

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DOVONEX®**

calcipotriol

Crème et Onguent 50 µg/g
Solution pour le Cuir Chevelu, 50 µg/mL

Topique Non Stéroïdien
Agent Antipsoriasique

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8

www.leo-pharma.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 109621

Date de révision :
09 Octobre 2007

®Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc, Thornhill, Ontario

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

Pr **DOVONEX®**
calcipotriol

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Topique	Crème et onguent 50 µg/g calcipotriol Solution pour le cuir chevelu 50 µg/mL calcipotriol	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DOVONEX (calcipotriol) crème et onguent est indiqué pour:

- le traitement topique du psoriasis.
- peut être utilisé en association à un corticostéroïde topique moyennement ou très puissant, de la cyclosporine A ou de l'acitrétine.

DOVONEX solution pour le cuir chevelu est indiqué pour:

- le traitement topique du psoriasis du cuir chevelu.

La crème, l'onguent et la solution DOVONEX pour le cuir chevelu ne sont généralement pas recommandés pour le traitement du psoriasis étendu grave.

Il n'est pas recommandé d'utiliser DOVONEX sur le visage.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à DOVONEX (calcipotriol) ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une

liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.

- DOVONEX N'EST PAS RECOMMANDÉ POUR USAGE OPHTALMIQUE.
- Lorsque DOVONEX est utilisé en association à d'autres traitements antipsoriasiques, tous les renseignements fournis avec ces autres traitements antipsoriasiques concernant les «CONTRE-INDICATIONS» s'appliquent et doivent être pris en considération.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogenèse

Lorsque utilisé en combinaison avec des rayons ultraviolets (RUV), le calcipotriol peut amplifier l'effet cancérogène connu des RUV sur la peau. On a évalué ce risque potentiel à partir d'observations précliniques de souris dont le temps de formation de tumeurs était réduit à la suite d'une exposition à long terme à des RUV et à des applications topiques de calcipotriol (voir «TOXICOLOGIE, CANCÉROGÉNÉCITÉ»).

Généralités

Lorsque DOVONEX (calcipotriol) est utilisé en association à d'autres traitements antipsoriasiques, tous les renseignements fournis avec ces autres traitements antipsoriasiques concernant les «MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS» s'appliquent et doivent être pris en considération.

La crème, l'onguent et la solution DOVONEX pour le cuir chevelu ne sont généralement pas recommandés pour le traitement du psoriasis étendu grave. Si le calcipotriol est utilisé pour le traitement du psoriasis étendu grave, il est important de surveiller les taux sériques de calcium à des intervalles réguliers, en raison du risque d'hypercalcémie causée par l'absorption excessive de calcipotriol, si ce dernier est employé sur des surfaces cutanées importantes. Si on observe une élévation du niveau de calcium sérique chez ces patients, le traitement au calcipotriol devrait être interrompu et il faudrait surveiller le niveau de calcium sérique chez ces patients jusqu'à ce qu'il revienne à la normale.

Peau

Il n'est pas recommandé d'utiliser DOVONEX sur le visage puisqu'il peut provoquer une démangeaison et un érythème sur la peau du visage. Il faut demander aux patients de se laver les mains après l'application de calcipotriol afin d'éviter que le produit au visage ne touche d'autres parties du corps. Si une dermatite faciale apparaît malgré ces précautions, le traitement au calcipotriol doit être interrompu.

DOVONEX devrait être employé avec prudence dans les plis cutanés où une occlusion naturelle peut favoriser l'augmentation de l'effet irritant du calcipotriol.

Populations particulières

Femmes enceintes: Bien que des études menées sur des animaux de laboratoire n'aient démontré aucun effet tératogène, l'innocuité de l'emploi du calcipotriol durant la grossesse n'a pas encore été établie. Le calcipotriol doit donc être employé chez les femmes enceintes seulement lorsque les avantages prévus surpassent clairement les risques potentiels.

Femmes qui allaitent: On ignore si le calcipotriol peut être excrété dans le lait maternel. Le calcipotriol doit donc être employé chez les femmes qui allaitent seulement lorsque les avantages prévus surpassent clairement les risques potentiels.

Nourrissons (< 2 ans): L'expérience avec l'utilisation du calcipotriol chez les enfants de moins de deux ans est insuffisante et ne nous permet pas de le recommander pour ce groupe d'âge. L'utilisation du produit sous la couche du bébé n'a pas été expérimentée et on devrait l'éviter car la couche peut agir comme un pansement occlusif.

Pédiatrie (2-14 ans): L'administration aux enfants devrait se faire sous la surveillance d'un individu responsable afin d'assurer une administration et une posologie appropriées. Aucune expérience n'a été menée chez des enfants, concernant l'association de DOVONEX à d'autres traitements antipsoriasisiques.

Surveillance et essais de laboratoire

Le traitement au DOVONEX selon les quantités recommandées (voir «**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**») ne produit généralement aucun changement dans les valeurs de laboratoire. On recommande cependant de déterminer les niveaux de base du calcium sérique chez tous les patients avant de débiter le traitement au calcipotriol. Des contrôles subséquents de ces niveaux de calcium sérique devraient être effectués à intervalles adéquats. La surveillance des niveaux de calcium sérique est particulièrement importante lorsque la dose totale de calcipotriol est supérieure à la quantité recommandée ou si on utilise le calcipotriol pour traiter un psoriasis grave accompagné d'une atteinte cutanée importante. Si les niveaux de calcium sérique s'élèvent, on devrait interrompre le traitement au calcipotriol et mesurer les niveaux de calcium sérique une fois par semaine jusqu'à ce que les niveaux reviennent à des valeurs normales. Les patients dont les niveaux de calcium sérique sont élevés de façon marginale peuvent être traités au calcipotriol à la condition que leur calcium sérique soit évalué à intervalles appropriés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets aderses le plus souvent signalés à partir des études cliniques ont été associés à une irritation lésionnelle et périlésionnelle. Certains patients développent une irritation du visage et du cuir chevelu probablement par contact accidentel, après avoir appliqué l'onguent ou la crème DOVONEX (calcipotriol) sur d'autres parties du corps. L'irritation du visage peut également survenir en las de contact accidentel de la solution DOVONEX pour le cuir chevelu sur le visage. On a rapporté un cas non confirmé de phénomène de Koebner et trois cas non confirmés d'une réaction d'hypersensibilité au calcipotriol. On a rapporté occasionnellement une hypercalcémie habituellement associée à l'utilisation excessive (supérieure à la quantité hebdomadaire recommandée – voir «**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**») de calcipotriol topique ou lorsqu'une absorption excessive de calcipotriol s'est produite, lors du traitement d'un psoriasis grave accompagné d'une atteinte cutanée importante (voir «**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**»).

Des études cliniques ont révélé qu'une application quotidienne unique de DOVONEX associée à

une application quotidienne unique d'un corticostéroïde **moyennement ou très puissant** permet de réduire l'irritation cutanée causée par le calcipotriol. L'association de DOVONEX et de cyclosporine A (2 mg/kg/jour) ou de DOVONEX et d'acitrétine (20 à 70 mg/jour) n'a pas modifié la fréquence des effets indésirables à court terme, comparativement à la cyclosporine ou à l'acitrétine utilisée en association à un onguent placebo. L'association du DOVONEX à une photothérapie PUVA ou UVB n'a pas modifié la fréquence des effets indésirables à court terme, comparativement à la photothérapie PUVA ou UVB utilisées en association à un onguent ou une crème placebo.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À l'exception des corticostéroïdes topiques (voir «**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**»), aucune expérience n'a été menée, concernant l'application concomitante d'autres antipsoriasiques sur la même région cutanée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- DOVONEX (calcipotriol) est indiqué **SEULEMENT POUR USAGE TOPIQUE** et ne l'est pas pour usage ophtalmique.
- On ne dispose d'aucune expérience en essai clinique quant à l'utilisation de la solution DOVONEX pour cuir chevelu chez les enfants
- Aucune expérience n'a été menée chez des enfants, concernant l'utilisation de DOVONEX en association à d'autres traitements antipsoriasiques.

Posologie recommandée et modification posologique

<u>Age (années)</u>	<u>Crème ou onguent DOVONEX g/semaine</u>	<u>Calcipotriol total mg/semaine</u>
2 – 5	25	1.25
6 – 10	50	2.5
11 – 14	75	3.75
Adultes (plus de 14 ans)	100	5

La dose hebdomadaire maximale de la crème et/ou de l'onguent DOVONEX chez les enfants est établie en fonction de la dose pour adulte de 100 g/semaine adaptée selon la surface corporelle (maximum 50g/semaine/m². Le schéma posologique est basé sur la surface corporelle prévue suivante: âge 2 - 5 ans - 0,5 m² (25% de l'adulte) âge 6 - 10 ans - 1,0 m² (50% de l'adulte) et âge 11 - 14 ans - 1,5 m² (75% de l'adulte).

La dose maximale hebdomadaire de solution DOVONEX pour cuir chevelu, recommandée aux adultes, est de 60 mL (3 mg calcipotriol) On ne dispose d'aucune expérience en essai clinique quant à l'utilisation de la solution DOVONEX pour cuir chevelu chez les enfants.

Lorsque la crème, l'onguent ou la solution pour le cuir chevelu sont utilisés conjointement, la dose totale de calcipotriol ne devrait pas dépasser la quantité hebdomadaire recommandée pour chaque groupe d'âge (c.-à-d. 2-5 ans - 1,25 mg; 6-10 ans - 2,5 mg; 11-14 ans - 3,75 mg; adultes - 5 mg peu importe la semaine).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une application de DOVONEX, faire une application immédiate et continuer par la suite selon l'horaire établi.

Administration

DOVONEX est disponible sous forme d'onguent ou de crème à une concentration de 50 µg/g pour application sur le corps, et sous forme de solution pour le cuir chevelu à une concentration de 50 µg/mL et sous la forme de solution pour les parties velues du corps.

DOVONEX utilisé en monothérapie

DOVONEX devrait être appliqué localement sur la région affectée deux fois par jour (le matin et le soir). Le traitement d'entretien, lorsqu'il est jugé opportun, peut consister en une seule application par jour (c.-à-d., le matin ou le soir). On peut cesser l'emploi du médicament lorsqu'une qu'une amélioration satisfaisante est constatée. En cas de récurrence après l'interruption du traitement, on peut reprendre celui-ci.

DOVONEX utilisé comme traitement associatif

DOVONEX peut être utilisé en association à un corticostéroïde moyennement ou très puissant (voir «MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE»). DOVONEX et le stéroïde doivent être appliqués en alternance, une fois par jour chaque (c.-à-d., un le matin et l'autre, le soir).

DOVONEX peut être utilisé deux fois par jour en association à de faibles doses de cyclosporine A (c.-à-d., 2 mg/kg/jour) ou en association à l'acitrétine (de 20 à 70 mg/jour) (voir «MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE»). L'utilisation de DOVONEX en association à d'autres traitements (c.-à-d., stéroïdes topiques, cyclosporine ou acitrétine) en améliore l'efficacité, permettant de ce fait une réduction posologique des autres traitements. Aucune expérience n'a été menée chez des enfants, concernant l'utilisation de DOVONEX en association à d'autres traitements antipsoriasiques.

SURDOSAGE

L'hypercalcémie n'apparaît pas à la dose habituelle de DOVONEX (calcipotriol) (voir «**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**»). Une utilisation excessive (c.-à-d. plus que la quantité hebdomadaire recommandée) peut causer une élévation du calcium sérique, qui disparaît rapidement dès que le traitement est interrompu; en pareil cas, il est recommandé de procéder à la surveillance des niveaux de calcium sérique une fois par semaine, jusqu'à ce que les niveaux de calcium sérique reviennent à la normale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le calcipotriol est un agent antipsoriasique non stéroïdien formé à partir de la vitamine D naturelle. Le calcipotriol présente un effet semblable à celui de la vitamine D en entrant en compétition pour occuper le récepteur $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$. Le calcipotriol possède une puissance égale à celle du $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$, la forme active naturelle de vitamine D dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, mais il exerce beaucoup moins d'activité que le $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ sur le métabolisme du calcium. Le calcipotriol initie la différenciation et supprime la prolifération (sans effet cytotoxique apparent) des kératinocytes, inversant ainsi les modifications anormales des kératinocytes, caractéristiques du psoriasis. Ainsi l'objectif thérapeutique visé par l'emploi de Calcipotriol est la normalisation de la croissance épidermique.

Pharmacologie clinique

Des essais cliniques ont révélé que la crème et l'onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), ainsi que la solution DOVONEX pour le cuir chevelu (50 µg de calcipotriol/mL) sont efficaces et bien tolérés pour le traitement topique du psoriasis vulgaire (psoriasis en plaques). Habituellement, une amélioration clinique survient rapidement et est évidente après 2 semaines de traitement. Les symptômes d'épaisseur, d'érythème et de desquamation, ainsi que l'étendue du psoriasis ont diminué de manière significative. L'efficacité et l'innocuité de l'onguent et de la

crème DOVONEX sont semblables et les résultats optimaux sont obtenus à la fin d'un traitement de 6 à 8 semaines. Des essais cliniques ont révélé que l'onguent DOVONEX permet de limiter le psoriasis à long terme, par des traitements d'une durée pouvant atteindre 12 mois.

Des essais cliniques ont démontré l'efficacité et l'innocuité d'une application quotidienne unique de DOVONEX en association à une application quotidienne unique d'un corticostéroïde topique moyennement ou très puissant. Deux applications quotidiennes de DOVONEX sont sûres et efficaces lorsqu'elles sont combinées à une thérapie générale par médicament (cyclosporine A ou acitrétine). Lors d'études cliniques, l'onguent DOVONEX a été appliqué en association à de la cyclosporine A (2 mg/kg/jour), pendant des périodes pouvant durer jusqu'à 6 semaines, ou à de l'acitrétine (20 à 70 mg/jour), pendant des périodes pouvant durer jusqu'à 12 semaines. L'efficacité améliorée obtenue par un traitement associatif a permis d'administrer une dose quotidienne unique de stéroïdes ou de réduire les doses requises de cyclosporine A ou d'acitrétine, réduisant de ce fait la possibilité d'effets indésirables reliés à l'utilisation de doses plus importantes de ces traitements. L'association de DOVONEX et d'un corticostéroïde moyennement ou très puissant a également permis de réduire l'irritation cutanée causée par le calcipotriol. L'association de DOVONEX et d'un traitement général par médicament n'a pas modifié la fréquence des effets indésirables à court terme, comparativement au traitement général par médicament employés seuls.

Trois études de base ont été effectuées chez des patients souffrant de psoriasis au cuir chevelu, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la lotion DOVONEX pour le cuir chevelu. Une amélioration statistiquement notable du psoriasis du cuir chevelu a été observée, de même qu'un effet positif sur la valeur numérique globale des signes, la rougeur, l'épaisseur, la desquamation et l'étendue du psoriasis du cuir chevelu.

Pharmacocinétique

Une étude de la pharmacocinétique de l'onguent DOVONEX a démontré que l'absorption systémique apparente chez les sujets normaux et psoriasiques était environ 5,5 % de la dose de calcipotriol appliquée plus de 12 heures auparavant.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Un essai ouvert d'une durée de 8 semaines, de même qu'une étude à véhicule contrôle à double insu ont démontré que l'onguent DOVONEX était efficace, sécuritaire et bien toléré par les enfants (âgés de deux à 14 ans). DOVONEX s'est avéré nettement plus efficace que l'excipient à réduire les symptômes de la rougeur, de l'épaisseur et de la desquamation et dans l'évaluation globale de l'efficacité. Après 8 semaines de traitement, (dose maximale de 50g / semaine / m² de surface corporelle) on n'a observé aucun effet significatif sur la formule hématologique, sur les paramètres biochimiques sériques et urinaires (y compris les concentrations de calcium) et les paramètres de formation ou résorption osseuse.

POUR DES DETAILS SUR DES DONNEES OBTENUES LORS DE DIFFERENTS ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE, SE REPORTER A «PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES».

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Crème et onguent : entreposez à la température ambiante (15 à 25°C). Pour faciliter l'application, ne réfrigérez pas le produit (afin d'éviter tirer une peau délicate).

Solution pour le cuir chevelu : entreposez à une température inférieure à 25°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique :

DOVONEX (calcipotriol)

- Onguent (légèrement translucide, blanc à jaunâtre)
- Crème (crème blanche douce)
- Solution pour le cuir chevelu (solution incolore, légèrement visqueuse)

Composition :

Onguent

50µ de calcipotriol per gramme

Ingrédients non médicinaux:

paraffine molle blanche

propylèneglycol

paraffine liquide

polyoxyéthylène-(2)-stéaryle éther

eau purifiée

phosphate de disodium dihydrate

édétate de disodium

DL-α-tocophérol

Crème

50µ de calcipotriol per gramme

paraffine molle blanche

alcool cétostéaryle

paraffine liquide

glycérol 85%

macrogol cétostéaryle éther

phosphate de disodium dihydrate

édétate de disodium

chloroallyhexaminium (dowicil
200)

eau purifiée

Solution pour le cuir chevelu

50µ de calcipotriol per mL

cellulose hydroxypropyl

isopropanol

levomenthol

citrate de sodium

propylèneglycol

eau purifiée

Conditionnement :

Crème et onguent : offert en tubes d'aluminium laqué de 15, 60, 120 and 240g.

Solution pour le cuir chevelu : bouteilles en polyéthylène de 30, 60 et 120 mL.

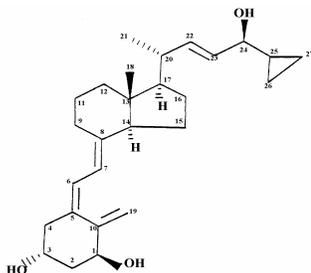
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

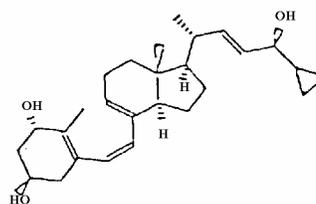
Substance pharmaceutique

Nom propre (N.N.I.) :	Calcipotriol
Nom chimique :	9,10-Secochola-5,7,10(19),22- tétraène -1,3,24-triol, 24-cyclopropyle -, (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)
Formule chimique de substitution :	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyle-3'-hydroxypropyl'(E)enyl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-triène
Désignation en laboratoire :	MC 903 ou MC 903-000
Formule et masse moléculaire :	C ₂₇ H ₄₀ O ₃ ; 412,6
Chiralité :	La molécule de calcipotriol est un stéréo-isomère unique. La configuration absolue des centres chiraux aux atomes de carbone numéros 1,3,13,14,17,20 et 24 est illustrée dans la formule structurale ci-dessous.

Formule développée :



Calcipotriol



“Pre-calcipotriol”

Propriétés physicochimiques :

Description : Le calcipotriol est une substance cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité à la température ambiante: Librement soluble dans l'éthanol, soluble dans le chloroforme and le propylène glycol, pratiquement insoluble dans la paraffine liquide. La solubilité dans l'eau est de 0,6 mcg/mL.

Point de fusion: 166-168°C

Polymorphisme: Jusqu'ici, il n'existe aucun signe de l'existence de formes polymorphes.

Dérivé : Le calcipotriol est un dérivé de la vitamine D. Il est bien connu que la vitamine D en solution forme un équilibre thermo-dépendant réversible entre la vitamine D et la provitamine D (décrit dans le (c.-à-d.) «J. of Pharm Sci» 1968; 57:1326). De la même façon, les solutions de calcipotriol établissent un équilibre avec "précalcipotriol". La formule chimique du "pré-calcipotriol" est illustrée ci-dessus.

ESSAIS CLINIQUES

DOVONEX utilisé comme monothérapie :

Deux applications par jour de DOVONEX (calcipotriol) se sont révélées être efficaces pour le traitement du psoriasis considéré comme étant traitable de façon topique, peu importe la gravité initiale. Même si une application quotidienne unique est cliniquement efficace selon la réduction de l'index de surface et de gravité du psoriasis et l'obtention d'améliorations cliniques importantes ou la disparition des symptômes, il est plus efficace de l'appliquer deux fois par jour. Par conséquent, une application quotidienne unique n'est recommandée que pour la phase d'entretien par DOVONEX. Plus de plus amples détails, se reporter aux renseignements des études DE127-001, DE127-003, DE127-007, DE127-009 et MC 9302 INT du Résumé des essais cliniques ci-dessous.

DOVONEX utilisé comme traitement associatif avec des stéroïdes topiques :

Il a été révélé qu'une application quotidienne de DOVONEX en association à une application quotidienne d'un corticostéroïde topique puissant ou très puissant en améliore l'efficacité. Deux semaines d'un traitement associant l'onguent DOVONEX et un onguent contenant 0,05 % de propionate d'halobétasol a permis de diminuer la gravité générale d'environ 80 %. DOVONEX utilisé deux fois par jour en monothérapie la diminue de 56 %. Un traitement associatif de huit semaines par la crème DOVONEX associée à de la crème contenant 0,1 % de 17-valérate de bétaméthasone a réduit la valeur initiale de l'index de surface et de gravité du psoriasis de près de 60 %, comparativement à la réduction de 48 % obtenue parla crème DOVONEX, appliquée deux fois par jour, en monothérapie. Pour de plus amples détails, se reporter aux renseignements sur les études DE127-019 et MC 9302 INT du Résumé des essais cliniques ci-dessous.

DOVONEX utilisé comme traitement associatif avec de la cyclosporine ou de l'acitrétine :

Lors d'un essai clinique d'une durée de 6 semaines, l'association de deux applications quotidiennes de DOVONEX et d'une faible dose orale de cyclosporine A (2 mg/kg/jour) a été plus efficace, d'une manière significative, qu'une monothérapie par la cyclosporine. Le traitement associatif a engendré une réduction d'environ 80 % de l'index de surface et de gravité du psoriasis, contre une réduction de 58 % obtenue par une monothérapie par la cyclosporine. Pour plus de détails, dont des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité, se reporter à l'étude

MC 9101 F du Résumé des essais cliniques ci-dessous.

Lors d'un essai clinique d'une durée de 12 semaines, les traitements suivants ont été comparés: l'onguent DOVONEX, appliqué deux fois par jour, associé à de l'acitrétine administrée par voie orale (20 à 70 mg/jour), contre un onguent placebo, appliqué deux fois par jour, associé à de l'acitrétine administrée par voie orale (20 à 70 mg/jour). À la fin du traitement, l'association du DOVONEX et de l'acitrétine avait réduit l'index de surface et de gravité du psoriasis d'environ 72 %, contre 48 % dans le groupe ne recevant que de l'acitrétine. Le traitement associatif a engendré une importante amélioration des symptômes ou leur disparition chez un nombre plus important de patients, tout en nécessitant moins d'acitrétine, en comparaison avec une monothérapie par l'acitrétine. Pour plus de détails, dont des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité, se reporter à l'étude MC 9306 INT du Résumé des essais cliniques ci-dessous.

DOVONEX utilisé comme traitement associatif avec une photothérapie PUVA ou UVB:

DOVONEX® utilisé en association avec une photothérapie par PUVA ou par UVB n'est pas indiqué pour le traitement topique du psoriasis, car on a observé, chez des souris glabres, une réduction du délai de la formation de tumeurs provoquées par les rayons UV. Cette observation préclinique permet de croire qu'il est possible que le calcipotriol accentue l'effet cancérigène connu des rayons UV (voir «TOXICOLOGIE, Photo(co)-cancérogénécité»).

Lors d'un essai clinique d'une durée de 12 semaines, les traitements suivants ont été comparés : l'onguent DOVONEX, appliqué deux fois par jour, pendant 2 semaines, suivi par deux applications par jour de DOVONEX en association à une PUVAthérapie (3 fois par semaine), pendant 10 autres semaines, contre un onguent placebo, appliqué deux fois par jour, pendant 2 semaines, suivi par deux applications par jour d'un onguent placebo en association à une PUVAthérapie (3 fois par semaine). À la fin du traitement, l'association de DOVONEX et de la PUVAthérapie avait engendré une réduction de 91 % de l'index de surface et de gravité du psoriasis. Les symptômes avaient été grandement améliorés ou avaient disparu chez 91 % des patients. Le traitement associatif était plus efficace, de manière significative, que la PUVAthérapie seule et nécessitait une exposition aux UVA beaucoup moins importante (c.-à-d., une dose cumulative de 37 % moindre, 26 % moins d'irradiations et une durée de traitement

raccourcie de 24 %). Pour plus de détails, dont des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité, se reporter à l'étude MC 590 du Résumé des essais cliniques ci-dessous.

Lors d'un essai clinique de 12 semaines de traitement actif et 12 semaines de suivi, les traitements suivants ont été comparés : la crème DOVONEX, appliquée deux fois par jour, en association à des UVB, 2 fois par semaine, contre une crème placebo en association à une photothérapie UVB, 3 fois par semaine. DOVONEX et la photothérapie UVB deux fois par semaine étaient aussi efficaces que les UVB trois fois par semaine (c.-à-d., une réduction de l'index de surface et de gravité du psoriasis de 77 %, contre 81 %), mais nécessitait une dose cumulative d'UVB beaucoup moindre et moins de traitements. Pour plus de détails, dont des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité, se reporter à l'étude MCC 9504 CAN du Résumé des essais cliniques ci-dessous. Pour des études supplémentaires, se reporter aux études MC 9307 INT et MC 390 sur l'utilisation de l'onguent DOVONEX.

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
TRAITEMENT TOPIQUE DU PSORIASIS		
DE127-001	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques, stable, qui couvre entre 5 et 20 % de la surface du corps.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de 2 semaines sans traitement, puis 8 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), deux applications topiques quotidiennes. (167 sujets) c. (2) Onguent placebo, deux applications topiques quotidiennes. (168 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Gravité de l'érythème, desquamation, soulèvement des plaques, gravité générale de l'affection, évaluation générale du médecin, effets indésirables, caractères biochimiques sériques, hématologie et analyse des urines.</p> <p><u>Résultats</u> : La gravité de tous les symptômes, la gravité générale de l'affection et l'évaluation du psoriasis par le médecin étaient moindres, de manière significative, pour le DOVONEX, pendant les 8 premières semaines. À la 8^e semaine, 70 % des sujets traités par calcipotriol ne présentaient plus de symptômes ou avaient vu leur état s'améliorer grandement, contre 22 % des sujets recevant un placebo. Aucune différence entre les groupes, concernant les effets indésirables et la fréquence ou le moment de l'apparition d'effets indésirables cutanés. Aucun effet sur les paramètres hématologiques, ni sur les caractères biochimiques sériques ou urinaires. L'efficacité était semblable chez les patients souffrant de psoriasis initial « léger » et ceux souffrant de psoriasis initial « grave ».</p>
DE127-003	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques, stable, qui couvre entre 5 et 20 % de la surface du corps.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de 2 semaines sans traitement, puis 8 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), deux applications topiques quotidiennes. (139 sujets) c. (2) onguent placebo, deux applications topiques quotidiennes. (138 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Gravité de l'érythème, desquamation, soulèvement des plaques, gravité générale de l'affection, évaluation générale du médecin, effets indésirables, hématologie, caractères biochimiques sériques et analyse des urines.</p> <p><u>Résultats</u> : La gravité de tous les symptômes, la gravité générale de l'affection et l'évaluation du psoriasis par le médecin étaient moindres, de manière significative, pour le DOVONEX, pendant les 8 premières semaines. À la 8^e semaine, 70 % des sujets traités par calcipotriol ne présentaient plus de symptômes ou avaient vu leur état s'améliorer grandement, contre 19 % des sujets recevant un placebo. Aucune différence entre les groupes, concernant les effets indésirables et la fréquence, la gravité ou le moment de l'apparition d'effets indésirables cutanés. Aucun effet sur les paramètres hématologiques, ni sur les caractères biochimiques sériques ou urinaires. L'efficacité était semblable chez les patients souffrant de psoriasis initial « léger » et ceux souffrant de psoriasis initial « grave ».</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
UNE APPLICATION PAR JOUR		
DE127-007	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : 8 semaines.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Onguent contenant du calcipotriol (50 µg/g), appliqué une fois par jour. (118 sujets) c. (2) onguent placebo appliqué une fois par jour. (117 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Symptômes de desquamation, d'érythème et de soulèvement des plaques, ainsi que la gravité générale de l'affection, l'évaluation générale du médecin concernant l'amélioration ou la détérioration du psoriasis et les effets indésirables.</p> <p><u>Résultats</u> : L'érythème, la desquamation, le soulèvement des plaques et la gravité générale de l'affection étaient, en moyenne et de manière significative, moins importants lorsque traités par l'onguent au calcipotriol, comparativement au traitement par l'onguent placebo, de la première à la dernière (8^e) semaine de traitement. L'évaluation générale du médecin favorisait nettement DOVONEX, dès la première semaine et jusqu'à la fin du traitement. Aucune différence importante n'a été observée entre les groupes, concernant le moment de d'apparition et la fréquence des effets indésirables cutanés.</p>
DE127-009	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : 8 semaines.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Onguent contenant du calcipotriol (50 µg/g), appliqué une fois par jour. (99 sujets) c. (2) onguent placebo appliqué une fois par jour. (99 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Symptômes de desquamation, d'érythème et de soulèvement des plaques, évaluation de la gravité générale de l'affection, évaluation générale du médecin concernant l'amélioration ou la détérioration et effets indésirables.</p> <p><u>Résultats</u> : Aux semaines 1 et 2, le soulèvement des plaques était, en moyenne et de manière significative, moins importants pour DOVONEX, comparativement à l'onguent placebo. À la semaine 2, la desquamation était, en moyenne et de manière significative, moins importante pour DOVONEX, comparativement à l'onguent placebo. De la semaine 4 jusqu'à la fin du traitement (semaine 8), l'érythème, la desquamation, le soulèvement des plaques et la gravité générale de l'affection étaient, en moyenne et de manière significative, moins importants avec DOVONEX. L'évaluation générale du médecin était nettement favorable à DOVONEX, dès la première semaine et jusqu'à la fin du traitement. Aucune différence statistiquement importante n'a été observée entre les groupes, quant au moment de l'apparition et à la fréquence des effets indésirables cutanés.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
UNE APPLICATION PAR JOUR		
MC 9302 INT	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, comparative et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis vulgaire. Lésions sur les membres supérieurs ou inférieurs ou sur le tronc, sensibles à un traitement nécessitant jusqu'à 120 g de crème par semaine.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de 2 semaines sans traitement, puis 8 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Crème DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), appliquée une fois par jour et crème à 0,05 % de 17-butyrate de clobétasone, appliquée une fois par jour. (175 sujets) c. (2) Crème DOVONEX appliquée une fois par jour et crème à 0,1 % de 17-butyrate de clobétasone appliquée une fois par jour. (176 sujets) c. (3) Crème DOVONEX appliquée deux fois par jour. (174 sujets) c. (4) Crème DOVONEX appliquée une fois par jour et crème placebo une fois par jour. (174 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation de la réponse générale au traitement par le patient, évaluation des effets indésirables, de l'hématologie et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : Bien que l'application de DOVONEX deux fois par jour ait été plus efficace, une seule application quotidienne a engendré une réduction de 41 % de l'index de surface et de gravité du psoriasis et 28 % des patients avaient montré une amélioration ou avaient vu leurs symptômes disparaître à la fin du traitement. Aucune différence n'a été observée entre les groupes, quant à l'ensemble des effets indésirables.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
EN ASSOCIATION À UN CORTICOSTÉROÏDE TOPIQUE MOYENNEMENT OU TRÈS PUISSANT		
DE127-019	<p><u>Paramètres</u> : Étude de groupe comparative, multicentrique, parallèle, à double insu et à répartition aléatoire.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Adultes aux prises avec un psoriasis vulgaire dont les plaques ont une épaisseur minimale de gravité moyenne (évaluée à 4 sur une échelle de 0 à 8) et couvrent de 5 à 20 % du corps.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de sevrage thérapeutique de 2 semaines, suivie de 2 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Onguent Dovonex (50 µg de calcipotriol/g), deux fois par jour, n = 42, c. (2) onguent de propionate d'halobétasol 0,05 %, deux fois par jour, n = 42, c. (3) onguent Dovonex, une fois par jour, plus halobétasol, une fois par jour, n = 42.</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Gravité de l'érythème, de la desquamation et de l'épaisseur des plaques, évaluation générale de la maladie, évaluation générale par le médecin et événements indésirables.</p> <p><u>Résultats</u> : Au jour 14, l'épaisseur des plaques et la gravité générale étaient considérablement réduites dans le groupe du traitement associatif. L'évaluation générale par le médecin était également meilleure aux jours 7 et 14. Aucune différence entre les groupes quant aux réactions indésirables.</p>
MC 9302 INT	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, comparative et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis vulgaire. Lésions sur les membres supérieurs ou inférieurs ou sur le tronc, sensibles à un traitement nécessitant jusqu'à 120 g de crème par semaine.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de 2 semaines sans traitement, puis 8 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Crème DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), appliquée une fois par jour et crème à 0,05 % de 17-butyrate de clobétasone, appliquée une fois par jour. (175 sujets) c. (2) Crème DOVONEX appliquée une fois par jour et crème à 0,1 % de 17-butyrate de clobétasone appliquée une fois par jour. (176 sujets) c. (3) Crème DOVONEX appliquée deux fois par jour. (174 sujets) c. (4) Crème DOVONEX appliquée une fois par jour et crème placebo une fois par jour. (174 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation de la réponse générale au traitement par le patient, évaluation des effets indésirables, de l'hématologie et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : À la fin du traitement, on a observé une diminution considérablement plus importante de l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) chez le groupe Dovonex plus bétaméthasone, comparativement à tous les autres groupes de traitement. Aucune différence entre les groupes quant aux événements indésirables. Considérablement moins d'irritation cutanée avec les deux traitements associatifs comportant un stéroïde.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
EN ASSOCIATION À UN TRAITEMENT GÉNÉRAL (CYCLOSPORINE OU ACITRÉTINE)		
MC 9101 F	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, comparative et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Adultes souffrant de lésions graves causées par du psoriasis (index de surface et de gravité ≥ 20) qui n'excèdent pas 50 % de la surface du corps et qui semblent pouvoir être traitées adéquatement par la cyclosporine A.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de 2 semaines sans traitement, puis 6 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Deux applications quotidiennes d'onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), en association à une faible dose quotidienne de cyclosporine A (2 mg/kg/jour), administrée par voie orale. (35 sujets) c. (2) Deux applications quotidiennes d'onguent placebo en association à une faible dose quotidienne de cyclosporine A (2 mg/kg/jour), administrée par voie orale. (34 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation de la réponse générale au traitement, évaluation des effets indésirables, de l'hématologie et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : Cinquante pour cent des patients suivant le traitement associatif ont vu leurs symptômes disparaître ou leur index de surface et de gravité du psoriasis diminuer d'au moins 90 %, contre 12 % des patients traités par la cyclosporine seule. À la fin du traitement, l'index de surface et de gravité du psoriasis des patients suivant le traitement associatif avait diminué de 80 %, contre 58 % chez ceux recevant seulement de la cyclosporine. Les évaluations générales de l'expert clinicien et des patients étaient favorables au traitement associatif par DOVONEX et la cyclosporine. Aucune différence n'a été observée entre les groupes, quant au nombre d'effets indésirables. Aucune modification des paramètres biologiques, dont le calcium sérique, n'a été observée dans les groupes.</p>
MC 9306 INT	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, comparative et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Patients présentant un diagnostic clinique de psoriasis vulgaire grave ou étendu qui ne répond pas à un traitement topique employé seul.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Période de 2 semaines sans traitement, puis 12 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Deux applications quotidiennes d'onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g), en association à de l'acitrétine administrée par voie orale (20 à 70 mg/jour). (76 sujets) c. (2) Deux applications quotidiennes d'onguent placebo en association à de l'acitrétine administrée par voie orale (20 à 70 mg/jour). (59 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation de la réponse générale au traitement, des effets indésirables, de l'hématologie et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : À la fin du traitement, la réduction de l'index de surface et de gravité du psoriasis et l'évaluation générale de l'expert clinicien étaient nettement favorables au traitement associatif par DOVONEX et l'acitrétine. Une dose cumulative remarquablement plus faible (plus faible de 20 %) d'acitrétine a été nécessaire pour engendrer la disparition des symptômes ou une amélioration marquée (67 % des patients recevant le traitement associatif, contre 41 % de ceux traité par l'acitrétine seule). Aucune différence n'a été observée, quant aux effets indésirables. Aucune modification des paramètres biologiques, dont le calcium sérique, n'a été observée dans les groupes.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
EN ASSOCIATION À UNE PHOTOTHÉRAPIE (PUVA ou UVB)		
MC 590	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, comparative et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Adultes souffrant de psoriasis étendu couvrant ≥ 20 % et ≤ 50 % de la surface du corps et pour qui une PUVAthérapie était indiquée.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : 2 semaines sans traitement, suivies de 12 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Deux applications quotidiennes d'onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol) pendant 2 semaines, puis 2 applications quotidiennes de DOVONEX en association à une PUVAthérapie (3 fois par semaine), pendant 10 semaines. (54 sujets) c. (2) Deux applications quotidiennes d'onguent placebo pendant 2 semaines, puis 2 applications quotidiennes d'onguent placebo en association à une PUVAthérapie (3 fois par semaine) pendant 10 semaines. (53 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation par le patient de la réponse générale au traitement, évaluation de effets indésirables, de l'hématologie et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : À la fin du traitement, une réduction remarquablement plus importante du pourcentage de l'index de surface et de gravité du psoriasis a été observée chez les patients recevant le DOVONEX et la PUVAthérapie (91 % contre 76 %). Le traitement associatif par DOVONEX et la PUVAthérapie nécessitait des doses d'UVA plus faibles (37 %), moins de doses (26 %) et des traitements plus courts (24 %). L'évaluation des patients de la réponse générale était nettement favorable à l'association à DOVONEX. Aucune différence n'a été observée entre les groupes, quant aux effets indésirables. Aucune modification des paramètres biologiques, dont le calcium sérique, n'a été observée. Aucune phototoxicité ni photosensibilité n'a été rapportée.</p>
MC 9307 INT	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, droite-gauche et comparative.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Adultes présentant un diagnostic clinique de psoriasis vulgaire et des lésions symétriques 1) sur le tronc, les bras et les jambes, 2) sur le tronc seulement ou 3) sur les bras et les jambes.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Aucun traitement pendant 2 semaines, plus 8 semaines de traitement actif et 8 autres semaines de suivi.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Deux applications quotidiennes d'onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g) en association à des UVB, trois fois par semaine, sur un côté du corps, c. (2) Deux applications quotidiennes d'onguent placebo en association à des UVB, trois fois par semaine, sur l'autre côté du corps. (77 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation par l'expert clinicien et le patient de la réponse générale au traitement, des effets indésirables et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : Après 2 semaines, la réduction du pourcentage de l'index de surface et de gravité du psoriasis et l'évaluation générale de la réponse étaient nettement favorable à l'association DOVONEX et UVB. À la fin du traitement, les trois évaluations étaient semblables entre les groupes traités. Aucune modification des paramètres biologiques, dont le calcium sérique, n'a été observée.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
EN ASSOCIATION À UNE PHOTOTHÉRAPIE (suite)		
MC 390	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à double insu, droite-gauche et comparative.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Adultes présentant un diagnostic clinique de psoriasis vulgaire en plaques, de modéré à grave, et des lésions symétriques 1) sur le tronc, les bras et les jambes, 2) sur le tronc seulement ou 3) sur les bras et les jambes.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Aucun traitement pendant 2 semaines, plus 8 semaines de traitement actif et 8 autres semaines de suivi.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Deux applications quotidiennes d'onguent DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g) en association à des UVB, trois fois par semaine, sur un côté du corps, c. (2) Deux applications quotidiennes d'onguent DOVONEX sur l'autre côté du corps. (101 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation par l'expert clinicien et le patient de la réponse générale au traitement, des effets indésirables et des caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats</u> : Tout au long de l'étude, la réduction de l'index de surface et de gravité du psoriasis et l'évaluation générale de l'expert clinicien furent nettement favorables à DOVONEX en association aux UVB. Aucune différence n'a été observée quant aux effets indésirables. Aucune modification des paramètres biologiques, dont le calcium sérique, n'a été observée.</p>
MCC 9504 CAN	<p><u>Paramètres</u> : Étude multicentrique, aléatoire, à simple insu (expert clinicien), comparative et en contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Adultes présentant un diagnostic clinique de psoriasis vulgaire en plaques, étendu, couvrant entre 20 et 40 % du corps, pour lesquels une photothérapie UVB était indiquée.</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Aucun traitement pendant 1 semaine, puis 12 semaines de traitement actif et 12 autres semaines de suivi.</p> <p><u>Traitement des groupes</u> : (1) Deux applications quotidiennes de crème DOVONEX (50 µg de calcipotriol/g) en association à des UVB, 2 fois par semaine. (80 sujets) c. (2) Deux applications quotidiennes de crème placebo en association à des UVB, 3 fois par semaine. (80 sujets)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> : Évaluation de l'index de surface et de gravité du psoriasis par l'expert clinicien, évaluation par l'expert clinicien et le patient de la réponse générale au traitement, des effets indésirables et des caractères biochimiques sériques. Les critères secondaires comprenaient le nombre de traitements UVB requis pour que les symptômes disparaissent et le nombre de patients voyant leur pourcentage de l'index de surface et de gravité du psoriasis diminuer de 80 %.</p> <p><u>Résultats</u> : Le traitement associatif par DOVONEX et les UVB 2 fois par semaine était aussi efficace que les UVB 3 fois par semaine, selon la réduction de l'index de surface et de gravité du psoriasis et la réponse générale évaluée par les experts cliniciens et les patients. La groupe recevant du DOVONEX a vu son pourcentage d'index de surface et de gravité diminuer de 80 % ou ses symptômes disparaître, tout en recevant un nombre remarquablement moins élevé de traitements et de doses cumulative UVB. Aucune modification des paramètres biologiques, dont le calcium sérique, n'a été observée dans aucun des groupes.</p>

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études de pharmacodynamique chez l'animal:

Les études de pharmacodynamique effectuées avec le calcipotriol ont été menées en vue d'établir l'activité du composé en tant que régulateur de différenciation et de prolifération cellulaires à l'intérieur des cellules qui contiennent le récepteur de la forme active de la vitamine D₃, 1,25(OH)₂D₃. Ces études sont pertinentes à l'emploi clinique prévu chez les patients psoriasiques, à cause des découvertes caractéristiques d'une hyperprolifération épidermique et de la différenciation incomplète des kératinocytes dans cette affection.

Les agents thérapeutiques actuels exercent leurs effets surtout par une activité cytostatique/cytotoxique non spécifique sur les cellules prolifératives ou par suppression des réactions inflammatoires et immunologiques sous-jacentes. Le calcipotriol a démontré au contraire qu'il initiait la différenciation des lymphomes histiocytaires humains faiblement différenciés, des cellules cutanées des souris nouveau-nées et des kératinocytes humains. Au même moment, la prolifération fut inhibée sans activité cytotoxique évidente. L'objectif thérapeutique projeté avec le calcipotriol est donc une normalisation de la croissance épidermique.

De plus, le calcipotriol a démontré qu'il inhibait la prolifération cellulaire induite par l'interleukine 1, mais non par d'autres médiateurs cellulaires apparentés. L'interleukine 1 est produite tant par les kératinocytes de l'épiderme que par les macrophages activés dans le derme. On croit qu'elle joue un rôle pathogénique dans le psoriasis par l'activation tant des kératinocytes que des cellules immunologiques. L'inhibition des effets de médiation par l'interleukine 1 dans la peau psoriasique par l'action du calcipotriol peut donc s'avérer une façon de régulariser les interactions épidermiques/dermiques dans les régions cutanées atteintes.

Les études de pharmacodynamique menées *in vitro* ont démontré que l'activité du calcipotriol est très semblable, tant qualitativement que quantitativement, à celle de 1,25(OH)₂D₃. Ceci n'est pas surprenant, compte tenu de l'analogie structurale des deux composés et de la capacité du calcipotriol à se lier au récepteur cellulaire de 1,25(OH)₂D₃ avec la même affinité que 1,25(OH)₂D₃ lui-même. Cependant, dans des conditions *in vivo*, les effets du calcipotriol furent

nettement différents de ceux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la forme active de la vitamine D_3 exerçant de puissants effets sur le métabolisme du calcium et un surdosage résultant en de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie.

À partir d'études menées chez le rat, on a démontré que l'effet du calcipotriol sur le métabolisme du calcium était au moins de 100 à 200 fois moindre que l'effet de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Cette faible activité sur le métabolisme du calcium peut s'avérer une propriété intrinsèque de la molécule de calcipotriol. Cependant les études pharmacocinétiques menées avec le calcipotriol suggèrent que cette faible activité sur le métabolisme du calcium était associée à une dégradation métabolique rapide du composé actif.

Études pharmacocinétiques chez l'animal:

Les études pharmacocinétiques sont résumées brièvement ci-dessous et de façon plus détaillée selon l'espèce animale dans les tableaux à la fin de cette section. Des études pharmacocinétiques avec ^3H -calcipotriol ont été menées chez des rats et des cochons nains.

In vivo: L'absorption orale de calcipotriol était environ 60% chez les rats et 40% chez les cochons nains. La demi-vie du calcipotriol était de 12 minutes chez les rats et 60 minutes chez les cochons nains. Le principal métabolite du calcipotriol MC1080, était présent dans le premier échantillon de plasma à cinq minutes; sa demi-vie était 54 minutes chez les rats et 1,8 heure chez les cochons nains. La radioactivité reliée au produit a été excrétée dans l'urine et les selles et sa clairance considérée presque exclusivement métabolique, du fait que moins de 5% de la radioactivité administrée était excrétée au moment de la disparition de tout le calcipotriol du plasma. La détermination de la distribution tissulaire du calcipotriol fut compliquée par l'apparition de ^3H - H_2O issu de la dégradation métabolique de ^3H -calcipotriol. Des études autoradiographiques menées sur les rats ont cependant établi que les concentrations de calcipotriol étaient les plus élevées dans le foie, le rein et l'intestin. Aucune radioactivité reliée au produit n'était présente 24 heures après l'administration de ^3H -calcipotriol.

In vitro: On a observé deux importants métabolites du calcipotriol dans des incubations de calcipotriol avec des surnageants d'homogénats de foie de rat. Les deux métabolites MC1046 et

MC1080 ont été isolés, identifiés et synthétisés. Ces deux métabolites étaient aussi présents dans des surnageants d'homogénats de foie de cochons nains, de lapin et de foie humain et dans des échantillons de plasma de rats et de cochons nains. Bien que la nécessité d'utiliser de très fortes posologies de calcipotriol empêche l'étude du métabolisme du calcipotriol chez l'humain, l'évidence actuelle suggère fortement que le métabolisme du calcipotriol est qualitativement semblable chez les rats, les cochons nains, les lapins et l'humain. De plus, les deux métabolites avaient perdu la plus grande partie de l'activité biologique associée au calcipotriol, constituant ainsi une voie de désactivation pour le médicament.

ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES IN VIVO CHEZ LE RAT ET/OU LE LAPIN

NATURE DE L'ÉTUDE	TECHNIQUES	RÉSULTATS IMPORTANTS ET INTERPRÉTATION
<p>(1) Administration d'une dose aiguë de ³H-MC903 par i.v. et par voie orale à des rats.</p>	<p>Rats à qui on administre ³H-MC903, 0.10 mg/kg i.v. ou 0.20 mg/kg p.o. Dans l'expérience n° 1, les rats sont sacrifiés à des moments différents pour mesurer la radioactivité dans le plasma et les tissus. Dans l'expérience n° 2, on emploie les mêmes dosages, la radioactivité est mesurée dans l'urine et les selles durant les premières heures et durant plusieurs jours. Six rats par dose et par voie d'administration.</p>	<p><i>Métabolisme</i> rapide de MC903 avec une demi-vie de 12 min. après i.v. Principal métabolite: MC1080 dans le premier échantillon de plasma après 5 min.; demi-vie de MC1080 54 min. Concentration beaucoup plus basse après dosage oral. Ensuite les deux voies d'administration ralentissent la diminution dans la phase tardive à cause d'une dégradation métabolique supplémentaire menant à la formation de ³H-H₂O. MC903 est également métabolisé en MC1046 et ensuite en composés plus polaires plus tard.[possiblement glucuronides et sulfates de même qu'un métabolisme putatif en acide calcitronique, discuté dans l'étude (5) ci-dessous]. <i>Excrétion rénale</i> 16% (p.o.) et 26% (i.v.) de la dose administrée, atteignant un maximum au jour 1 en 6-24h (les deux voies d'administration); diminue lentement dû à un composant volatile important, ³H-H₂O. <i>Excrétion fécale</i> 43% (p.o.) et 40% (i.v.) également au maximum le premier jour pour les deux voies d'administration. Radioactivité totale excrétée 59% (p.o.) et 67% (i.v.); <100% probablement dû à une exhalation des composants volatiles. <i>L'absorption mesurée</i> de MC903; par les rapports de l'excrétion urinaire après dosage oral et i.v. approximativement 60%. <i>Niveaux tissulaires</i>: quantités les plus élevées dans le foie, le rein et l'intestin; également dans le tissu adipeux, le muscle et la rate. Mesures initiales les plus précises, c.-à-d. avant que se forme la radioactivité volatile.</p>
<p>(2) Administration topique aiguë de ³H-MC903 à des rats et des lapins.</p>	<p>6 rats, 2 lapins dosés une fois avec ³H-MC903 topique, 21-25 µg/kg chez les rats, 9-10 µg/kg chez les lapins. Les urines et les selles collectées chaque 24 h pour 144 heures. L'onguent en excès enlevé après les 4 premières heures afin de prévenir le léchage. Prélèvement d'échantillons de sérum, foie, peau traitée, urine et selles.</p>	<p>L'excès d'onguent enlevé à 4h a représenté 60% de la radioactivité. À 4h et 144h moins de 2% (au total) récupéré des cages. Une faible quantité de radioactivité était retenue <i>dans la peau</i> à 144 h (0,5-3,1%); ceci est environ 30 (rats) et 200 (lapins) fois supérieur aux niveaux retrouvés après dosage i.v. <i>Les concentrations sériques</i> de ³H-MC903 étaient 0,2-0,6 ng-éqv/mL. Ceci se compare à 17 ng-éqv/mL après une dose i.v. de 0,1 mg/kg (voir ci-dessus les études sur les rats). <i>L'absorption percutanée</i> établie sur la récupération totale dans les urines et les selles était 17%, 27% et 10% pour les rats, les rates et les lapines respectivement. <i>Les concentrations hépatiques</i> de ³H-MC903 variaient de 0,4-1,1 ng-éqv/g.</p>
<p>(3) Administration orale et i.v. d'une dose aiguë de ³H-MC903 à des rats, autoradiographie corporelle totale.</p>	<p>5 et 6 rats dosés oralement et par i.v. respectivement, 2 témoins, sacrifiés à des moments différents après le dosage. Distribution du matériel non volatile, étiqueté par radioactivité, évalué par examen étude de films radiographiques après environ 7 mois d'exposition aux sections de tissu.</p>	<p><i>I.V.</i>: faible radioactivité uniformément distribuée dans la plupart des tissus incluant le cerveau. Niveaux plus élevés dans les organes excréteurs, canal cholédoque, le foie et à un degré moindre les reins. <i>Dose orale</i>: semblable au dosage i.v. excepté pour une radioactivité supérieure dans la cavité orale, l'oesophage et l'estomac. Il faut noter que MC903 traverse la barrière hémato-encéphalique avec dosage p.o. ou i.v., que l'excrétion biliaire était évidente après 15 min. avec les deux voies d'administration et qu'on n'observa aucune sécrétion vers l'estomac par voie de la muqueuse gastrique. Vingt-quatre heures après la dose, les niveaux de substances non volatiles semblables au MC903 étaient très bas sans évidence d'accumulation.</p>

ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE IN VIVO CHEZ LE RAT ET/OU LE COCHON NAIN

NATURE DE L'ÉTUDE	TECHNIQUES	RÉSULTATS IMPORTANTS ET INTERPRÉTATION
<p>(4) Dosage aigu oral et i.v. de ³H-MC903 chez les cochons nains.</p>	<p>2 cochons/dose (1 mâle, 1 femelle), doses 0,1 mg/kg i.v. 0,20 mg/kg orale et placebo. Prises de sang à des moments déterminés et prélèvement d'urine et des selles durant 10 jours. Six semaines plus tard les femelles sont permutees à un régime alternatif, analyse d'urine, des selles et de certains tissus (aucune analyse de sang) pour MC903.</p>	<p><i>Absorption</i> avec dosage oral rapide, mais incomplet (~40%). Aucune phase de distribution distincte après administration i.v. <i>Demi-vie d'élimination</i> courte de 1 h pour parent. <i>Métabolite</i> MC1080 apparent après 5 min. avec une demi-vie de 1,8 h. Aucune phase d'élimination tardive ne fut observée, indiquant qu'une accumulation de MC903 après des dosages répétés est peu probable. Les niveaux de rebond observés chez 1 cochon à 4 heures, signes probables d'une recirculation entéro-hépatique pour la substance mère et le métabolite. Le niveau de radioactivité après 12 h a diminué avec une demi-vie de ~2,6 jours dû probablement au ³H₂O. MC903 et le métabolite MC1080 éliminés du plasma en deçà de 24 h; seulement 4% par le rein, ainsi <i>l'élimination</i> est principalement métabolique. <i>Excrétion</i>: Recouvrement cumulatif total de 16% dans l'urine et 44% dans les selles. Radioactivité <i>tissulaire</i> (principalement foie et rein) après 10 jours principalement ³H₂O [voies métaboliques putatives discutées dans l'étude (5) ci-dessous].</p>
<p>(5) Rats et cochons nains traités tel que décrit au Vol. 3, pp 27-28 et pages 29-31 (1 et 4 ci-dessus). Étude plus poussée du métabolisme.</p>	<p>Échantillons synthétiques de MC1080, MC1046, MC1024 et MC1235 obtenus. Échantillons de plasma prélevés chez le rat et le cochon nain obtenus après dosage décrit ci-dessus en (1) et (4). Échantillons analysés par HPLC.</p>	<p>MC903 disparut rapidement du plasma dans chacune des espèces, avec demi-vies de ~12 min. (rat) et 60 min. (cochon). <i>Métabolites</i> de MC903 principalement MC1080 furent observés dans le premier échantillon à 5 min. après dosage i.v. MC903, MC1080 et MC1046 sont responsables de presque toute la radioactivité dans les échantillons durant la première heure après dosage, pour les deux espèces. Distribution entre substance mère et métabolites semblables aux études <i>in vitro</i>; chez le rat MC1046 plus répandu après oral que i.v. possiblement dû à un premier passage. Métabolites secondaires plus polaires que MC1046 observés dans les deux espèces. Le contenu en radioactivité dans l'éluât augmente rapidement avec le temps; 6 heures après dosage > 80% de la radioactivité se trouvait dans cette fraction, pour les deux espèces, pour les deux modes de dosage; dû principalement à l'eau radioactive. Métabolisme de MC903 à MC1080 et MC 1046 implique une oxydation en position 24, semblable à l'oxydation de la 1,25 dihydroxyvitamine D₃, forme active de la vitamine D₃. Il est probable que MC903 est métabolisé en acide calcitronique, semblable à la 1,25 dihydroxyvitamine D₃.</p>

ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE IN VITRO CHEZ LE RAT ET/OU LE COCHON NAIN, LE LAPIN ET L'HUMAIN

NATURE DE L'ÉTUDE	TECHNIQUES	RÉSULTATS IMPORTANTS ET INTERPRÉTATION
(6) Identification du métabolite de MC903 dans les homogénats de foie de rat.	Excision du foie des rats âgés de 6 semaines. Ils sont homogénéisés, centrifugés et les supernatants sont recueillis. Les échantillons sont incubés à 37° avec MC903. Sa structure est élucidée grâce au RMN par proton et la spectrométrie de masse.	Élucidation structurale par RMN par proton et spectrométrie de masse a révélé un <i>métabolite</i> identique à MC1080 identifié dans les études <i>in vivo</i> .
(7) Identification des métabolites dans les homogénats de foie de rat, de cochon nain, de lapin et humain.	Supernatants préparés à partir des échantillons de foie de rat, de cochon nain, de lapin et d'humain. Incubation avec MC903 avec ou sans marqueur.	<i>Métabolite</i> identifié chez le rat comme étant MC1080. Également formé en quantités substantielles avec les supernatants de foie de cochon, d'humain et de lapin. Point culminant additionnel chez l'homme et le lapin dû au métabolite MC1046; à un degré moindre chez le cochon et le rat. MC1080 et MC1046 de même que MC903 (substance mère) étaient responsables de 71% - 73% de la radioactivité chez le rat, le cochon et l'homme; 7-15% était causé par les métabolites plus polaires. Des différences quantitatives existaient entre les espèces mais le schéma métabolique était semblable pour toutes les espèces.

Pharmacologie Clinique

Il n'existe pas de définitions constantes et acceptées de façon générale du psoriasis «léger», «modéré» ou «grave». Il y a également une grande variété d'interprétations, parmi les médecins, concernant les lignes directrices pour l'évaluation de l'étendue du psoriasis. En pratique clinique, les patients ne sont pas évalués selon qu'ils souffrent de psoriasis léger, modéré ou grave, mais plutôt selon leur besoin d'un traitement topique ou d'un traitement général. DOVONEX (calcipotriol) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis. La section suivante a pour objectif de définir avec précision et constance le positionnement thérapeutique de DOVONEX.

Chez un grand nombre de patients, aucune monothérapie ne fournit un résultat satisfaisant pour le traitement à long terme du psoriasis. Différentes thérapies associatives ont donc été mises au point, afin d'améliorer l'efficacité du traitement ou de réduire au minimum l'apparition d'effets indésirables, ou les deux. DOVONEX s'est révélé être sûr et efficace lorsqu'il est utilisé en association à un corticostéroïde moyennement ou très puissant. Lorsque l'étendue ou la gravité, ou les deux, du psoriasis sont telles que le traitement topique ne convient plus, différents traitements généraux sont alors utilisés. Aucun système de classement quantitatif unique n'est employé pour déterminer à quel niveau d'étendue et de gravité du psoriasis on doit entreprendre un traitement général. Il est difficile de spécifier précisément à quel moment le psoriasis peut être qualifié de « grave ». En grande partie, la décision d'entreprendre un traitement général dépend de chaque patient et du niveau d'incapacité (physique, professionnelle ou psychologique) associée au psoriasis.

Les traitements généraux sont habituellement réservés au psoriasis grave et étendu, lorsqu'une monothérapie topique ne convient pas. Cependant, le traitement du psoriasis étendu ou grave, ou des deux, n'est aucunement restreint à une monothérapie générale. Les traitements associatifs sont largement acceptés et utilisés comme solution de rechange, afin de réduire au minimum l'exposition aux traitements généraux, qui sont habituellement plus efficaces, mais, aussi, potentiellement plus dangereux. DOVONEX s'est révélé sûr et efficace lorsqu'il est utilisé en association à un traitement général (cyclosporine A ou acitrétine) ou à une photothérapie (PUVA ou UVB). La section suivante a pour objectif de fournir des conseils sur l'utilisation de DOVONEX en association à d'autres thérapies antipsoriasiques, offrant ainsi un moyen

supplémentaire pour le traitement du psoriasis qui ne relève pas seulement d'un traitement topique.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie sont résumées brièvement ci-dessous et de façon plus détaillée selon les espèces dans les tableaux à la fin de cette section.

Toxicité systémique

Malgré l'utilisation topique prévue du calcipotriol dans le traitement du psoriasis la plupart des études de toxicologie ont été effectuées, en privilégiant la forme orale. Cette façon de procéder visait à assurer une exposition maximale à la substance. Ces études ont démontré l'évidence que la toxicité associée à l'administration de doses pharmacologiquement excessives de calcipotriol était causée par l'activité calcitropique du composé. Les doses maximales étaient de 54 µg/kg/jour chez les rats, 18 µg/kg/jour chez les cochons nains et 3,6 µg/kg/jour chez les chiens. Dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique, les signes principaux de toxicité furent une perte de poids corporel, des augmentations du calcium plasmatique ou sérique, de la créatinine et de l'urée, une toxicité rénale et la calcification des tissus mous. Ces changements résultaient d'une absorption exagérée de calcium et de phosphore de l'intestin et sont typiques du surdosage à la vitamine D. Le rein était le principal organe cible de la toxicité et les lésions tubulaires et les calcifications apparurent après une hypercalcémie prolongée chez toutes les espèces étudiées. Toutefois, ce type de modification ne constitue pas un indicateur de risque chez l'humain, puis que moins de 1% du calcipotriol est absorbé par la peau et il n'existe aucune évidence d'effets calcitropiques chez l'humain suivant la dose prescrite.

Toxicité dermique

La toxicité dermique du calcipotriol était limitée à une irritation cutanée à modérée. Les études menées avec l'onguent au calcipotriol ont démontré que la fréquence et la gravité de l'irritation cutanée étaient légèrement moindres dans le groupe traité au calcipotriol que dans le groupe traité avec l'onguent placebo. La composition de la base de l'onguent est analogue à celle utilisée pour plusieurs stéroïdes disponibles dans le traitement du psoriasis. Avec l'onguent au calcipotriol on

n'a observé aucun amincissement de la peau semblable à celui qui apparaît durant un traitement stéroïdien.

Reproduction et activité mutagène

Les études de reproduction ont démontré que le calcipotriol n'a aucun effet sur la fertilité des rats, des rates ou sur leur progéniture de première génération F₁. La toxicité foetale et les études de tératogénie n'ont démontré aucune évidence d'effets embryonnaires toxiques ou tératogènes chez les rats et les lapins. Les études de développement périnatal et post-natal indiquaient que le calcipotriol n'a aucun effet toxique sur les générations F₁, et F₂. Il n'est apparu aucune évidence de possibilité mutagène ou clastogène avec le calcipotriol.

Cancérogénécité

Une étude sur la cancérogénécité cutanée menée sur des souris n'a révélé aucun signe d'augmentation des risques cancérogènes. On a appliqué localement une solution de calcipotriol pendant une période allant jusqu'à 24 mois, à des doses de 3, 10 et 30 µg/kg/jour (ce qui correspond à 9, 30 et 90 µg/m²/jour). La dose élevée était considérée comme étant la dose maximale tolérée pour le traitement cutané des souris avec du calcipotriol. À 10 et 30 µg/kg/jour, la survie a été réduite, particulièrement chez les mâles. La survie réduite était associée à une augmentation de l'incidence d'uropathie obstructive, très probablement causée par les modifications à la composition de l'urine liées au traitement. Il s'agit d'un effet auquel on s'attend dans le cas de traitements par doses élevées de calcipotriol ou d'autres analogues de la vitamine D. On n'a observé aucun effet cutané ni cancérogénécité cutanée ou générale.

Photocancérogénécité : Lors d'une étude au cours de laquelle des souris albinos glabres ont été exposées à maintes reprises à la fois à des rayons ultraviolets (RUV) et à du calcipotriol, appliqué localement pendant 40 semaines, aux mêmes doses que celles de l'étude sur la cancérogénécité cutanée susmentionnée, on a observé une réduction du temps requis par les RUV pour causer la formation de tumeurs cutanées (statistiquement significative chez les mâles uniquement), ce qui laisse croire que le calcipotriol peut amplifier l'effet des RUV à causer des tumeurs cutanées. On ignore la pertinence clinique de ces observations.

TOXICITÉ AIGUË

COMPOSE ETUDIE	ANIMAL	VOIE D'ADMINISTRATION/ POSOLOGIE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Calcipotriol (MC903)	Souris Rat	Oral 0-20 mg/kg i.p. 0-20 mg/kg Oral 0-40 mg/kg i.p. 0-60 mg/kg	Oral et i.p. DL ₅₀ chez la souris et DL ₅₀ oral chez le rat ~ 20 mg/kg. I.p. DL ₅₀ chez le rat ~ 40 mg/kg. Symptômes cliniques causés par hypercalcémie; calcification subséquente des tissus mous était le principal symptôme. Cause du décès: insuffisance rénale. Organes atteints: rein, coeur, thymus et foie chez le rat (à = 20 mg/kg) et le rein chez la souris (à = 5 mg/kg).
MC1046 et MC1080 (principaux métabolites de MC903)	Rat	Oral 0-80 mg/kg i.p. 0-80 mg/kg pour les deux composés	DL ₅₀ oral et i.p. pour MC 1046 ~ 45 mg/kg. DL ₅₀ oral pour MC1080 ~35 mg/kg et ~ 2X autant pour i.p. Symptômes cliniques causés par hypercalcémie; calcification subséquente des tissus mous fut le symptôme principal. Cause du décès: insuffisance rénale. Organes atteints: rein, coeur, tractus G.I., poumon et testicules (à = 20 mg/kg).

TOLÉRANCE LOCALE

ÉTUDE	ANIMAL	DOSAGE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Test d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	5µg/jour durant 3 semaines	On a observé seulement de légères réactions cutanées.
Test d'irritation cutanée	Lapin (n=6/ groupe)	Onguent 25 µg/jour vs placebo durant 6 semaines	Le traitement a entraîné produit des réactions cutanées bien définies à modérées comme pour le placebo (onguent). La réaction fut jugée la conséquence du propylène glycol contenu dans la base de l'onguent. Aucun changement histopathologique adverse n'a été observé.
Test d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	Crème 100 mg de 50 µg/g vs placebo durant 6 semaines	Seulement une légère irritation s'est manifestée. Cette irritation s'est manifestée plus rapidement dans le groupe traité au calcipotriol que dans le groupe placebo. L'importance des réactions était semblable dans les deux groupes.
Test d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	Solution pour le cuir chevelu 100 mg de 50 µg/mL vs placebo durant 6 semaines	Seulement une très légère irritation a été observée. Un épaissement épidermique a été noté aux endroits traités avec le calcipotriol.
Irritation aiguë de l'œil	Lapin (n=3)	Dose unique de 5 µg d'onguent	On observa seulement une enflure conjonctivale transitoire complètement réversible.
Test de maximisation du potentiel allergène	Cobaye n=10 avec le placebo; n=20 avec MC903	0.5-5 µg/mL	MC903 fut classé comme un allergène potentiel faible.

TOXICITÉ À LONG TERME

COMPOSE ÉTUDIÉ	ANIMAL	VOIE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Calcipotriol (MC 903)	Rat (20/dose)	Oral 0 (témoin), 6,18 et 54 µg/kg/jour durant 4 semaines	À part une fréquence accrue de calcification en foyer au relais cortico-médullaire des reins chez les animaux recevant de fortes doses, aucun autre effet adverse n'a été constaté. La calcification en foyer peut être attribuable à l'effet pharmacologique de MC903. Aucun décès constaté.
Calcipotriol (MC903)	Chien (4/dose)	Oral 0 (témoin), 0,1, 0,3, et 0,9 µg/kg/jour pour les 4 premières semaines, ≤1,8-3,6 µg/kg/jour pour les 2 dernières semaines. Total 6 semaines.	Aucun changement ne fut observé à des doses allant jusqu'à 9 µg/kg/jour durant 4 semaines, alors que l'augmentation de la dose à 1,8 µg/kg/jour à la 5 ^e semaine et davantage à 3,6 µg/kg/jour à la 6 ^e semaine a causé des modifications morphologiques dans les reins, des augmentations du fonctionnement rénal et du calcium plasmatique, tout ceci attribué à l'activité pharmacologique de MC903. On ne rapporte aucun décès.
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Dermique 0 (témoin) 6,18 et 54 µg/kg/jour durant 13 semaines.	Traitement topique de 13 semaines a provoqué des réactions cutanées légères et des modifications mineures dans les paramètres cliniques chimiques. La calcification en foyer minimale rencontrée dans les reins de tous les animaux du groupe traité consistait en un changement mineur qui peut être attribué à l'effet calcitropique de MC 903. Les mêmes modifications se produisent spontanément chez les rats de laboratoire. Ces changements enregistrés dans le groupe à faible dosage se situaient dans la limite de la fréquence spontanée.
Calcipotriol MC903	Rat (40/dose)	Oral 0 (témoin), 4, 12 et 36 µg/kg/jour durant 26 semaines.	L'organe cible fut identifié comme étant les reins. Les principales observations chimico-cliniques étaient des augmentations du calcium sérique, reliées à la dose, indiquant l'effet calcitropique de MC903. Ceci fut confirmé davantage à l'autopsie par l'augmentation de la pesanteur des reins, de la couleur plus pâle des reins, d'une augmentation de la minéralisation osseuse et d'une calcification rénale en foyer et des tissus mous. Une femelle recevant une faible dose mourut au 77 ^e jour, et le décès n'est pas considéré comme relié au traitement.
Calcipotriol MC903	Cochon nain (6/dose)	Oral 0 (témoin), 1, 3 et 6 µg/kg/jour pour les 20 premières semaines et ensuite augmentation à 9-18 µg/kg/jour pour les 6 dernières semaines. Total 26 semaines.	On n'observa aucun changement chez les animaux recevant des doses faibles et moyennes. Une augmentation à une dose élevée affecta rapidement les animaux en déclenchant la souffrance, la léthargie et une perte de poids corporel. Ces changements furent accompagnés par une légère diminution, quoique à l'intérieur des limites normales, de Hb, des érythrocytes et de l'hématocrite. Le calcium sérique et l'urée ont augmentés, le phosphate sérique inorganique a diminué. À l'autopsie, les reins des animaux soumis à de forts dosages avaient augmenté de volume avec des stries prononcées de la médullaire sur les surfaces coupées. On remarqua des calculs urinaires chez un animal. L'examen histopathologique a montré une nécrose tubulaire et des calcifications dans les reins et la glande parotide chez les animaux soumis à de fortes doses. On ne rapporte aucun décès.

MUTAGÉNICITÉ

SYSTEME D'ANALYSE	ÉPREUVE	DOSAGE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Test d'Ames	Salmonella typhimurium	0,01-1 mg/lame	MC903 n'est pas apparu mutagénique dans cette épreuve bactérienne <i>in vitro</i> aux dosages utilisés dans l'épreuve.
Détermination du locus TK du lymphome de la souris	Lymphome de la souris L5178Y cellules (TK+/-)	1-40 µg/mL	MC903 ne démontre aucune évidence de potentiel mutagène dans ce système d'analyse <i>in vitro</i> .
Analyse chromosomique en métaphase	Lymphocytes humains	2-1000 µg/mL	MC903 n'a démontré aucune évidence d'activité clastogène dans cette épreuve cytogénétique <i>in vitro</i> .
Test du micronoyau	Moelle osseuse de la souris	1 mg/kg p.o.	MC903 n'a pas démontré pas de potentiel mutagène dans les conditions sous lesquelles fut mené ce test du micronoyau <i>in vivo</i> .

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

ÉTUDES	ANIMAL	DOSAGE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Fertilité et performance reproductive générale	Rat 20 mâles, 40 femelles	6-54 µg/kg/jour p.o.	Le traitement avec MC903 n'a donné lieu à aucune anomalie majeure de la progéniture ni affecté la performance reproductive, le développement morphologique ou les systèmes auditif, visuel ou comportemental.
Développement foetal	Rat (32/dose)	6-54 µg/kg/jour p.o.	Quelques déviations mineures sont survenues chez les rates enceintes à qui on a administré MC903 p.o. durant les jours 6-15 de la gestation. On les attribue aux effets pharmacologiques de MC903 sur le métabolisme du calcium. On n'a observé aucun effet tératogène.
Tératologie	Lapin (18/dose)	4-36 µg/kg/jour p.o.	À la dose de 36 µg/kg/jour de MC903, du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation, on a observé une toxicité maternelle, caractérisée par des décès, des pertes de poids corporel, une ingestion alimentaire réduite, une augmentation de perte de l'oeuf après implantation, poids foetal moyen réduit et augmentation des anomalies d'ossification mineures. À la dose de 12 µg/kg/jour, légers signes de toxicité maternelle (perte de poids corporel, réduction de l'ingestion alimentaire, décès maternel ou avortement chez 2 des 18 animaux) et une réduction du poids foetal moyen ont été remarqués. À la dose de 4 µg/kg/jour, aucun effet adverse sur les mères ou sur les foetus n'a été noté.
Péri et postnatal	Rat (32/dose)	6-54 µg/kg/jour p.o.	L'administration de MC 903 à des rates enceintes à partir du 15 ^e jour de gestation jusqu'au 20 ^e jour post-partum ne causa aucun effet adverse sur le dernier stage du développement foetal, sur le travail, la mise bas, la lactation, la viabilité et la croissance néonatale du rejeton et n'a donné lieu à aucune anomalie majeure.

RÉFÉRENCES

1. Arndt. KA. Psoriasis. In: Arndt KA, editor. Manual of dermatologic therapeutics. 4th ed. New York (NY): Little Brown; 1989. p. 119-27.
2. Bell NH. Vitamin D endocrine system. J Clin Invest 1986;76:1-6.
3. Binderup L. MC903, a novel vitamin D analogue with potent effects on cell proliferation and cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Gringoleit HG, Herrath DV, editors. Vitamin D molecular, cellular and clinical endocrinology. Berlin, Germany: Walter de Gruyter; 1988. p 300-9.
4. Binderup L, Bramm E. Effect of a novel vitamin D analogue calcipotriol on cell proliferation and differentiation in-vitro and on calcium metabolism in-vivo. Biochem Pharmacol 1988;37:889-95.
5. BMS-181161 (calcipotriol): Dermal carcinogenicity study in mice (Study no. CTOX0101), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
6. BMS-181161 (calcipotriol) solution: 12-month photocarcinogenesis study with ultraviolet radiation in hairless mice (Study no. CTOX0102), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
7. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite analogue. Tetrahedron 1987;43:4609-19.
8. Clapp MJL. The effect of diet on some parameters measured in toxicological studies in the rat. Lab Anim 1980;14:253-61.
9. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 1996;135:390-3.
10. Engstrom GW, Littledike ET. Vitamin D metabolism in the pig. In: Tumbleson ME, editor. Swine in biomedical research. New York (NY): Plenum Press;1986.
11. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Isolation and characterization of 1α -hydroxy-23-carboxytetranor-vitamin D, a major metabolite of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Biochem 1979;18:3977-83.
12. Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: a randomized double blind placebo study in severe psoriasis. Eur J Dermatol 1993;3:351-4.
13. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. J Am Acad

- Dermatol. 1994;31:68-74.
14. Haddad JG Jr, Min C, Mendelsohn M, Slatopolsky E, Hahn TJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol* 1971;33:992-5.
 15. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. *JAMA* 1982; 247(6):841-4.
 16. Hayashi S, Sakaguchi T, Ozawa H. Pharmacokinetic investigation of 17 α -desoxymethasone (A41304) in rats. *Chem Pharm Bulletin* 1974;22:2771-7.
 17. Holliday MA, Egan TJ. Renal function in man, dog and rat. *Nature* 1962;193:748-50.
 18. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol* 1983;113:1950-7.
 19. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR. Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D₂/D₃ and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂/D₃. *J Clin Invest* 1976;58:61-70.
 20. Jones G, Vriezen D, Lohnes D, Palda V, Edwards NS. Side chain hydroxylation of vitamin D₃ and its physiological implications. *Steroids* 1987;49:29-53.
 21. Kato T, Rokugo M, Terui T, Tagami H. Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D₃ analogue, 1 α ,24-dihydroxy-cholecalciferol. *Br J Dermatol* 1986;115:431-3.
 22. Kawaura A, Tanida N, Sawada K, Oda M, Shimoyama T. Supplemental administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃ inhibits promotion by intrarectal instillation of lithocholic acid in N-methyl-N-nitrosourea-induced colonic tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 1989;10:647-9.
 23. Koeffler HP, Hirji K, Itri L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ - in-vivo and in-vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treatment Reports* 1985;65:1399-1407.
 24. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989; 125:1647-52.
 25. Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988;119:223-30.
 26. Kragballe K, Wildfan IL. Calcipotriol, a non-calcitropic vitamin D₃ analogue stimulates differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res.*1990;282:164-7.
 27. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, et al.

- Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998;139:649-54.
28. Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev* 1984;64:478-504.
 29. Lynfield YL, Schechter S. Choosing and using a vehicle. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:56-9.
 30. Makita T, Uotani Y, Izawa Y, Kawashima H, Hashimoto Y. Toxicologic studies of the hormonal form of vitamin D₃: acute and subacute toxicity of 1 α -hydroxycholecalciferol. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1976;36:323-9.
 31. Morrissey R. Urinary system. In: Bennington JL, Beckwith JB, editors. *Monograph on pathology of laboratory animals*. Berlin, Germany: Springer Verlag;1986. p. 361-4.
 32. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al. An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986;115:421-9.
 33. Nguyen HT, Woodard JC. Intranephronic calculosis in rats. *Am J Pathol* 1980;100:39-56.
 34. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-308.
 35. Ristow HJ. A major factor contributing to epidermal proliferation in inflammatory skin diseases appears to be interleukin 1 or a related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1940-4.
 36. Shelley WB, Shelley ED. Psoriasis. In: Shelley WB, Shelley ED, editors. *Advanced dermatologic therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 94-5.
 37. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:709-14.
 38. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis -oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be safe and effective therapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:516-28.
 39. Sorensen H, Binderup L, Calverley MJ, Hoffmeyer L, Andersen NR. In-vitro metabolism of calcipotriol (MC903), a vitamin D analogue. *Biochem Pharmacol* 1990;39:391-3.
 40. Stagbert B, Roed-Petersen J, Menne T. Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue. *Acta Derm Venereol* 1989;69:147-50.
 41. Trees S, Marks R. An explanation for the placebo effect of bland ointment bases. *Br J*

Dermatol 1975;92:195-8.

42. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 µg/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-9.
43. Wester RC, Bucks DA, Maibach HI. In-vivo percutaneous absorption of hydrocortisone in psoriatic patients and normal volunteers. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:645-7.
44. Wood AW, Chang RL, Huang MT, Uskokovic M, Conney AH. 1 α ,25-Dihydroxy-vitamin D₃ inhibits phorbol ester-dependent chemical carcinogenesis in mouse skin. *Biochem Biophys Res Com* 1983;116:605-11.
45. Clinical trial and adverse event data (including children) on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{PR}DOVONEX® calcipotriol

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une monographie de produit en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Dovonex® et il s'adresse particulièrement aux patients. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Dovonex®. Pour toute question à propos de ce médicament, veuillez vous adresser à votre médecin ou votre pharmacien. On peut également se procurer le présent dépliant sur le site www.dovonex.ca.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- La crème et l'onguent Dovonex® sont utilisés pour le traitement local du psoriasis vulgaire sur le corps.
- La lotion Dovonex® pour le cuir chevelu sert au traitement local du psoriasis sur le cuir chevelu.
- On peut utiliser Dovonex® avec un corticostéroïde topique moyennement ou très puissant, de la cyclosporine A (orale) ou de l'acitrétine (orale).
- On ne doit pas appliquer Dovonex® sur le visage.

Les effets de ce médicament :

Dovonex® contient du calcipotriol, un ingrédient actif semblable à la vitamine D.

Le psoriasis est causé par un développement et une division trop rapides des cellules de la peau qui provoquent la formation de plaques squameuses et rouges sur la peau. Le calcipotriol provient de la vitamine D naturelle et normalise le développement des cellules de la peau.

Les circonstances déconseillées pour l'utilisation de ce médicament :

- N'utilisez pas ce produit si vous êtes allergique à un ingrédient de la crème, de l'onguent ou de la lotion pour le cuir chevelu Dovonex® (calcipotriol) ou à un composant du contenant.
- N'appliquez pas Dovonex® dans vos yeux.

Son ingrédient médicamenteux est :

Le calcipotriol.

Ses ingrédients non médicamenteux importants sont :

Onguent : Paraffine blanche molle, propylène glycol, paraffine liquide, éther de polyoxyéthylène-(2)-stéaryle, eau purifiée, dihydrate de phosphate disodique, édétate disodique, DL- α -tocophérol.

Crème : Paraffine blanche molle, alcool cétostéaryle, paraffine liquide, glycérol 85 %, éther de macrogol

cétostéarylique, dihydrate de phosphate disodique, édétate disodique, chloroallylhexaminium (Dowicil 200), eau purifiée.

Lotion pour le cuir chevelu : cellulose hydroxypropylique, isopropanol, lévomenthol, citrate de sodium, propylène glycol, eau purifiée.

Ses formes posologiques :

Dovonex® est offert sous trois formes pour application topique.

- Onguent : 50 µg/g
- Crème : 50 µg/g
- Lotion pour le cuir chevelu : 50 µg/mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Utilisé avec des rayons ultraviolets (RUV), le calcipotriol peut augmenter le risque d'apparition d'un cancer de la peau causé par les RUV. Le calcipotriol seul ne cause pas de cancer.

Si vous utilisez Dovonex® avec d'autres traitements antipsoriasis, vous devez lire la section de mise en garde des renseignements pour le consommateur de ces autres traitements.

Il n'est pas recommandé d'appliquer Dovonex® sur le visage, car cela peut causer une irritation cutanée. Appliquez la crème ou l'onguent avec précaution aux endroits du corps où se trouvent des plis cutanés. En effet, si l'air ne peut pas atteindre la peau sous un pli, cette région peut devenir irritée, si on la traite avec Dovonex®.

Les enfants âgés de 2 à 14 ans ne doivent appliquer la crème ou l'onguent Dovonex® que s'ils sont supervisés par un adulte. Il n'est pas recommandé d'utiliser la lotion pour le cuir chevelu chez des enfants de moins de 18 ans. N'utilisez pas Dovonex® chez des enfants de moins de 2 ans.

Pendant une grossesse ou l'allaitement, on ne doit utiliser Dovonex® que si ses bienfaits surpassent nettement les risques éventuels que court le bébé. Avertissez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous devenez enceinte durant votre traitement.

Si l'on utilise plus que la quantité hebdomadaire maximale recommandée de Dovonex® (c.-à-d. 100 g), on court le risque d'être aux prises avec un taux de calcium sanguin élevé.

AVANT d'utiliser Dovonex®, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous souffrez de psoriasis étendu grave (l'utilisation de Dovonex® peut ne pas être recommandée);
- vous utilisez tout autre traitement antipsoriasis;
- vous utilisez des appareils de bronzage (lits ou lampes solaires);

- vous utilisez actuellement la photothérapie pour votre psoriasis;
- vous êtes allergique à un ingrédient de la crème, de l'onguent ou de la lotion pour le cuir chevelu Dovonex® ou à un composant du contenant.

INTÉRACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

L'utilisation de Dovonex® en combinaison avec des stéroïdes topiques s'est avérée sans danger. À l'exception des stéroïdes, aucune expérience clinique n'a été effectuée sur l'interaction de Dovonex® avec d'autres médicaments contre le psoriasis.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Au début du traitement, appliquez Dovonex® sur les régions atteintes de la peau deux fois par jour (matin et soir). Vous devriez commencer à voir une amélioration au cours des deux premières semaines. Les meilleurs résultats s'observent après 6 à 8 semaines.

Après amélioration de votre psoriasis, votre médecin peut réduire la dose à une application par jour. L'utilisation de Dovonex® une fois par jour vous permettra de maîtriser votre psoriasis.

Il se peut que votre médecin prescrive un stéroïde à utiliser avec Dovonex®. Dans ce cas, appliquez chaque médicament une fois par jour, à différents moments de la journée (c.-à-d. un le matin et l'autre le soir).

On peut également utiliser Dovonex® deux fois par jour, combiné à de la cyclosporine A ou à de l'acitrétine. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des enfants concernant un traitement associatif avec Dovonex®.

Application de la crème ou de l'onguent :

- Retirez le capuchon. Avant d'utiliser le produit pour la première fois, assurez-vous que le sceau en aluminium est intact. Afin de briser le sceau, enfoncez-y l'autre extrémité du capuchon.
- Appliquez délicatement Dovonex® sur les régions de votre peau atteintes par le psoriasis. Après l'application, lavez-vous les mains afin d'éviter de mettre de l'onguent ou de la crème sur votre visage. Vous pouvez porter vos vêtements habituels et n'avez pas à recouvrir Dovonex® avec un pansement.
- Si vous appliquez accidentellement Dovonex® sur de la peau saine, lavez-la immédiatement.
- Après l'application, Dovonex® peut irriter votre peau pendant un court moment, particulièrement dans les plis cutanés. Évitez de vous gratter à ces endroits.
- Il n'est pas recommandé d'appliquer Dovonex® sur le

visage, car il risque d'irriter la peau, qui y est plus sensible qu'ailleurs sur le corps. Si, par accident, vous en avez sur le visage, lavez-le immédiatement.

- N'utilisez pas plus que la quantité maximale hebdomadaire de Dovonex® recommandée pour votre groupe d'âges (reportez-vous au tableau ci-dessous).

Âge (ans)	Quantité totale de Dovonex® par semaine crème (g), onguent (g)
2 à 5	25
6 à 10	50
11 à 14	75
Adultes (+ de 14 ans)	100

- Si vous utilisez à la fois la crème et l'onguent, la quantité totale de Dovonex® ne doit pas excéder la quantité maximale hebdomadaire permise pour votre groupe d'âges (reportez-vous au tableau ci-dessus).

Application de la lotion pour le cuir chevelu:

Les instructions qui suivent s'adressent uniquement aux adultes, car il n'est pas recommandé d'utiliser la lotion pour le cuir chevelu chez des enfants de moins de 18 ans.

- Après avoir lavé vos cheveux, séchez-les bien avant d'appliquer la lotion Dovonex® pour le cuir chevelu. Ne lavez pas vos cheveux immédiatement après une application de la lotion pour le cuir chevelu, car vous élimineriez le médicament.
- Enlevez le capuchon et placez l'embout du tube dans les cheveux, près du cuir chevelu. Pressez délicatement la bouteille et appliquez quelques gouttes sur la partie atteinte.
- Massez délicatement du bout des doigts. Une ou deux gouttes devraient couvrir une surface de la grandeur d'un timbre-poste.
- Après l'application, lavez-vous les mains afin d'éviter de mettre Dovonex® sur votre visage.
- Après l'application, Dovonex® peut irriter votre cuir chevelu pendant un court moment. Évitez de vous gratter à cet endroit.
- N'appliquez pas la lotion Dovonex® pour le cuir chevelu sur votre visage, car elle risque d'irriter votre peau. Si, par accident, vous en avez sur le visage, lavez-le immédiatement. Si de la lotion pour le cuir chevelu atteint vos yeux, rincez-les à grande eau.
- N'utilisez pas plus de 60 ml de lotion Dovonex® pour le cuir chevelu par semaine.
- Si vous utilisez à la fois la lotion pour le cuir chevelu et la crème ou l'onguent Dovonex®, la quantité totale de Dovonex® ne doit pas excéder la quantité maximale permise de 100 g ou mL.

Par exemple, si vous utilisez 60 g de crème ou d'onguent, vous ne devez pas utiliser plus de 40 mL de lotion pour le

cuir chevelu.

Surdosage :

Le calcipotriol contenu dans Dovonex® peut provoquer une augmentation du taux de calcium dans le sang si l'on utilise plus que la quantité maximale hebdomadaire de 100 g. Cet effet est réversible lorsqu'on cesse le traitement. Si vous avez dépassé la dose permise, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à l'urgence du centre hospitalier le plus près de chez vous.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer Dovonex® au moment prévu, faites votre application aussitôt que vous y pensez. Puis, continuez le traitement comme avant.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Une irritation locale, habituellement légère et temporaire, est l'effet indésirable le plus couramment signalé.

Une irritation au visage ou au cuir chevelu est généralement associée à un transfert accidentel de Dovonex® à partir d'autres parties du corps. On a signalé de rares cas de réaction allergique.

L'utilisation du calcipotriol peut provoquer une hausse de la concentration sanguine de calcium, mais cet effet est habituellement associé à une utilisation supérieure à la quantité hebdomadaire maximale.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET COMMENT LES TRAITER?

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	Cas lourds uniquement	Dans tous les cas	
Très rare : Hypercalcémie (concentration élevée de calcium dans le sang)	Fatigue, dépression, confusion mentale, anorexie, nausées, vomissements, constipation, augmentation de la miction et, chez certains patients, arythmies cardiaques.	✓	✓

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets indésirables. En présence de tout effet inattendu à la suite de l'utilisation de Dovonex®, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Crème et onguent : Conservez à la température ambiante (de 15 à 25 °C).

Lotion pour le cuir chevelu : Conservez à une température inférieure à 25 C.

- Afin de faciliter l'application et éviter de tirer sur la peau fragile, ne par réfrigérer la crème ni l'onguent.
- Gardez Dovonex® dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.
- Gardez Dovonex® hors de la portée des animaux de compagnie. Les chiens aiment le goût de Dovonex®, mais ce médicament peut être mortel pour un chien qui en mangerait. Si votre chien mange du Dovonex®, communiquez immédiatement avec un vétérinaire.
- N'utilisez pas Dovonex® après la date de péremption indiquée à la base du tube.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets sérieux et inattendus des médicaments. Si vous soupçonnez avoir une réaction sérieuse ou inattendue à ce produit, vous pouvez aviser Santé Canada par les moyens suivants :

Téléphone sans frais : 866-234-2345
Télécopieur sans frais : 866-678-6789
Courriel : cadrm@hc-sc.gc.ca

Par la poste :
Bureau national des effets indésirables
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou pharmacien.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé peuvent être consultés à l'adresse suivante :

www.leo-pharma.com/canada ou en communiquant avec le promoteur, LEO Pharma Inc., au 1-800-668-7234.

®Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc, Thornhill, Ontario

Le présent feuillet a été rédigé par LEO Pharma Inc.
Dernière révision : 9 octobre 2007.