

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ROSIVER™

Ivermectine

Crème, 1 % p/p

Traitement topique de la rosacée

GALDERMA CANADA INC.
55 Commerce Valley Ouest,
4^e étage
Thornhill, Ontario L3T 7V9

Date de préparation :
15 février 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 172733

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE.....	6
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	7
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	9
DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION	9
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
MICROBIOLOGIE.....	13
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	17

PrROSIVER™

Crème d'ivermectine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Crème / 1 %	Alcool cétylique, alcool stéarylique, parahydroxybenzoate de méthyle (méthylparabène), parahydroxybenzoate de propyle (propylparabène), propylène glycol. <i>La liste complète se trouve sous la rubrique Forme posologique, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ROSIVER (ivermectine, crème à 1 %) est indiqué pour le traitement topique des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez les adultes (≥ 18 ans).

Gériatrie (≥ 65 ans)

Quelque 300 sujets de 65 ans et plus ont été traités dans le cadre des essais cliniques sur ROSIVER. Dans les essais pivots, l'efficacité et l'innocuité étaient les mêmes chez les sujets de 65 ans et plus que chez les adultes de moins de 65 ans.

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

ROSIVER (ivermectine, crème à 1 %) est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. La liste complète des ingrédients se trouve sous la rubrique FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le produit médicinal contient les substances suivantes :

- alcool cétylique et alcool stéarylique – peuvent causer des réactions cutanées locales (p. ex. eczéma de contact);
- parahydroxybenzoate de méthyle (méthylparabène) et parahydroxybenzoate de propyle (propylparabène) – peuvent causer des réactions allergiques (possiblement retardées);
- propylèneglycol – peut causer une irritation de la peau.

Les interactions avec des agents irritants ou photosensibilisants connus n'ont pas été étudiées. L'usage concomitant de produits topiques ou d'interventions à potentiel irritant est à éviter.

Système immunitaire

La photo-innocuité et le pouvoir sensibilisant n'ont pas été évalués spécifiquement chez l'humain. Les tests dermiques sur des cobayes ont révélé une sensibilisation retardée probable et une possible photoallergénicité. Voir TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée sur l'usage topique d'ivermectine chez la femme enceinte n'a été réalisée. ROSIVER (ivermectine, crème à 1 %) ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient le risque encouru par le fœtus.

Les études de toxicité sur la reproduction ont montré que l'ivermectine administrée par voie orale est tératogène chez le rat et le lapin. Voir TOXICOLOGIE.

Femmes qui allaitent : Après administration par voie orale, l'ivermectine passe dans le lait humain. Les concentrations dans le lait équivalaient à 37 % des concentrations dans le plasma ($37,9 \pm 0,54$ ng/mL) après l'administration d'une dose orale de 150 µg/kg.

On n'a pas évalué si l'ivermectine passe dans le lait humain après une administration topique. Dans les études sur l'administration orale chez le rat, la concentration dans le lait des petits était environ quatre fois plus élevée que la concentration dans le plasma maternel; des effets toxiques physiques, sur le système nerveux central et sur le développement du comportement ainsi que des morts en lien avec l'ivermectine ont été observés au sein des portées, effets qui ont été attribués à la faible activité de la glycoprotéine P de la barrière hémato-encéphalique des ratons.

Vu le risque de graves effets indésirables de ROSIVER sur le nourrisson, on décidera s'il y a lieu de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre des essais cliniques, 2047 sujets présentant des lésions inflammatoires de la rosacée ont reçu ROSIVER à raison d'une application par jour; en tout, 1555 sujets ont été traités pendant au moins 12 semaines et 519 sujets ont été traités pendant environ un an.

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observés dans les études cliniques ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament provenant des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et leur incidence approximative.

Les réactions indésirables survenues à une incidence de 0,1 à 1 % parmi les sujets traités par ROSIVER pendant au moins trois mois, au cours des essais cliniques contrôlés par excipient, sont énumérées au tableau 1.

Tableau 1 : Réactions indésirables rapportées dans les essais cliniques contrôlés

Système ou organe / Terme privilégié	ROSIVER n = 910 (%)	Excipient n = 461 (%)
Peau et tissu sous-cutané	62 (6,8 %)	49 (10,6 %)
Sensation de cuisson de la peau	9 (1,0)	10 (2,2)
Irritation de la peau	8 (0,9)	11 (2,4)
Prurit	7 (0,8)	5 (1,1)
Sécheresse de la peau	5 (0,5)	3 (0,7)

Le profil d'innocuité n'a pas varié dans le contexte d'un usage prolongé, comme il a été observé lors du traitement d'une durée d'un an.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

ROSIVER (ivermectine, crème à 1 %) n'a pas fait l'objet d'études cliniques portant sur les interactions médicamenteuses.

L'ivermectine est un substrat connu de la glycoprotéine P.

Les études *in vitro* ont montré que l'ivermectine, aux concentrations systémiques thérapeutiques de ROSIVER, n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). De ce fait, il n'y a aucun risque d'interactions systémiques ayant une portée clinique entre l'ivermectine et d'autres médicaments dans les conditions d'usage topique de la crème d'ivermectine à 1 %.

Les interactions avec des agents irritants ou photosensibilisants connus n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut se laver les mains après l'application de ROSIVER.

On peut mettre du maquillage une fois que la crème a séché.

ROSIVER n'est pas conçu pour une administration orale, ophthalmique ou intravaginale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Appliquer une quantité de la grosseur d'un pois sur chaque zone du visage atteinte – front, menton, nez et joues – une fois par jour.

Administration

Appliquer ROSIVER une fois par jour au coucher. Utiliser une quantité de la grosseur d'un pois sur chaque partie du visage, soit le front, le menton, le nez et les deux joues.

Étaler une couche mince sur tout le visage, en évitant les yeux et les lèvres.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de la région.

Aucun cas de surdosage avec ROSIVER (ivermectine, crème à 1 %) n'a été signalé.

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les personnes ayant été l'objet d'une exposition accidentelle ou importante à une quantité inconnue d'une formulation d'ivermectine pour usage vétérinaire, soit par ingestion, inhalation, injection ou application cutanée, sont les

suivants : éruptions, œdème, céphalées, étourdissements, asthénie, nausées, vomissements et diarrhée. On a également rapporté la survenue de convulsions, d'ataxie, de dyspnée, de douleur abdominale, de paresthésie, d'urticaire et d'eczéma de contact.

Advenant une ingestion accidentelle, les soins de soutien, s'il y a lieu, comprendraient un apport hydroélectrolytique parentéral, une assistance respiratoire (oxygène et ventilation mécanique au besoin) et l'administration d'agents vasopresseurs en présence d'une hypotension cliniquement importante. L'ivermectine étant excrétée principalement dans les fèces, une prompt décontamination gastro-intestinale (vomissements provoqués et lavage d'estomac avec maintien de la perméabilité des voies aériennes), suivie de l'administration de charbon de bois activé, peut s'avérer utile.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de ROSIVER dans le traitement de la rosacée est inconnu.

Pharmacodynamie

Les propriétés anti-inflammatoires de l'ivermectine topique ont été mises en évidence dans des modèles animaux d'inflammation cutanée.

On sait que l'ivermectine a des propriétés endectocides du fait de sa forte affinité sélective pour les canaux ioniques activés par le glutamate et les canaux chlorures activés par l'acide γ -aminobutyrique. Ces canaux se retrouvent dans les synapses motrices périphériques des parasites, mais ils sont présents seulement dans le système nerveux central chez les mammifères. À maturité, l'activité d'efflux de la glycoprotéine P empêche normalement la pénétration de l'ivermectine dans le SNC des mammifères.

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de l'ivermectine à partir de ROSIVER a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de sujets adultes présentant une rosacée papulopustuleuse sévère, dans des conditions d'usage maximal. À l'état d'équilibre (après deux semaines de traitement), le pic de concentration plasmatique moyen (\pm écart type) d'ivermectine a été atteint en 10 ± 8 heures ($C_{\max} = 2,10 \pm 1,04$ ng/mL; plage = 0,69-4,02 ng/mL) et l'ASC_{0-24h} maximale moyenne (\pm écart type) était de $36,14 \pm 15,56$ ng.h/mL (plage = 13,69-75,16 ng.h/mL). En outre, l'évaluation de l'exposition systémique lors d'un traitement de plus longue durée (études de phase III) a indiqué qu'il n'y a pas d'accumulation d'ivermectine dans le plasma sur la période de traitement de 52 semaines. Les concentrations obtenues à l'état d'équilibre sont plus basses que celles observées après l'administration orale d'ivermectine.

Distribution : Selon une étude *in vitro* effectuée sur un fragment de peau humaine excisée, le taux de pénétration de la crème d'ivermectine à 1 % équivaut à environ 2 % de la dose appliquée (1,59 % dans la couche cornée, 0,55 % dans l'épiderme plus le derme et 0,03 % dans le liquide récepteur).

L'ivermectine est liée à plus de 99 % aux protéines plasmatiques (liaison de 99,5 % à l'albumine sérique humaine). La liaison aux érythrocytes serait négligeable selon les études *in vitro*.

Le transfert d'ivermectine au fœtus humain n'a pas été étudié, mais le fœtus est exposé à l'ivermectine et/ou à ses métabolites après administration orale à des rates en gestation.

L'ivermectine est un substrat connu de la glycoprotéine P.

Après administration orale, l'ivermectine passe dans le lait humain. Les concentrations dans le lait correspondaient à 37 % des concentrations mesurées dans le plasma maternel suivant l'administration par voie orale d'une dose de 150 µg/kg (14,13 ± 0,43 ng/mL dans le lait; 37,9 ± 0,54 ng/mL dans le plasma).

Métabolisme : L'ivermectine est métabolisée dans le foie. Selon des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes recombinantes du cytochrome P450, l'ivermectine est biotransformée principalement par le CYP3A4 en trois métabolites.

Les études *in vitro* indiquent que l'ivermectine, aux concentrations systémiques thérapeutiques de ROSIVER, n'inhibe pas les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 et 2E1 du cytochrome P450 (CYP450) et n'induit pas l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 et CYP3A4.

Deux métabolites majeurs de l'ivermectine ont été isolés lors d'une étude de pharmacocinétique clinique, dans des conditions d'usage topique maximal, soit les dérivés 3''-O-déméthyl-ivermectine et 4a-hydroxy-ivermectine. À l'instar de la molécule mère, les métabolites avaient atteint l'état d'équilibre au bout de deux semaines de traitement, et il n'y avait pas de signe d'accumulation après un traitement de 12 semaines.

Excrétion : Chez l'humain, l'ivermectine et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces, moins de 1 % de la dose administrée étant éliminée dans l'urine. La demi-vie plasmatique terminale de l'ivermectine était de 6 jours (moyenne = 145 heures, plage = 92-238 heures) chez les sujets recevant une application cutanée de ROSIVER une fois par jour durant 28 jours, lors de l'étude pharmacocinétique clinique dans un contexte d'usage maximal.

Populations et situations particulières

Aucune étude sur l'effet de ROSIVER parmi les populations particulières n'a été réalisée. Vu la très faible exposition systémique observée dans les essais cliniques, il n'y a pas lieu d'anticiper d'autres problèmes d'innocuité pour ROSIVER dans les populations particulières de patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION

Il faut se laver les mains immédiatement après l'application de ROSIVER (ivermectine, crème à 1 %) et garder le produit hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie au cours de l'utilisation, de l'élimination et de l'entreposage.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ROSIVER [ivermectine à 1 % p/p (10 mg/g)] se présente sous forme de crème hydrophile (émulsion huile dans eau) blanche ou jaune pâle dans des tubes laminés de 15, 30, 45 et 60 g munis d'un bouchon protège-enfants. Les échantillons pour les médecins sont fournis dans des tubes laminés de 2 g sans bouchon protège-enfants.

Ingrédient médicinal : ivermectine

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) :

Acide citrique monohydraté, alcool cétylique, alcool oléique, alcool stéarylique, carbomère copolymère (type B), diméticone (20 Cst), eau purifiée, édétate disodique, éther cétostéarylique de macrogol, glycérol, hydroxyde de sodium (solution aqueuse à 10 % p/p), palmitate d'isopropyle, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, phénoxyéthanol, propylèneglycol, stéarate de sorbitan (type 1)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : ivermectine

Nom chimique : L'ivermectine est un mélange de deux composants : H₂B_{1a} et H₂B_{1b}

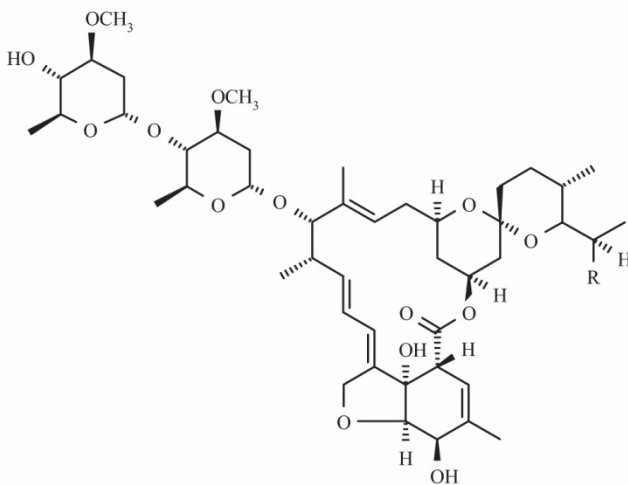
Composant H₂B_{1a} :
5-*O*-déméthyl-22,23-dihydro-avermectine A_{1a}

Composant H₂B_{1b} :
5-*O*-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)-22,23-dihydro-avermectine A_{1a}

Formule moléculaire et (masse moléculaire) : Composant H₂B_{1a} : C₄₈H₇₄O₁₄ (875)

Composant H₂B_{1b} : C₄₇H₇₂O₁₄ (861)

Formule développée :



Composant H₂B_{1a} : R = C₂H₅, composant H₂B_{1b} : R = CH₃.

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou jaune pâle, légèrement hygroscopique, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble à 100 % dans le chlorure de méthylène et soluble à 96 % dans l'éthanol.

ESSAIS CLINIQUES

La crème ROSIVER (ivermectine à 1 %) appliquée une fois par jour au coucher a été évaluée dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée dans le cadre de deux essais cliniques pivots randomisés à double insu, contrôlés par excipient, de structure identique.

Paramètres démographiques et plan des études

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques démographiques des sujets

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets	Âge moyen (plage)	Sexe (N)
Étude 1	Multicentrique, randomisée, à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par excipient	Crème d'ivermectine à 1 %, une fois par jour Excipient de crème d'ivermectine, une fois par jour Application topique (faciale), une fois par jour 12 semaines	683	50,4 (19-88)	M (217) F (466)
Étude 2	Multicentrique, randomisée, à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par excipient	Crème d'ivermectine à 1 %, une fois par jour Excipient de crème CD5024, une fois par jour Application topique (faciale) 12 semaines	688	50,2 (18-89)	M (229) F (459)

Résultats

Les critères d'efficacité primaires pris en compte dans les deux essais pivots étaient le taux de succès selon le score sur l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur (pourcentage de sujets affichant une guérison complète ou quasi complète à la semaine 12 de l'étude) et le changement absolu du nombre de lésions inflammatoires par rapport au départ. L'échelle d'évaluation globale de l'investigateur (EGI) s'appuie sur les définitions suivantes :

Grade	Score	Description clinique
Guérison	0	Pas de lésions inflammatoires ni d'érythème
Quasi-guérison	1	Très peu de petites papules/pustules, très léger érythème
Légère	2	Quelques petites papules/pustules, léger érythème
Modérée	3	Plusieurs petites ou grosses papules/pustules, érythème moyen
Sévère	4	Nombreuses petites et grosses papules/pustules, érythème grave

D'après l'échelle EGI à 5 points, 79 % des sujets avaient une rosacée de moyenne gravité (score de 3) et 21 % avaient une rosacée sévère (score de 4) au départ.

Le tableau 3 présente les résultats d'efficacité des deux études centrales.

Tableau 3 : Résultats des études pivots de phase III

	Étude 1		Étude 2	
	ROSIVER (N = 451)	Excipient (N = 232)	ROSIVER (N = 459)	Excipient (N = 229)
Évaluation globale de l'investigateur				
Nombre (%) de guérisons complètes ou quasi complètes à la semaine 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Lésions inflammatoires				
Nombre moyen de lésions inflammatoires au départ	31,0	30,5	33,3	32,2
Nombre moyen de lésions inflammatoires à la semaine 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Changement moyen absolu du nombre de lésions inflammatoires (changement en %) entre le début et la fin du traitement de 12 semaines	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)
<i>p</i>	< 0,001	-	< 0,001	-

Les résultats des deux études cliniques pivots montrent que la crème ROSIVER, appliquée une fois par jour pendant 12 semaines, est statistiquement plus efficace que la crème excipient en termes de taux de succès selon la cotation globale de l'investigateur et de changement absolu du nombre de lésions inflammatoires ($p < 0,001$).

Après 4 semaines de traitement et par la suite, ROSIVER a été significativement plus efficace que l'excipient, selon les deux critères de jugement primaires ($p < 0,05$).

L'échelle EGI a été utilisée au cours de l'étude de prolongement à l'insu de 40 semaines des deux études pivots, et le pourcentage de sujets traités par ROSIVER ayant obtenu un score de 0 (guérison) ou de 1 (quasi-guérison) a continué d'augmenter jusqu'à la semaine 52. Le taux de succès (score de 0 ou 1) à la semaine 52 était de 71 % dans l'étude 1 et de 76 % dans l'étude 2.

L'efficacité et l'innocuité de ROSIVER dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée ont aussi été évaluées dans le cadre d'une autre étude clinique randomisée à l'insu (investigateur), contrôlée par médicament actif. L'étude a été réalisée chez 962 sujets de 18 ans et plus qui ont été traités pendant 16 semaines soit avec la crème ROSIVER à raison d'une application par jour, soit avec une crème de métronidazole à 0,75 % p/p appliquée deux fois par jour. Dans cette étude, 99,7 % des sujets étaient de race blanche et 65,2 % des sujets étaient de sexe féminin; selon l'échelle EGI, 83,3 % des sujets avaient une rosacée modérée (score de 3) et 16,7 % avaient une rosacée sévère (score de 4) au départ.

D'après les résultats de l'étude, ROSIVER s'est révélé statistiquement plus efficace que la crème de métronidazole à 7,5 mg/g d'après le critère principal (changement moyen en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires), avec une réduction de 83,0 % dans le groupe ivermectine et de 73,7 % dans le groupe métronidazole après 16 semaines de traitement ($p < 0,001$). La supériorité de ROSIVER à la semaine 16 a été confirmée par le taux de succès selon l'EGI et le changement absolu du nombre de lésions inflammatoires (critères secondaires [$p < 0,001$]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie primaire

Le mode d'action de l'ivermectine, principe actif de ROSIVER, dans le traitement de la rosacée n'a pas été élucidé.

Pharmacodynamie secondaire

Modèles animaux d'inflammation :

Dans les modèles murins d'œdème auriculaire, l'administration topique d'ivermectine a exercé des actions anti-inflammatoires (réduction de l'œdème, réduction du taux de facteur de nécrose tumorale alpha).

Dans un modèle murin de dermatite atopique provoquée par un allergène, l'application topique d'ivermectine a réduit tous les symptômes d'inflammation, dont l'œdème auriculaire, l'épaisseur de l'épiderme, la teneur en peroxydase des éosinophiles cutanés, le nombre de mastocytes cutanés et la concentration en IgE.

L'activité pharmacologique des deux métabolites majeurs de l'ivermectine n'a pas été étudiée.

MICROBIOLOGIE

L'activité microbiologique n'a pas fait l'objet d'études spéciales dans le cadre du développement clinique de ROSIVER.

Il est connu que l'ivermectine se lie sélectivement aux récepteurs de neurotransmetteurs spécifiques qui agissent dans les synapses motrices périphériques des parasites, produisant un effet endectocide chez les nématodes, les arthropodes et les insectes.

TOXICOLOGIE

Toxicité générale

Les études d'application dermique de doses répétées de crème d'ivermectine à 1 % chez le mini-cochon n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques généraux ou locaux. L'exposition chez le cochon miniature par application dermique à la dose la plus élevée administrée au cours de l'étude était comparable à l'exposition systémique chez l'humain à la dose thérapeutique de ROSIVER.

Génotoxicité

L'ivermectine n'a pas exhibé d'effet mutagène *in vitro* dans les tests de mutation inverse bactérienne et photo-bactérienne et dans le test sur des lymphomes de souris et *in vivo* dans le test du micronoyau chez le rat.

Cancérogénicité

L'application topique répétée de longue durée (un an) de ROSIVER a stimulé la cancérogenèse cutanée non mélanomateuse induite par des rayonnements solaires ultraviolets simulés chez la souris albinos Skh HR-1 glabre (le facteur de potentiel tumoral chez les deux sexes combinés était de 1,69; 1,74 chez les mâles et 1,51 chez les femelles – comparativement à un facteur de potentiel tumoral sans toxicité de 1,00). L'incidence accrue d'irritation cutanée provoquée par la crème excipient et la crème ROSIVER dans cette étude est fort probablement la cause de l'incidence plus élevée de tumeurs cutanées radio-induites dans ces groupes que chez les souris seulement exposées aux rayons UV.

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans chez la souris (sans exposition à la lumière solaire simulée), la crème ROSIVER n'a pas eu d'effet tumorigène lorsqu'elle a été appliquée quotidiennement à des doses correspondant à 10 mg/kg/jour d'ivermectine. À cette dose, l'ASC plasmatique chez les souris correspondait à 645,54 fois (mâles) et à 352 fois (femelles) l'ASC plasmatique chez l'humain associée à l'usage topique maximal recommandé de ROSIVER.

Dans une étude de cancérogénicité orale de deux ans réalisée chez le rat, l'ivermectine a été jugée non tumorigène lorsqu'elle est administrée une fois par jour à raison de 3 mg/kg/jour. À cette dose, l'exposition plasmatique des animaux représentait au moins 282 fois l'ASC plasmatique chez l'humain associée à la dose maximale recommandée pour usage topique de ROSIVER. Une hausse de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires bénins et de modifications hépatiques néoplasiques a été signalée chez les mâles seulement (à la dose orale de 9 mg/kg/jour d'ivermectine [832 fois l'ASC plasmatique chez l'humain associée à l'usage topique maximum recommandé de ROSIVER]). On a également noté une incidence plus élevée d'adénomes bénins des cellules des îlots pancréatiques chez les mâles et de carcinomes des cellules des îlots pancréatiques, sans signe de métastases à distance, chez les femelles. Ces modifications néoplasiques chez les rongeurs ne seraient pas applicables à l'humain, dans l'état actuel des connaissances.

Toxicité sur le reproduction et le développement

On n'a relevé aucun effet de l'ivermectine sur la fécondité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 9 mg/kg/jour (rapport de l'ASC animal/humain \approx 484).

Les études de tératologie chez le lapin ont révélé une toxicité maternelle et une difformité des courbures du carpe chez les fœtus à une dose orale d'ivermectine de 4,5 mg/kg/jour. La dose maximale sans effet (DMSE) observé a été établie à 3,5 mg/kg/jour, dose qui correspond à des concentrations plasmatiques 68 fois plus élevées que celles obtenues à la dose maximale recommandée par voie topique chez l'humain (application de 1 g de ROSIVER une fois par jour).

Chez le rat, des fissures palatines ont été observées à la dose orale de 12 mg/kg/jour d'ivermectine. La dose de 4 mg/kg/jour était la DMSE pour la toxicité maternelle et le

développement embryofœtal, dose correspondant à des concentrations plasmatiques 334 fois plus élevées que celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'humain pour un usage topique (application de 1 g de ROSIVER une fois par jour).

La toxicité néonatale dans les études sur l'administration orale chez le rat n'était pas reliée à l'exposition *in utero*, mais à l'exposition postnatale par l'intermédiaire du lait maternel, qui a donné lieu à des concentrations élevées d'ivermectine dans le cerveau et le plasma des ratons.

Études spéciales de toxicologie

Des études de tolérance locale menées chez le lapin ont montré que la crème d'ivermectine à 1 % est irritante pour la peau et non irritante pour les yeux. Les études sur des cobayes indiquent que la crème d'ivermectine à 1 % a un pouvoir sensibilisant et photosensibilisant (comme c'est le cas de la crème excipient). La crème d'ivermectine à 1 % n'est pas phototoxique après une application topique unique suivie d'une exposition aux rayons ultraviolets.

RÉFÉRENCES

1. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and Safety of Ivermectin 1% Cream in Treatment of Papulopustular Rosacea: Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies *J Drugs Dermatol* 2014; 13(3): 316-323.
2. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Mark Jackson J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Sugarman J, Liu H, Jacovella J. Long-Term Safety of Ivermectin 1% Cream vs Azelaic Acid 15% Gel in Treating Inflammatory Lesions of Rosacea: Results of Two 40-Week Controlled, Investigator-Blinded Trials. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(11): 1380-1386.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ROSIVER**TM
Crème d'ivermectine à 1 % p/p

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ROSIVER et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur ROSIVER. Pour toute question au sujet de ce médicament, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

ROSIVER est utilisé pour le traitement topique de la rosacée.

La rosacée est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui touche les adultes. Elle peut entraîner la formation de petites bosses rouges remplies de pus (pustules) ou de boutons (papules) sur le nez, les joues, le front et le menton (pas comme les points blancs et les points noirs dus à l'acné). Les symptômes de la rosacée peuvent varier d'une personne à l'autre et la gravité est difficile à prévoir.

Effet de ce médicament

ROSIVER réduit les papules et les pustules causées par la rosacée, mais on ignore son mode d'action exact.

Circonstances où le médicament est déconseillé

ROSIVER est déconseillé si vous êtes allergique à l'ivermectine ou à l'un des ingrédients du produit (voir **Ingrédients non médicinaux**) ou des composants du contenant.

Ingrédient médicinal

Le principe actif de ROSIVER est l'ivermectine, qui appartient à un groupe de médicaments appelés avermectines.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique)

Acide citrique monohydraté, alcool cétylique, alcool oléique, alcool stéarylique, carbomère copolymère de type B, diméticone 20 Cst, eau purifiée, édétate disodique, éther cétostéarylique de macrogol, glycérol, hydroxyde de sodium, palmitate d'isopropyle, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, phénoxyéthanol, propylène glycol, stéarate de sodium.

Forme posologique

ROSIVER se présente sous forme de crème blanche ou jaune pâle dans des tubes de 60 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'usage de ROSIVER n'est pas recommandé chez les enfants (sujets de moins de 18 ans).

Non pour administration orale, ophtalmique ou intravaginale.

ROSIVER ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car on ne sait pas s'il peut être nocif pour l'enfant à naître. Si vous êtes en période d'allaitement, vous devez éviter d'utiliser ce médicament ou cesser d'allaiter avant de commencer à l'utiliser.

Si une irritation se produit durant le traitement, parlez-en à votre médecin. Votre médecin pourra vous dire d'appliquer ROSIVER moins souvent, de cesser de l'utiliser un certain temps ou de mettre fin définitivement au traitement.

Ne recouvrez pas les zones traitées de pansements.

Évitez les nettoyants contenant de l'alcool, les astringents, les abrasifs, les exfoliants et tous les autres produits qui peuvent augmenter l'irritation de la peau chez une personne atteinte de rosacée.

Évitez toute exposition solaire excessive, qui risque d'aggraver la rosacée.

AVANT d'utiliser ROSIVER, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec tous les produits médicinaux, des interactions médicamenteuses sont possibles. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez – y compris les produits prescrits par d'autres médecins, les vitamines et minéraux et les suppléments naturels – ou si vous avez recours à des médecines parallèles.

ROSIVER n'a pas fait l'objet d'études sur les interactions médicamenteuses.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez à la lettre les prescriptions de votre médecin. Si vous avez des doutes, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

ROSIVER est destiné uniquement aux adultes et doit être appliqué uniquement sur la peau du visage. N'utilisez pas ce produit sur d'autres parties du corps, surtout sur des zones humides comme les yeux ou les lèvres. N'avalez pas le produit.

Dose habituelle pour adultes

Avant l'application, lavez-vous les mains et lavez la surface atteinte avec un nettoyant doux puis laissez sécher.

Appliquez une quantité de la grosseur d'un pois sur chacune des cinq parties du visage (front, menton, nez et joues) au coucher.

Étalez la crème uniformément et sans à-coups sur tout le visage. Lavez-vous les mains après l'application.

Évitez le contact avec les yeux et les lèvres. Si cela se produit, rincez immédiatement la région avec de l'eau. Si la douleur oculaire persiste, voyez votre médecin.

Ne mettez pas de cosmétiques tout de suite avant l'usage quotidien de ROSIVER. Laissez sécher la crème avant d'appliquer du maquillage.

Vous verrez peut-être une nette amélioration après 4 semaines de traitement. S'il n'y a pas d'amélioration visible après 3 mois, arrêtez d'utiliser ROSIVER et consultez votre médecin.

Comment ouvrir le tube avec bouchon protégé-enfants

Ne pressez pas le tube quand vous l'ouvrez ou le fermez pour éviter que de la crème ne s'échappe.

Appuyez sur le bouchon et tournez dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (vers la gauche), puis enlevez le bouchon.



Comment refermer le tube avec bouchon protégé-enfants

Appuyez sur le bouchon et tournez dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite).



Surdosage

En cas de surdosage, contactez immédiatement un médecin, la clinique d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez d'appliquer ROSIVER au coucher, attendez au lendemain soir. Ne faites pas une double application pour compenser la dose omise.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES CORRECTIVES

Effet secondaire le plus fréquent :

- sensation de cuisson de la peau

Effets secondaires peu courants :

- irritation de la peau
- démangeaison de la peau
- sécheresse de la peau

En cas de réaction allergique ou de grave irritation de la peau, arrêtez le traitement et appelez votre médecin sur-le-champ.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des symptômes inhabituels pendant que vous utilisez ROSIVER, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Gardez hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée en lien avec l'usage des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le retournant :
 - par télécopieur, au 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à l'adresse suivante :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives concernant la déclaration d'effets indésirables sont accessibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer une copie de ce document et la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, sur le site <http://www.galderma.ca> ou auprès du promoteur, Galderma Canada Inc., en téléphonant au 1-800-467-2081.

Ce feuillet d'information a été préparé par Galderma Canada Inc., Thornhill (Ontario) L3T 7V9.

Dernière révision : 15 février 2017