

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaniqa 11,5% crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de crème contient 115 mg d'éflornithine (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

Excipients à effet notable :

Chaque gramme de crème contient 47,2 mg d'alcool cétostéarylique, 14,2 mg d'alcool stéarylique, 0,8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,32 mg de parahydroxybenzoate de propyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Crème blanche à blanc cassé

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hirsutisme facial de la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Vaniqa crème doit être appliqué deux fois par jour sur la zone à traiter, à au moins huit heures d'intervalle. L'efficacité du produit n'a été démontrée que pour les zones concernées du visage et du dessous du menton. L'application doit être limitée à ces zones. La quantité maximale appliquée bien tolérée lors des essais cliniques a été de 30 g par mois.

Une amélioration peut être visible dans les 8 semaines suivant le début du traitement. La poursuite du traitement peut induire une amélioration supplémentaire et est nécessaire au maintien des effets bénéfiques.

Un retour à la situation initiale avant traitement pourrait avoir lieu dans les 8 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Le traitement doit être arrêté si aucun effet bénéfique n'est apparu dans les 4 mois suivant le début du traitement.

En complément de l'application de Vaniqa, les patientes peuvent devoir continuer à enlever leurs poils (par exemple par rasage ou par épilation). Dans ce cas, la crème ne doit pas être appliquée dans les 5 minutes suivant le rasage ou l'épilation; en effet, dans le cas contraire, une réaction de picotement ou de brûlure plus intense pourrait se produire.

Population particulière

Sujet âgé (plus de 65 ans) : aucun ajustement n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Vaniqa chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour soutenir l'utilisation dans ce groupe d'âge.

Insuffisant hépatique/rénal: l'efficacité et la sécurité d'emploi de Vaniqa n'ont pas été établies chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique / rénale. Vaniqa doit être prescrit avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, sa sécurité d'emploi n'ayant pas été étudiée dans cette population. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Une fine couche de crème doit être appliquée sur les zones à traiter, propres et sèches. Faire pénétrer complètement la crème. Le médicament doit être appliqué de telle sorte qu'il ne reste pas de traces visibles sur la zone traitée après gommage. Se laver les mains après avoir appliqué ce médicament. Pour une efficacité maximale, la zone traitée ne doit pas être nettoyée dans les 4 heures suivant l'application. Le maquillage (ainsi que les écrans solaires) peut être appliqué sur les zones traitées, cinq minutes après le traitement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'hyperpilosité peut résulter de troubles graves sous-jacents (par exemple: syndrome des ovaires polykystiques, tumeur sécrétant des androgènes) ou de la prise de certaines substances actives (par exemple la ciclosporine, les glucocorticoïdes, le minoxidil, le phénobarbital, la phénytoïne, les traitements substitutifs hormonaux à base d'oestrogène et d'androgène combinés). Ces facteurs doivent être considérés dans la prise en charge médicale globale des patientes à qui Vaniqa pourrait être prescrit.

Vaniqa est uniquement destiné à la voie cutanée. Tout contact avec les yeux ou les muqueuses (nasales ou buccales) est à éviter. Des sensations de piqûres ou de brûlure peuvent apparaître transitoirement lorsque la crème est appliquée sur de la peau écorchée ou lésée.

Si une réaction d'irritation cutanée ou d'intolérance se développe, la fréquence des applications doit être réduite temporairement à une application par jour. Si l'irritation persiste, le traitement doit être arrêté et le médecin doit être consulté.

Il est recommandé de se laver les mains après l'application.

La sécurité d'emploi de Vaniqa n'ayant pas été étudiée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère, la prescription de Vaniqa chez ces patientes doit faire l'objet d'une attention particulière.

Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et de l'alcool stéarylique pouvant entraîner des réactions cutanées locales (comme, par exemple, une dermatite de contact) ainsi que du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques (d'apparition tardive éventuellement).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données issues d'un nombre limité de grossesses (22) exposées durant les essais cliniques ne permettent pas de mettre en évidence que le traitement par Vaniqa ait pu avoir un effet indésirable chez la mère ou le fœtus.

Parmi les 22 grossesses survenues durant les essais cliniques, 19 l'ont été chez des patientes utilisant Vaniqa. Ces 19 grossesses ont donné lieu à 9 naissances d'enfants en bonne santé, 5 interruptions volontaires de grossesse, 4 avortements spontanés et 1 cas de malformation congénitale (trisomie 21 né d'une mère de 35 ans). A ce jour, aucune autre donnée d'épidémiologie pertinente n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir la rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

En conséquence, les femmes qui sont enceintes ou qui souhaitent le devenir, doivent utiliser une autre méthode pour traiter leur problème.

Allaitement

On ne sait pas si l'éflornithine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas utiliser Vaniqa durant la période d'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vaniqa n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables cutanés rapportés ont été d'intensité légère, et ont disparu sans qu'il ait été nécessaire d'arrêter le traitement par Vaniqa ou d'instaurer un traitement particulier.

La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée a été l'acné qui était généralement légère. Dans les groupes ayant reçu de l'excipient durant les essais (n= 596), l'acné a été observée à l'inclusion chez 41% des patientes; 7% des patientes traitées par Vaniqa et 8% des patientes traitées par l'excipient ont vu une aggravation de leur état. Pour celles qui n'avaient pas d'acné au départ, un pourcentage équivalent d'acné (14%) a été observé après traitement par Vaniqa ou l'excipient.

La liste suivante montre la fréquence des effets indésirables cutanés apparus dans les essais cliniques, selon la convention MedDRA. Les conventions MedDRA classent leur fréquence en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles, en y incluant les rapports isolés. Il est à noter que plus de 1350 patientes ont été traitées par Vaniqa dans ces essais pendant 6 à 12 mois, alors que seulement un peu plus de 200 patientes étaient traitées par l'excipient pendant 6 mois. La plupart des effets ont été rapportés à une fréquence similaire dans les groupes Vaniqa et excipient. Les effets cutanés de type sensations de brûlure, de piqûres, picotements, rash et érythème ont été rapportés à une fréquence plus importante dans le groupe Vaniqa que dans le groupe excipient, effets marqués par (*).

Selon la convention MedDRA, la fréquence des effets indésirables cutanés observés dans le groupe Vaniqa lors des essais cliniques:

Effets sur la peau et les tissus sous cutanés

| | |
|---|---|
| Très fréquent ($\geq 1/10$) | Acné |
| Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) | Pseudo folliculite, alopecie, sensation de piqûres(*), de brûlure sur la peau(*), sécheresse cutanée, prurit, érythème(*), picotements cutanés(*), irritation cutanée, rash(*), folliculite. |
| Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) | Poil incarné, œdème de la face, dermatite, œdème de la bouche, rash papulaire, saignements cutanés, herpes, eczéma, chéilite, furonculose, dermatite de contact, anomalie de la structure des cheveux, croissance anormale des cheveux, hypopigmentation, flush, lèvres insensibles, douleurs cutanées. |
| Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) | Rosacée, dermatite séborrhéique, tumeur de la peau, rash maculopapillaire, kyste cutané, rash vésiculobulleux, troubles cutanés, hirsutisme, peau tendue. |

Population pédiatrique

Les effets indésirables observés chez les adolescentes sont identiques à ceux des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Etant donné que la pénétration par voie cutanée de l'éflornithine est minime (voir la rubrique 5.2), une surdose est hautement improbable.

Cependant, en cas d'application cutanée de très forte dose ou d'ingestion accidentelle, on devra prêter attention à la survenue des mêmes effets que ceux observés lors de l'administration intraveineuse de doses thérapeutiques d'éflornithine (400 mg/kg/j soit environ 24 g/j) dans le traitement des infections à *trypanosoma brucei gambiense* (maladie du sommeil): chute des cheveux, œdème de la face, épilepsie, diminution de l'acuité auditive, troubles gastro-intestinaux, perte d'appétit, maux de tête, faiblesse, vertiges, anémie, thrombocytopenie et leucopénie.

L'apparition de symptômes de surdosage doit conduire à l'arrêt du médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres préparations dermatologiques, code ATC: D11AX16.

Mécanisme d'action

L'éflornithine inhibe de façon irréversible l'ornithine décarboxylase, enzyme participant à la production du poil par le follicule pileux. Il a été démontré que Vaniqa réduit la croissance du poil.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de Vaniqa ont été évaluées lors de deux essais en double aveugle, randomisés, versus l'excipient, chez 596 femmes ayant une peau de type I à VI (395 dans le groupe Vaniqa, 201 dans le groupe excipient), traitées jusqu'à 24 semaines. Les médecins ont évalué le changement par rapport à l'inclusion sur une échelle à 4 niveaux, 48 heures après que les femmes se soient rasées la zone traitée des territoires atteints du visage et du dessous du menton, sur des paramètres tels que longueur et densité des poils, assombrissement de la peau associé à la présence du poil terminal. L'amélioration a pu être perceptible dès la 8^{ème} semaine après l'instauration du traitement.

Les résultats combinés des deux essais sont présentés ci-après:

| Résultat * | Vaniqa 11,5% crème | Excipient |
|---------------------------|--------------------|-----------|
| Claire / presque claire | 6% | 0% |
| Amélioration prononcée | 29% | 9% |
| Amélioration | 35% | 33% |
| Pas d'amélioration / pire | 30% | 58% |

* : En fin de traitement (semaine 24). Pour les patientes qui sont sorties en cours d'essai, la dernière observation a été ramenée à la semaine 24

Une amélioration statistiquement significative ($p \leq 0,001$) a été observée pour le groupe Vaniqa versus le groupe excipient, dans chacune des études, en tenant compte des réponses "claire/presque claire" et "amélioration prononcée". Ces améliorations correspondent à une diminution de l'assombrissement de la peau associée à la présence du poil terminal. Une analyse en sous-groupe a mis en évidence une différence dans le succès du traitement: 39% des femmes blanches et 27% des autres femmes ont présenté une amélioration prononcée ou plus marquée (claire/presque claire). Cette analyse en sous-groupe montre également que 29% des femmes obèses (IMC ≥ 30) et 43% des femmes de poids normal (IMC < 30) présentent une amélioration sensible ou plus marquée.

Environ 12% des femmes incluses dans les essais cliniques étaient ménopausées. Chez celles-ci, une amélioration significative ($p < 0,001$) a été apportée par le traitement versus l'excipient.

L'auto-évaluation réalisée par les patientes a montré une diminution significative de la gêne psychologique due à leur état, appréciée par des échelles visuelles analogiques à 6 questions. Vaniqa a réduit significativement la gêne ressentie par les patientes à l'égard de leur hirsutisme facial et à l'égard du temps passé à s'épiler, à le traiter ou à le cacher. Dans différentes situations sociales et professionnelles, le confort des patientes a également été amélioré.

L'auto-évaluation des patientes a confirmé les observations des médecins concernant l'efficacité. Ces différences détectables par les patientes ont été observées 8 semaines après le début du traitement.

Le retour à la situation de départ s'est effectué dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le taux de pénétration de l'éflornithine après application chez la femme de Vaniqa sur la peau rasée du visage est de 0,8%.

La demi-vie plasmatique de l'éflornithine, à l'état d'équilibre, est d'environ 8 heures. L'état d'équilibre est atteint en quatre jours. Les concentrations maximales et minimales sont, à l'état d'équilibre, respectivement de l'ordre de 10 ng/ml et 5 ng/ml. L'AUC_{12 heures}, à l'état d'équilibre, est 92,5 ng.hr/ml.

Selon les données actuelles, l'éflornithine n'est pas métabolisée. Elle est éliminée principalement par les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène incluant une étude de photocancérogénèse chez les souris ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme.

Lors d'une étude de fertilité réalisée après application cutanée chez le rat, aucun effet sur la fertilité n'a été observé pour des doses jusqu'à 180 fois la dose appliquée chez l'homme.

Après application cutanée lors des études de tératogénèse chez le rat et le lapin de doses jusqu'à 180 fois et de 36 fois celles appliquées chez l'homme, il n'est apparu aucun effet tératogène. Des doses supérieures ont entraîné une toxicité foetale ou maternelle sans apparition d'effet tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool cétostéarylique,
Ether cétostéarylique macrogol,
Dimélicone,
Glyceryl stéarate et macrogol stéarate,
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218),
Paraffine liquide,
Phenoxyéthanol,
Parahydroxybenzoate de propyle (E216),
Eau purifiée,
Alcool stéarylique,
Hydroxyde de sodium (E 524) (ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube polyéthylène haute densité avec un bouchon vissé en polypropylène contenant 15 g, 30 g ou 60 g de crème. Toutes les présentations ne seront pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/173/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 mars 2001
Date du dernier renouvellement : 07 mars 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.