, démangeaisons, étourdissements,
insomnie - 21 %

Ces réactions peuvent être accentuées lors du traitement de verrues recouvertes par le prépuce chez le patient non circoncis.

SURDOSAGE

TOPIQUE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT :

En présence de picotement, de brûlure ou d'extrême sensibilité au toucher, laisser tremper la région touchée dans l'eau froide durant 10 minutes; répéter au besoin pour soulager la douleur. Un analgésique léger, tel qu'une préparation d'acide acétylsalicylique avec codéine ou d'acétaminophène avec codéine, peut parfois être efficace pour traiter la douleur. Un traitement anti-inflammatoire adjuvant administré par voie topique au moyen d'un agent tel que l'acétate d'hydrocortisone peut apporter un soulagement local des malaises.

SYSTÉMIQUE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT :

Après avoir été appliqué par voie topique, CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) peut être absorbé par voie systémique. S'il est ingéré, il peut provoquer une toxicité systémique. Des réactions neurotoxiques sont observées après la prise de doses orales dépassant 0,5 mg de podofilox par kg de poids corporel. Chez un adulte, cette dose équivaut au contenu de deux flacons de 3,5 mL de CONDYLINE.

La toxicité systémique peut mener à une neuropathie périphérique prolongée, dont les premiers symptômes sont la faiblesse, la somnolence, les étourdissements, la diarrhée et un malaise général. Par la suite, un coma accompagné d'un risque d'insuffisance respiratoire, d'occlusion intestinale, de crise vasculaire et de décès peut se manifester. Le traitement du surdosage est principalement symptomatique et comporte des mesures de soutien.

L'hémo-perfusion avec filtre de charbon et le traitement symptomatique peuvent prévenir une issue fatale. Les effets toxiques pouvant toucher la moelle osseuse (p. ex., leucocytose, pancytose) sont généralement transitoires.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Appliquer deux fois par jour, le matin et le soir (toutes les 12 heures) pendant trois jours consécutifs, suivis de quatre jours sans traitement. L'emploi de CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) deux fois par jour pendant trois jours constitue un cycle de traitement. Les cycles de traitement doivent être répétés quatre fois au maximum, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de tissu verruqueux visible.

Si le tissu verruqueux n'est pas complètement disparu après quatre cycles de traitement, un autre traitement doit être envisagé.

CONDYLINE doit être appliqué sur les verrues à l'aide de l'applicateur à coton-tige fourni avec le médicament. Il faut mettre l'applicateur humecté de solution en contact avec la verrue à traiter en utilisant la quantité minimale de solution nécessaire pour couvrir la lésion. **On doit restreindre à moins de 10 cm² de tissu verruqueux la zone à traiter et ne pas utiliser plus de 500 µg (0,5 mL) de solution par jour.**

Afin de s'assurer que seules les verrues génitales sont traitées et que la solution est adéquatement appliquée, le médecin effectue la première application pour le patient à son cabinet. Le médecin explique au patient comment réduire au minimum le contact avec le tissu sain environnant et l'invite à utiliser un miroir à main lorsqu'il applique lui-même la solution à domicile. Rien n'indique que des applications plus fréquentes augmentent l'efficacité du traitement, sans compter qu'elles risquent de provoquer davantage de réactions indésirables locales et d'amplifier l'absorption systémique.

Avant l'application du médicament, la région à traiter doit être délicatement lavée avec de l'eau et du savon, puis asséchée par tapotement. Si l'on traite une verrue recouverte par le prépuce, il faut prendre soin de laisser sécher la solution avant de laisser le prépuce reprendre sa position normale. Éviter le contact avec les vêtements jusqu'à ce que la solution ait séché. Après chaque traitement, l'applicateur ayant été utilisé doit être jeté de manière appropriée et sécuritaire dans une poubelle, hors de la portée des enfants, et le patient doit ensuite se laver les mains. Il est recommandé de **ne pas laver la région après l'application** de CONDYLINE, conformément à la pratique utilisée avec les préparations classiques de résine de podophyllum.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

DÉNOMINATION COMMUNE :

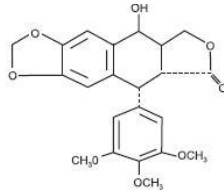
PODOFILOX

DÉNOMINATION CHIMIQUE : (5R, 5aR, 8aR, 9R) – 5, 8, 8a, 9 – Tetrahydro – 9 – hydroxy – 5 – (3, 4, 5 – trimethoxyphenyl) – furo [3', 4':6, 7] naphthol - [2, 3-d] – 1, 3 – dioxol – 6 (5aH) – one

FORMULE MOLÉCULAIRE : C₂₂H₂₂O₈

MASSE MOLÉCULAIRE : 414,40

STRUCTURE MOLÉCULAIRE :



DESCRIPTION :

Poudre cristalline blanche ou quasiment blanche dépourvue d'odeur caractéristique, franchement soluble dans l'acétone et soluble dans l'alcool à 96 %; soluble dans le chloroforme, le toluène, le chlorure de méthylène et l'acétate d'éthyle; et très légèrement soluble dans l'eau et l'hexane.

COMPOSITION :

CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) est une solution hydroalcoolique contenant 5 mg/mL de podofilox; lactate de sodium utilisé comme tampon pour stabiliser le pH de la solution aqueuse 1:10 entre 2,5 et 4.

STABILITÉ ET CONSERVATION :

Conserver entre 15 et 25°C, à l'abri de la lumière et de la chaleur, dans un contenant hermétique.

PRÉSENTATION :

CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) est offert dans un flacon en verre ambré de 5 mL, muni d'un bouchon en plastique à l'épreuve des enfants et contenant 3.5 mL de podofilox à 0,5 %. L'emballage contient trente applicateurs à coton-tige dans un emballage de plastique scellé.

FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Pr CONDYLINE®

Solution topique de podofilox à 0,5 %

ATTENTION : NE TRAITEZ QUE LES VERRUES DÉSIGNÉES PAR LE MÉDECIN.

CONTENU :

CONDYLINE est une solution hydroalcoolique qui contient 5 mg/mL de podofilox et du lactate de sodium comme tampon, qui stabilise le pH de la solution aqueuse 1:10 entre 2,5 et 4.

INDICATIONS :

Élimination des verrues génitales externes se trouvant sur le pénis et la vulve.

PRÉCAUTIONS :

Il se peut que CONDYLINE ne permette pas de prévenir la réapparition des verrues ayant été guéries ni la formation de nouvelles verrues dans des régions n'ayant pas déjà été traitées.

CONDYLINE est un médicament pour usage externe seulement.

Si CONDYLINE vient accidentellement en contact avec la peau saine, il faut l'essuyer sans tarder et laver la peau exposée vigoureusement avec de l'eau tiède savonneuse, puis la rincer abondamment.

En cas de contact avec une muqueuse ou les yeux, rincez abondamment à grande eau pendant 15 minutes. Consultez un médecin **sur-le-champ**.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

NE CONSOMMEZ PAS de boisson alcoolisée pendant plusieurs heures après le traitement.

ÉVITEZ tout contact de CONDYLINE avec les yeux, la langue ou les muqueuses de la région génitale (y compris le vagin, le col de l'utérus, l'anus ou la zone qui l'entoure).

N'UTILISEZ PAS CONDYLINE si l'excroissance ou le tissu qui l'entourent sont enflammés ou irrités.

Si vous êtes diabétique ou si votre circulation sanguine est mauvaise, consultez votre médecin avant d'utiliser ce produit.

N'APPLIQUEZ PAS CONDYLINE sur les grains de beauté, les marques de naissance ou les verrues inhabituelles dans lesquelles poussent des poils.

N'UTILISEZ PAS CONDYLINE sur des tissus ayant été soumis depuis peu à une chirurgie au laser ou à une cryochirurgie.

NE TRAITÉZ PAS VOUS-MÊME les verrues génitales couvrant une surface de plus de 10 centimètres carrés (environ la taille d'une pièce de 1 dollar).

N'UTILISEZ PAS cette solution pour traiter des verrues autres que les verrues génitales désignées par le médecin. Lavez-vous toujours les mains après l'avoir utilisée.

MISES EN GARDE :

CONDYLINE NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE DE LA MANIÈRE PRESCRITE PAR UN MÉDECIN. GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. REFERMER HERMÉTIQUEMENT LE FLACON IMMÉDIATEMENT APRÈS L'EMPLOI. IL FAUT PRENDRE TOUTES LES PRÉCAUTIONS NÉCESSAIRES POUR ÉVITER QUE LE PRODUIT ENTRE EN CONTACT AVEC LES YEUX.

EFFETS INDÉSIRABLES :

Le traitement topique des verrues génitales provoque inévitablement une douleur localisée. Les réactions locales sont fréquentes et surviennent habituellement les deuxième et troisième jours de traitement, c'est-à-dire au moment où les verrues commencent à se nécroser. Ces réactions sont généralement de faible intensité et supportables. Toutefois, un analgésique léger, tel qu'une préparation d'acide acétylsalicylique avec codéine ou d'acétaminophène avec codéine, peut aider à soulager la douleur. L'apparition d'un érythème (rougeur) accompagné de douleur et/ou d'une ulcération superficielle de la peau dans la région traitée est à prévoir.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

La première application de CONDYLINE est faite par un médecin. Par la suite, vous appliquerez vous-même la solution à la maison, en ne traitant que les verrues désignées par votre médecin. Avant l'application du médicament, lavez délicatement la région à traiter avec de l'eau et du savon, puis épongez-la pour l'assécher. Prenez soin d'appliquer un agent protecteur, tel que de la gelée de pétrole, sur la peau saine qui entoure la verrue. À l'aide d'un des applicateurs fournis, appliquez soigneusement CONDYLINE, en n'utilisant que la quantité nécessaire pour couvrir la verrue et en évitant le plus possible le contact avec la peau saine qui l'entoure. **Si vous avez plus d'une verrue à traiter, il vous faudra peut-être une plus grande quantité de solution pour couvrir toutes les verrues. Dans ce cas, vous devez utiliser un autre applicateur. Vous ne devez jamais réutiliser le même applicateur ni tremper dans le flacon un applicateur ayant**

déjà servi. L'utilisation d'un miroir à main pourrait s'avérer utile durant l'application. Si l'on traite une verrue recouverte par le prépuce, il faut prendre soin de laisser sécher la solution avant de laisser le prépuce reprendre sa position normale. Éviter le contact avec les vêtements jusqu'à ce que la solution ait séché. Appliquez matin et soir pendant trois jours consécutifs. **Après chaque traitement, vous devez jeter l'applicateur que vous avez utilisé de manière appropriée et sécuritaire dans une poubelle, hors de la portée des enfants, et vous laver les mains.**

Ne dépassez pas deux applications par jour et ne prolongez pas le traitement au delà de trois jours consécutifs.

Ce traitement peut être répété à intervalles de 1 semaine, en laissant s'écouler quatre jours entre chaque cycle de traitement de trois jours, jusqu'à l'obtention d'une guérison.

Le traitement global ne doit pas se prolonger au delà de 4 semaines. En cas de sensation de brûlure ou d'irritation excessive, cessez l'emploi et consultez un médecin. Les verrues génitales pouvant être contagieuses, la personne atteinte doit s'abstenir d'avoir des rapports sexuels. Si cela n'est pas possible, le couple doit utiliser un condom en latex jusqu'à ce que celui des deux partenaires qui est traité contre des verrues génitales soit jugé guéri par son médecin. L'emploi simultané de gelée de pétrole ou d'autres lubrifiants avec le condom est à éviter, car il augmente le risque de rupture du condom durant les rapports sexuels.

PRÉSENTATION :

CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) est offert dans un flacon en verre ambré de 5 mL, muni d'un bouchon en plastique à l'épreuve des enfants et contenant 3.5 mL de podofilox à 0,5 %. L'emballage contient trente applicateurs à coton-tige dans un emballage de plastique scellé.

Monographie du produit fournie sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7L 4A8

® Marque déposée de Société en Nom Collectif Canderm, Montréal, Québec, Canada H4R 2H4

CYTOLOGIE

In vitro, le podofilox utilisé à des concentrations de 0,01 à 5,0 $\mu\text{g/mL}$ provoque des effets cytostatiques et inhibiteurs de la mitose réversibles et proportionnels à la concentration sur les lymphoblastes leucémiques humains². À des concentrations de 1 à 10 $\mu\text{g/mL}$, le podofilox s'est révélé toxique pour les cellules leucémiques, mais pas pour les lymphocytes normaux³.

VIROLOGIE

Les virus de type VPH (virus du papillome humain) peuvent causer des maladies cliniques ou subcliniques, ou les deux. Parmi les maladies cliniques, on trouve les condylomes acuminés de la vulve et du vagin, du col de l'utérus de l'anus et du pénis. Des lésions à surface verruqueuse se forment dans la peau des régions génitales exposées aux traumatismes telles que l'orifice vaginal externe, le prépuce et l'anus. Ces constatations concordent avec la notion selon laquelle le virus causal, le VPH, infecte en premier lieu les cellules basales les plus profondes de l'épithélium pavimenteux. Les fissures de la peau des régions génitales favorisent la pénétration du virus.

À l'aide de techniques de biologie moléculaire, on a répertorié et caractérisé 66 types de VPH différents, dont 23 types infectant les voies génitales inférieures. On relève la présence des types 6 et 11 du VPH dans les condylomes acuminés bénins, tandis que les types 16, 18, 31, 33, 35 et 39 du VPH, de même que ceux faisant partie des groupes 50 et 60, s'observent dans les carcinomes épidermoïdes génitaux et plus particulièrement dans les lésions précurseurs de ces cancers. De tous les types de VPH, le VPH 16 est celui qu'on isole le plus souvent dans la peau des régions génitales^{1, 14}.

À l'expérimentation, lorsque des cellules épithéliales pavimenteuses infectées par le VPH sont greffées à des souris nues immunodéprimées, des condylomes se forment. On a repéré de l'ADN de VPH dans des objets tels que des sous-vêtements, divers instruments chirurgicaux, ainsi que dans les panaches de fumée de laser.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'**absorption systémique** d'une préparation topique de podofilox à 0,5 % dans l'alcool a été évaluée chez 52 patients⁴. L'absorption était proportionnelle au volume de médicament appliqué sur la verrue traitée. Après avoir appliqué 0,05 mL de podofilox à 0,5 % sur du tissu verruqueux, on n'a pas décelé le médicament dans le sérum. Lorsque des volumes de 0,1 à 1,5 mL ont été appliqués, des concentrations maximales allant de 1 à 17 ng/mL ont été décelées dans le sérum entre 1 et 2 heures après l'application. La **demi-vie** se situait entre 1 et 4,5 heures. Il n'y a pas eu d'accumulation du médicament après plusieurs traitements.

Des volumes de 100 μL ou moins par application permettent de traiter adéquatement la plupart des cas de verrues génitales, et le traitement faisant appel à des volumes de 250 μL ou moins, deux fois par jour pendant 3 jours est sûr. Si la dose quotidienne maximale recommandée (0,5 mL) était absorbée à 100 %, cela correspondrait à une dose d'environ 0,04 mg/kg chez un adulte de 70 kg.

PHARMACODYNAMIE

Le tableau suivant montre l'exposition totale au podofilox administré aux doses recommandées :

Podofilox à 0,5 %

<u>Volume (μL)</u>	<u>mg/dose</u>	<u>mg/kg/dose</u>	<u>mg/kg/24 doses*</u>
50	0,25	0,005	0,12
100	0,50	0,010	0,24
200	1,00	0,020	0,48

* Quatre cycles de traitement de 3 jours comportant deux applications par jour chez un adulte de 50 kg.

TOXICOLOGIE

Cancérogénicité, mutagénicité et incidence sur la fertilité

On ne dispose pas de rapports d'étude sur la carcinogénicité à vie du podofilox, la substance active, chez les souris. En général, le podofilox ne s'est pas révélé carcinogène dans le cadre des études menées chez l'animal ayant été publiées^{5, 6, 7, 8, 9}. Il existe toutefois des rapports publiés indiquant que, lors d'études chez la souris, la résine de podophylline brute (laquelle contient le podofilox) appliquée localement sur le col de l'utérus a produit des changements ressemblant à un carcinome *in situ*¹⁰. Ces changements se sont révélés réversibles cinq semaines après l'arrêt du traitement. Au cours d'une expérience dont les résultats ont été publiés un carcinome épidermoïde a été découvert dans le vagin et sur le col de l'utérus d'une des 18 souris ayant reçu 120 applications de podophylline, deux fois par semaine au cours d'une période de traitement de 15 mois¹¹. Le podofilox n'est pas mutagène d'après le test d'Ames par incorporation directe, avec ou sans activation métabolique, à des concentrations allant jusqu'à 5 mg par plaque. On n'a pas observé de transformation des cellules BALB/3T3 après leur exposition au podofilox à des concentrations allant jusqu'à 0,008 microgramme/mL sans activation métabolique et à 12 microgrammes/mL avec activation métabolique. Les résultats du test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris à l'aide d'une solution de podofilox à 0,5 % utilisée à des concentrations allant jusqu'à 25 mg/kg indiquent que le podofilox pourrait être clastogène.

Reproduction et fertilité

L'application topique quotidienne de CONDYLINE (solution topique de podofilox à 0,5 %) à des doses allant jusqu'à l'équivalent de 0,2 mg/kg (soit 5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) pendant deux générations à des rats en période de gamétogenèse, d'accouplement, de gestation, de parturition et de lactation n'a pas entraîné d'altération de la fertilité.

Tératologie

Le podofilox ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin après avoir été appliqué par voie topique à une dose allant jusqu'à 0,21 mg/kg (soit 5 fois la dose maximale chez l'être humain) une fois par jour pendant 13 jours. Certains documents de la littérature scientifique mentionnent que le podofilox est embryotoxique chez le rat lorsqu'il est administré par voie systémique à une dose environ 250 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'être humain^{12, 13}. La tératogénicité et l'embryotoxicité du podofilox appliqué par voie intravaginale n'ont pas été étudiées. De nombreux produits médicamenteux antiméiotiques sont réputés embryotoxiques. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte.

RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Krogh, G. von : Condylomata acuminata 1983: an updated review. *Seminars in Dermatology* 1983; 2:109-129.
2. Krishan, A., Paika, K. et Frei, E. : Cytofluorometric studies on the action of podophyllotoxin and epipodophyllotoxins (VM-26, VP-16-213) on the cell cycle traverse of human lymphoblasts. *J Cell Biology* 1975; 66:521-530.
3. Schrek, R. et Stefani, S.S. : Toxicity of microtubular drugs to leukaemic lymphocytes. *Experimental and Molecular Pathology* 1974; 38:369-378.
4. Krogh, G. von : Podophyllotoxin in serum: absorption subsequent to three-day repeated applications of a 0.5% ethanolic preparation in condylomata acuminata. *Sexually Transmitted Diseases* 1982; 9:26-33.
5. Beremblum, I. : The Effect of Podophyllotoxin on the Skin of the Mouse with Reference to Carcinogenic, Co-carcinogenic and Anticarcinogenic Action. *J Natl Cancer Inst* 1951; 11:839-841.
6. Kaminetzky, H.A. et Swerdlow, M. : Podophyllotoxin and the Mouse Cervix: Assessment of Carcinogenic Potential. *Amer J Obst Gynec* 1965; 93:486-490.
7. McGrew, E.A. et Kaminetzky, H.A. : The Genesis of Experimental Cervical Epithelial Dysplasia. *Amer J Clin Path* 1961; 35:538-545.
8. Roe, F.J.C. et Salaman, M.H. : Further studies on Incomplete Carcinogenesis: Triethylene Melemine (T.E.M.), 1,2-Benzanthracene and Beta-Propiolactone, as Initiators of Skin Tumour Formation in the Mouse. *Brit J Cancer* 1955; 9:177-203.
9. Taper, H.S. : Induction of the Deficient Acid DNase Activity in Mouse Interfollicular Epidermis by Croton Oil as a Possible Tumour Promoting Mechanism. *Z. Kerbsforsch.* 1977; 90:197-210.
10. Kaminetzky, H.A., McGrew, E.A. et Phillips, R.L. : Experimental Cervical Epithelia Dysplasia. *Am J Obst Gyn* 1959; 14:1-3.
11. Kaminetzky, H.A. et McGrew, E.A. : Podophyllotoxin and Mouse Cervix. *Arch Path* 1963; 73:481-485.
12. Didcock, K., Jackson, D. et Robson, J.M. : The Action of Some Nucleotoxic Substances on Pregnancy. *Brit J Pharmacol* 1956; 11:437-441.

13. Thiersch, J. B. : Effect of Podophyllin (P) and Podophyllotoxin on the Rat Liver in Utero. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963; 113:124-127.
14. Ferenczy, A. : Management strategies for genital HPV infection in men. *Contemporary Urology (Canada)* 1990; 1,2:649-658.
15. Savel, H. : "Clinical Experiences with Intravenous Podophyllotoxin" *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1964; 5.
16. American Clinical Trials: Friedman-Kein; Beutner; Conant. Documents internes de Canderm Pharmacal Ltd.