

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DOVOBET®**

calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone

Onguent, 50 µg/g de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et
0,5 mg/g de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate)

Agent antipsoriasique
Analogue de la vitamine D et corticostéroïde

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8
www.leo-pharma.ca
Numéro de contrôle: 190820

Date de révision :
4 avril 2016

®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-INDICATION.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

Pr DOVOBET®
calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone

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	Onguent, 50 µg/g de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et 0,5 mg/g de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate)	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

L'onguent DOVOBET (calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis vulgaire, pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines.

DOVOBET ne doit pas être appliqué sur le visage.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à l'onguent DOVOBET ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou des composants du tube (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Usage ophtalmique.
- Patients atteints de troubles avérés du métabolisme calcique.
- Lésions cutanées virales (p. ex. herpès ou varicelle), infections cutanées fongiques ou bactériennes, infections parasitaires, manifestations cutanées associées à la tuberculose ou à la syphilis.

- Dermite périorale, atrophie cutanée, vergetures, fragilité des veines cutanées, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies, varicelle et éruptions cutanées causées par une vaccination.
- Psoriasis érythrodermique, exfoliatif ou pustuleux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'onguent DOVOBET ne doit pas être appliqué sur le visage, les aisselles, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

On a observé des cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie et de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) lors de l'utilisation de l'onguent DOVOBET (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Carcinogénèse et mutagenèse

Lorsqu'utilisé en combinaison avec des rayons ultraviolets (RUV), le calcipotriol peut amplifier l'effet cancérogène connu des RUV sur la peau. Ce risque potentiel est fondé sur les résultats d'études précliniques chez la souris qui montrent une diminution du temps écoulé entre l'exposition à long terme aux RUV avec l'application topique de calcipotriol et la formation de tumeurs (voir la section TOXICOLOGIE, Cancérogénicité).

Les patients qui appliquent l'onguent DOVOBET sur une peau exposée doivent éviter une exposition excessive à la lumière du soleil naturelle et artificielle (p. ex. photothérapie, lits de bronzage, lampes solaires, etc.).

Endocrinien/métabolisme

L'absorption générale des corticostéroïdes topiques peut provoquer une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) pouvant entraîner une insuffisance clinique en glucocorticoïdes. Cette situation peut se produire durant le traitement ou à l'arrêt du traitement par un corticostéroïde topique.

Les facteurs qui prédisposent un patient traité par un corticostéroïde topique à une inhibition de

l'axe HHS comprennent l'utilisation de corticostéroïdes plus puissants, l'application sur de grandes surfaces, l'utilisation sur des périodes prolongées, l'application de pansements occlusifs sur le produit, l'utilisation sur une barrière cutanée altérée et l'utilisation en présence d'une insuffisance hépatique.

On doit donc éviter l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment l'onguent DOVOBET, sur de grandes surfaces de peau éraflée (plaies ouvertes), sur les muqueuses, dans les plis cutanés ou sous des pansements occlusifs. L'application d'un pansement occlusif peut augmenter la pénétration du médicament dans la couche cornée, ce qui accroît le risque d'effets indésirables. Chez certains patients, l'absorption générale de corticostéroïdes topiques peut aussi provoquer des manifestations du syndrome de Cushing et des effets sur la régulation métabolique du diabète sucré (p. ex. hyperglycémie, glycosurie) ainsi que révéler un diabète sucré latent. Il ne faut pas appliquer de pansements occlusifs si la température corporelle est élevée.

En raison du potentiel d'absorption générale, l'utilisation de corticostéroïdes topiques peut exiger une surveillance périodique des patients afin de détecter une inhibition de l'axe HHS. Une provocation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut être utile en vue de déceler une inhibition de l'axe HHS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

On a observé des cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lors de l'utilisation de l'onguent DOVOBET. Si une hypercalcémie ou une hypercalciurie survient, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres relatifs au métabolisme calcique se soient normalisés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Tous les effets indésirables associés à l'administration de corticostéroïdes dans la circulation générale, y compris la suppression surrénalienne, pourraient aussi survenir après l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, comme DOVOBET, en particulier chez les enfants.

Ophtalmologique

L'onguent DOVOBET n'est pas destiné à l'usage ophtalmique. L'onguent DOVOBET peut provoquer une irritation oculaire. Il faut éviter tout contact avec les yeux ou les conjonctives.

Peau

L'onguent DOVOBET contient un puissant corticostéroïde de classe III, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et on doit éviter de l'appliquer en même temps que d'autres corticostéroïdes sur une même surface de traitement.

L'onguent DOVOBET ne doit pas être appliqué sur le visage, les aisselles, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux. On doit expliquer au patient l'usage correct de l'onguent DOVOBET (p. ex. se laver les mains après chaque application) afin d'éviter un transfert ou une application accidentels sur ces régions ou sur la bouche, sur les muqueuses ou dans les yeux (consulter la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si, malgré ces précautions, une dermatite faciale apparaît, le traitement par l'onguent DOVOBET doit être interrompu.

En cas d'usage à long terme, le risque de réactions indésirables locales et générales associées aux corticostéroïdes est plus élevé. Le traitement doit être interrompu en cas de réactions indésirables liées à l'utilisation à long terme de l'onguent DOVOBET (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de psoriasis nécessitant l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment l'onguent DOVOBET, pendant une période prolongée, il est recommandé d'interrompre le traitement périodiquement. Il existe un risque d'apparition d'un psoriasis pustuleux généralisé ou d'un psoriasis de rebond lors de l'arrêt d'un traitement par des corticostéroïdes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, la supervision médicale doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du traitement.

On doit traiter les infections cutanées concomitantes par un antimicrobien approprié. Si l'infection s'aggrave, on doit cesser l'application de l'onguent DOVOBET jusqu'à ce que l'infection soit convenablement traitée.

Populations particulières

Femmes enceintes: L'innocuité du calcipotriol ou des corticostéroïdes topiques ou des deux durant la grossesse n'a pas été établie. Bien que les essais sur des animaux de laboratoire n'aient pas démontré d'effets tératogènes se rapportant au calcipotriol, des études ont révélé que les corticostéroïdes produisent des effets tératogènes. L'utilisation de DOVOBET n'est pas recommandée chez les femmes enceintes.

Femmes qui allaitent: L'innocuité du calcipotriol ou des corticostéroïdes topiques ou des deux durant l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si le calcipotriol peut être excrété dans le lait maternel. La bêtaméthasone est excrétée dans le lait maternel, mais on ignore si l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment DOVOBET, peut entraîner une absorption suffisante dans la grande circulation pour produire des quantités détectables dans le lait maternel. La prudence est de mise quand il s'agit de prescrire DOVOBET à une femme qui allaite. La patiente doit savoir qu'il ne faut pas appliquer DOVOBET sur ses seins lorsqu'elle allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucun essai clinique sur l'utilisation de DOVOBET chez les enfants n'a encore été effectué. Les enfants peuvent être plus susceptibles que les adultes d'éprouver des effets indésirables liés à l'absorption de stéroïdes dans la grande circulation, en raison de la plus grande proportion de la surface de la peau traitée par rapport au poids corporel.

Surveillance et essais de laboratoire

Un traitement par DOVOBET qui respecte les quantités recommandées (consulter la section « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ») n'entraîne généralement pas de modifications aux constantes biologiques. Cependant, chez les patients présentant un risque d'hypercalcémie, on recommande de mesurer le taux sérique de calcium avant le début du traitement, puis à nouveau pendant le traitement, à intervalles convenables. Si une hypercalcémie se produit, l'administration de DOVOBET doit être interrompue et la calcémie doit être mesurée une fois par semaine jusqu'à son retour à la normale. Les patients souffrant de légère hypercalcémie peuvent être traités par DOVOBET, pourvu que la calcémie soit mesurée à des intervalles convenables.

Une provocation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut s'avérer utile pour déceler une inhibition de l'axe HHS. Si l'inhibition de l'axe HHS est confirmée, il faut tenter d'arrêter graduellement l'application du médicament ou de réduire la fréquence des applications ou remplacer le médicament par un corticostéroïde moins puissant. Des manifestations d'insuffisance surrénalienne peuvent nécessiter l'administration d'un supplément de corticostéroïdes à action générale. La réactivation de l'axe HHS est généralement rapide et complète à l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes topiques (voir les sections intitulées Endocrinien/métabolisme et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables associés au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors d'essais cliniques, le prurit s'est avéré être l'effet indésirable le plus courant associé au DOVOBET (calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone). Le prurit était généralement léger et aucun patient n'a dû interrompre son traitement.

Dans une étude d'innocuité à double insu et groupes parallèles avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de psoriasis de gravité au moins modérée (n = 207), l'onguent DOVOBET a été utilisé de manière intermittente, au besoin, sous supervision médicale. Les patients ont été suivis pendant un maximum de 52 semaines. La quantité médiane de médicament à l'étude utilisée était de 15,4 g/semaine. Les effets de l'onguent DOVOBET sur le métabolisme du calcium n'ont pas été étudiés, et les effets sur la suppression surrénalienne n'ont pas été étudiés adéquatement. Les effets indésirables du médicament suivants ont été signalés chez 1 % des patients ou plus : prurit (5,8 %), psoriasis (5,3 %), atrophie cutanée (diagnostic fondé sur

l'examen visuel par un dermatologue) (1,9 %), folliculite (1,9 %), sensation de brûlure de la peau (1,4 %), dépigmentation de la peau dans la zone d'application (1,4 %) et érythème (1,0 %). On a signalé un cas de poussée de psoriasis grave.

Autres effets indésirables associés au médicament

On trouve ci-dessous la description des effets indésirables observés avec l'utilisation séparée du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone.

Calcipotriol

Les effets indésirables comprennent : réactions au point d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de piquûre, sécheresse cutanée, érythème, éruption cutanée, dermite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité, y compris de très rares cas d'œdème de Quincke et d'œdème facial. On a également signalé des cas très rares d'hypercalcémie et d'hypercalciurie (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dipropionate de bêtaméthasone

Des réactions locales peuvent se produire après une application topique, particulièrement lors d'un usage prolongé. Elles comprennent : sécheresse, démangeaisons, brûlure, irritation locale, atrophie cutanée, télangiectasie, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermite périorale, dermite de contact allergique, dépigmentation, milium colloïde, macération de la peau et infection secondaire. En cas de traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes topiques et suite à la diminution ou à l'interruption du traitement, on a signalé des cas d'apparition de psoriasis pustuleux chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique.

Chez les adultes, des réactions générales associées à l'usage de produits topiques contenant un corticostéroïde, notamment DOVOBET, se produisent rarement, mais elles peuvent être graves. Une inhibition corticosurrénale, une cataracte, des infections, des répercussions sur la régulation métabolique du diabète sucré et une augmentation de la pression intraoculaire peuvent se produire, surtout après un traitement à long terme. L'application de DOVOBET sous un pansement, sur une grande surface ou pendant de longues périodes peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables généraux est n'est donc pas recommandée

(consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec DOVOBET.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

DOVOBET doit être appliqué localement sur les surfaces atteintes, une fois par jour, pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines. Lorsque des résultats satisfaisants sont atteints, le traitement peut être interrompu. En cas de récurrence après l'interruption du traitement, ce dernier peut être repris.

La dose maximale quotidienne de DOVOBET et/ou d'autres produits contenant du calcipotriol ne doit pas excéder 15 g et la dose maximale hebdomadaire ne doit pas excéder 100 g. La zone traitée ne doit pas excéder 30 % de la surface corporelle.

L'onguent DOVOBET n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Dose oubliée

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

Administration

On doit éviter l'application sous des pansements occlusifs, car cela augmente l'absorption générale des corticostéroïdes.

L'onguent DOVOBET ne doit pas être appliqué directement sur le visage, les yeux, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie et Peau).

L'onguent DOVOBET doit être appliqué délicatement sur les zones atteintes par le psoriasis. Il faut se laver les mains après avoir utilisé l'onguent DOVOBET afin d'éviter tout contact avec le visage. Aucun pansement ou emballage particulier n'est nécessaire.

SURDOSAGE

En raison du calcipotriol contenu dans DOVOBET (calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone), une administration excessive (c.-à-d. supérieure à la dose hebdomadaire recommandée de 100 g) peut entraîner une hypercalcémie, laquelle devrait disparaître après l'interruption du traitement. Si une hypercalcémie se déclare, il est recommandé de contrôler la calcémie une fois par semaine, jusqu'à son retour à la normale. Les symptômes d'une hypercalcémie comprennent une polyurie, la constipation, une faiblesse musculaire, la confusion et le coma.

Une utilisation excessive et prolongée de produits topiques contenant un corticostéroïde, notamment l'onguent DOVOBET, peut entraîner l'inhibition des fonctions pituitaires et surrénaliennes, causant ainsi une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Si cela se produit, on doit traiter les symptômes. Dans les cas de toxicité chronique, on doit mettre fin graduellement au traitement par l'onguent DOVOBET.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DOVOBET est une association du calcipotriol, un analogue de la vitamine D, et du dipropionate de bêtaméthasone, un corticostéroïde.

Le calcipotriol est un antipsoriasique non stéroïde dérivé de la vitamine D, une substance existant à l'état naturel. Le calcipotriol montre un effet semblable à celui de la vitamine D en cherchant à se fixer au récepteur du 1,25(OH)2D3. Le calcipotriol est aussi puissant que le 1,25(OH)2D3, la forme active de la vitamine D existant à l'état naturel, pour réguler la

prolifération et la différenciation cellulaires, mais ses effets sur le métabolisme calcique sont beaucoup moins importants que ceux du 1,25(OH)₂D₃. Le calcipotriol provoque la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes (sans effet cytotoxique apparent), s'opposant ainsi aux modifications anormales des kératinocytes propres au psoriasis. Par conséquent, l'objectif thérapeutique visé par l'emploi du calcipotriol est la normalisation de la croissance épidermique.

Les corticostéroïdes topiques tels le dipropionate de bêtaméthasone possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictives. On ignore généralement le mécanisme de l'action anti-inflammatoire. Cependant, une hypothèse veut que les corticostéroïdes déclenchent l'action des protéines inhibitrices de la phospholipase A₂, ce qui entraverait la libération d'acide arachidonique et la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation.

Pharmacologie clinique

Un important essai clinique aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que l'onguent DOVOBET (50 µg/g de calcipotriol – sous forme de monohydrate – plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate), administré deux fois par jour, est plus efficace et d'une plus grande rapidité d'action que l'une ou l'autre de ces substances employées seules (calcipotriol ou dipropionate de bêtaméthasone) pour le traitement du psoriasis vulgaire. Ces constatations ont été confirmées par un deuxième important essai aléatoire à double insu et multicentrique qui a permis de comparer DOVOBET, administré deux fois par jour, au calcipotriol et au dipropionate de bêtaméthasone, chacun sous leur forme actuellement offerte sur le marché. Un troisième important essai aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que DOVOBET, administré une fois par jour, est plus efficace qu'un excipient seul et que le calcipotriol, administré deux fois par jour (le dipropionate de bêtaméthasone seul n'a pas été évalué). Il a également été révélé que, selon la plupart des évaluations de l'efficacité, les effets de DOVOBET administré une fois par jour étaient similaires à ceux de DOVOBET administré deux fois par jour. Lors de ces trois essais, DOVOBET a été efficace pour réduire la notation selon l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) et l'épaisseur des lésions cibles. En outre, à la fin des 4 semaines de traitement, une amélioration substantielle ou une disparition du psoriasis ont été observées chez une importante proportion de patients utilisant DOVOBET.

L'amélioration clinique s'est produite rapidement et une amélioration importante était évidente après 1 semaine de traitement. DOVOBET a été bien toléré et son effet indésirable le plus courant consistait en un léger prurit. Lors d'un autre essai, des patients ont été traités par DOVOBET, une fois par jour, pendant 8 semaines. Lors de cet essai, les résultats optimaux ont été observés après 4 à 5 semaines de traitement. L'objectif thérapeutique visé par l'emploi de DOVOBET consiste à offrir une substance topique efficace et à action rapide pour le traitement initial du psoriasis ou le traitement des poussées de psoriasis, ou les deux.

Pharmacodynamique

La réponse surrénalienne à la provocation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) a été estimée par la mesure du taux de cortisol sérique chez des patients atteints de psoriasis étendu à la fois sur le cuir chevelu et sur le corps qui utilisaient jusqu'à 106 g par semaine d'une association du gel DOVOBET (sur le cuir chevelu) et de l'onguent DOVOBET (sur le corps) (Étude A). On a observé une diminution à la limite de l'acceptable de la réponse du cortisol, 30 minutes après une provocation par l'ACTH, chez cinq des 32 patients (soit 15,6 %) après quatre semaines de traitement et chez deux des 11 patients (soit 18,2 %) ayant poursuivi le traitement jusqu'à huit semaines. Dans tous les cas, 60 minutes après la provocation par l'ACTH, le taux sérique de cortisol était normal. On n'a observé aucun signe de changement du métabolisme calcique chez ces patients.

En outre, on a évalué l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) chez 43 adultes atteints de psoriasis étendu touchant de 15 à 30 % de la surface du corps (y compris le cuir chevelu) (Étude B). Le traitement consistait en une application quotidienne du gel DOVOBET sur le corps et le cuir chevelu, pendant une période maximale de huit semaines. On a observé une inhibition surrénalienne, déterminée par un taux de cortisol $\leq 18 \mu\text{g/dl}$, 30 minutes après la stimulation, chez trois des 43 patients (7 %) après quatre semaines de traitement et chez aucun des 36 patients ayant fourni des données après huit semaines de traitement.

Pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique d'un onguent contenant du calcipotriol a révélé que l'absorption apparente de la substance dans la grande circulation après 12 heures est d'environ 5,5 % de la dose chez les sujets sains et les patients psoriasiques. L'absorption des corticostéroïdes topiques appliqués sur une peau saine est minimale. Seules de petites quantités du médicament se rendent au derme, d'où elles sont absorbées dans la grande circulation. Toutefois, l'absorption peut être plus importante lorsque les corticostéroïdes sont appliqués sur certaines parties du corps (comme les aisselles et le scrotum) ou lorsque l'épiderme est endommagé par une affection ou une inflammation. L'absorption des corticostéroïdes peut continuer même après un lavage, en raison de l'accumulation du médicament dans la couche cornée de la peau. Les propriétés pharmacocinétiques individuelles du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone ne sont

pas modifiées par la combinaison de ces deux substances dans l'onguent DOVOBET. Dans des conditions normales d'utilisation, l'absorption dans la grande circulation du calcipotriol ou du dipropionate de bêtaméthasone ou des deux substances provenant de DOVOBET ne devrait pas avoir d'effets.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à 5 à 25 °C. Utiliser au cours des 12 mois suivant la première ouverture du tube. Afin de faciliter l'application, ne pas réfrigérer (ce qui évite de tirer sur une peau fragile).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Onguent (onguent blanc à jaunâtre, légèrement translucide)

Composition

50 µg de calcipotriol (sous forme de monohydrate) plus 0,5 mg de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate) par gramme.

Ingrédients non médicinaux : α-tocophérol, butylhydroxytoluène, paraffine tendre blanche, huile de paraffine et éther de polyoxypropylène-11-stéaryle.

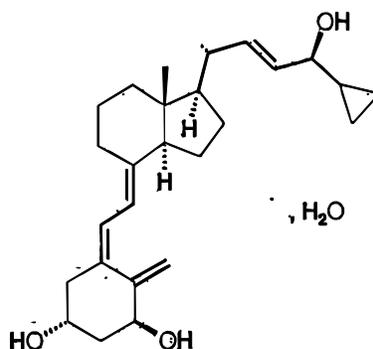
Conditionnement

Offert dans des tubes en aluminium laqué de 30, 60 et 120 g (scellés d'une membrane en aluminium).

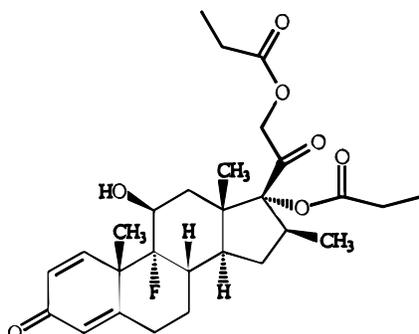
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES****Substance pharmaceutique**

Nom propre (D.C.I.) :	<u>Hydrate de calcipotriol</u>	<u>Dipropionate de bêtaméthasone</u>
Nom chimique :	9,10-Secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, 24-cyclopropyl-, (1 ∞ ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)	9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate
Formule chimique de substitution :	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'(E)-enyl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9-10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-triene	Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 β ,16 β)
Désignation en laboratoire :	MC 903 ou MC 903-000	433 ou 433/M
Formule moléculaire :	C ₂₇ H ₄₀ O ₃ , H ₂ O	C ₂₈ H ₃₇ FO ₇
Masse moléculaire :	430,6	504,59
Chiralité :	La molécule de calcipotriol est constituée d'un stéréoisomère. La configuration absolue des centres chiraux des atomes de carbone numéros 1, 3, 13, 14, 17, 20 et 24 est représentée dans la formule moléculaire ci-dessous.	

Formule développée :
Hydrate de calcipotriol



Formule développée :
Dipropionate de bêtaméthasone



Propriétés physicochimiques :

Description :

Hydrate de calcipotriol

Substance cristalline blanche ou blanchâtre.

Dipropionate de bêtaméthasone

Poudre inodore blanche ou blanchâtre.

Solubilité à la température ambiante :

Très soluble dans l'éthanol, soluble dans le chloroforme et le propylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'huile de paraffine. Solubilité dans l'eau : 0,6 µg/ml.

Très soluble dans l'acétone, le dioxanne, le dichlorométhane et le chloroforme; soluble dans le méthanol; modérément soluble dans l'alcool; légèrement soluble dans l'éther; insoluble dans l'eau et dans l'hexane.

Point de fusion :

166-168/C

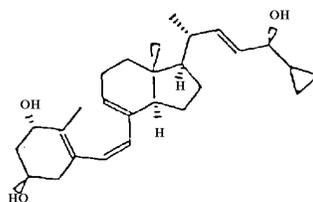
176-180/C

Polymorphisme :

Jusqu'à maintenant, rien ne révèle l'existence de formes polymorphes.

Autres caractéristiques :

Le calcipotriol est un dérivé de la vitamine D. Il est notoirement connu qu'en solution, la vitamine D produit un équilibre réversible dépendant de la température entre la vitamine D et la pré-vitamine D (décrit dans (i.e.) *J Pharm Sci*, n° 57, p. 1326 (1968)). De même, les solutions de calcipotriol établissent un équilibre avec le « pré-calcitriol ». La formule développée du « pré-calcitriol » est illustrée comme suit :



ESSAIS CLINIQUES

Un important essai clinique aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que l'onguent DOVOBET (50 µg/g de calcipotriol – sous forme de monohydrate – plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate), administré deux fois par jour, est plus efficace et d'une plus grande rapidité d'action que l'une ou l'autre de ces substances employées seules (calcipotriol ou dipropionate de bêtaméthasone) pour le traitement du psoriasis vulgaire. Ces constatations ont été confirmées par un deuxième important essai aléatoire à double insu et multicentrique qui a permis de comparer DOVOBET, administré deux fois par jour, au calcipotriol et au dipropionate de bêtaméthasone, chacun sous leur forme actuellement offerte sur le marché. Un troisième important essai aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que DOVOBET, administré une fois par jour, est plus efficace qu'un excipient seul et que le calcipotriol, administré deux fois par jour (le dipropionate de bêtaméthasone seul n'a pas été évalué). Il a également été révélé que, selon la plupart des évaluations de l'efficacité, les effets de DOVOBET administré une fois par jour étaient similaires à ceux de DOVOBET administré deux fois par jour. Lors de ces trois essais, DOVOBET a été efficace pour réduire la notation selon l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) et l'épaisseur des lésions cibles. En outre, à la fin des 4 semaines de traitement, une amélioration substantielle ou une disparition du psoriasis ont été observées chez une importante proportion de patients utilisant DOVOBET. L'amélioration clinique s'est produite rapidement et une amélioration importante était évidente après 1 semaine de traitement. DOVOBET a été bien toléré et son effet indésirable le plus courant consistait en un léger prurit. Lors d'un autre essai, des patients ont été traités par DOVOBET, une fois par jour, pendant 8 semaines. Lors de cet essai, les résultats optimaux ont été observés après 4 à 5 semaines de traitement. L'objectif thérapeutique visé par l'emploi de DOVOBET consiste à offrir une substance topique efficace et à action rapide pour le traitement initial du psoriasis ou le traitement des poussées de psoriasis, ou les deux.

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et à contrôle parallèle portant sur l'innocuité de l'onguent DOVOBET, ce produit a été administré sous supervision médicale, par intermittence – au besoin – à des patients atteints de psoriasis de gravité au moins modérée (n=207). On a suivi les patients pendant un maximum de 52 semaines. La quantité médiane de médicament à l'étude utilisée était de 15,4 g/semaine. Les effets de l'onguent DOVOBET sur le

métabolisme calcique n'ont pas été examinés et ses effets sur l'inhibition surrénalienne n'ont pas été convenablement étudiés. Les réactions indésirables suivantes au médicament ont été signalées chez au moins 1 % des patients : prurit (5,8 %), psoriasis (5,3 %), atrophie cutanée (en fonction de l'évaluation visuelle d'un dermatologue) (1,9 %), folliculite (1,9 %), sensation de brûlure (1,4 %), dépigmentation cutanée (1,4 %) et érythème (1,0 %). Un cas de poussée grave du psoriasis a été signalé.

Études spéciales

Les effets sur le fonctionnement des surrénales et sur le métabolisme calcique ont fait l'objet d'une étude au su portant sur 35 patients atteints de psoriasis étendu à la fois sur le cuir chevelu (au moins 30 % de la surface du cuir chevelu) et sur le corps (de 15 à 30 % de la surface corporelle). Les patients utilisaient en moyenne 23,7 g/semaine de gel DOVOBET sur le cuir chevelu et 40,2 g/semaine d'onguent DOVOBET sur le corps. La réponse surrénalienne à l'ACTH a été estimée par la mesure du taux de cortisol sérique, 30 et 60 minutes après la provocation par l'ACTH. On a observé une diminution à la limite de l'acceptable de la réponse du cortisol, 30 minutes après la provocation par l'ACTH, chez cinq des 32 patients (soit 15,6 %) pouvant être évalués après quatre semaines de traitement et chez deux des 11 patients (soit 18,2 %) ayant poursuivi le traitement jusqu'à huit semaines. Dans tous les cas, 60 minutes après la provocation par l'ACTH, le taux sérique de cortisol était normal. On n'a observé aucun signe de variation du métabolisme calcique chez ces patients.

Les effets sur le fonctionnement des surrénales et sur le métabolisme calcique ont également fait l'objet d'une étude au su portant sur 43 adultes atteints de psoriasis étendu touchant de 15 à 30 % de la surface corporelle, y compris le cuir chevelu. Le traitement consistait en une application quotidienne du gel DOVOBET sur le corps et le cuir chevelu, jusqu'à concurrence de huit semaines. La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée par la mesure du taux de cortisol sérique, 30 et 60 minutes après la provocation par l'ACTH. L'étendue moyenne du psoriasis au début de l'étude était de 20,6 % de la surface corporelle. La quantité moyenne du médicament à l'étude utilisée durant toute la période du traitement était de 52,3 g/semaine (plage de 7,6 g/semaine à 92,9 g/semaine).

À la semaine 4, trois (7,0 %) sujets présentaient un taux de cortisol sérique $\leq 18 \mu\text{g/dl}$,

30 minutes après la provocation par l'ACTH. Aucun des 36 sujets qui ont continué le traitement jusqu'à la semaine 8 et pour qui l'on disposait de résultats ne présentait un taux de cortisol sérique $\leq 18 \mu\text{g/dl}$, 30 minutes après la provocation par l'ACTH. L'inhibition surrénalienne a été considérée comme étant à la limite de l'acceptable chez deux de ces sujets, car le résultat après 30 minutes se situait légèrement en deçà de la valeur-seuil définie et le résultat après 60 minutes traduisait une réponse convenable. Un sujet manifestait des signes évidents d'inhibition surrénalienne, son taux de cortisol étant inférieur à la valeur-seuil, à la fois après 30 et 60 minutes. On n'a observé aucune variation cliniquement pertinente des taux moyens de calcium sérique ou urinaire. On a observé une hypercalciurie chez deux patients (un à la semaine 4 et un à la semaine 8).

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9903 DE</p>	<p><u>Type :</u> Aléatoire, à double insu, comparaison des avant-bras droit et gauche.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Deux applications locales quotidiennes, pendant 4 semaines (28 jours).</p> <p><u>Groupes traités :</u> Phase I. Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate) contre onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (0,5 mg/g). n=30. Phase II. Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate) contre onguent placebo. n=15.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Une ultrasonographie a été effectuée au jour 1. Une ultrasonographie et des évaluations cliniques de l'atrophie, des télangiectasies et de l'érythème ont été effectuées aux jours 8, 15, 22 et 29. Au jour 29, des biopsies cutanées ont été effectuées sur 10 sujets afin de déterminer la morphométrie de l'épaisseur épidermique et dermique, ainsi que des couches cellulaires épidermiques. L'ultrasonographie et les évaluations cliniques ont été répétées 2 semaines après le traitement (jour 43) chez les sujets qui n'avaient pas subi de biopsie.</p> <p><u>Résultats :</u> Aucun signe clinique d'atrophie, de télangiectasie ou d'irritation (érythème) n'a été observé. L'ultrasonographie a permis de révéler qu'après 4 semaines de traitement, Dovobet (12,3 %) produisait un amincissement cutané plus important que le placebo, mais similaire à celui du dipropionate de bêtaméthasone (13,2%). Aucune différence histologique concernant l'épaisseur épidermique ou dermique n'a été remarquée entre Dovobet et le dipropionate de bêtaméthasone.</p>

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9902 FR</p>	<p><u>Type :</u> Essai unicentrique, aléatoire, à double insu de la bioéquivalence selon les critères de la FDA concernant le dosage de vasoconstricteurs.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Phase pilote : Une seule application de 10 µl, sur la face antérieure de l'avant-bras, d'une durée de 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 4 h et 6 h et suivie pendant une période allant jusqu'à 24 heures.</p> <p>Phase essentielle : Une seule application de 10 µl de Dovobet et d'onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (Diprosone®) à une durée de dose correspondant à une dose efficace 50 % (1 h 4) sur deux points par avant-bras. Le dipropionate de bêtaméthasone a également été appliqué sur deux points par avant-bras à des durées de dose correspondant à 0,5 fois la dose efficace 50 % (32 min) et 2 fois la dose efficace 50 % (2 h 8).</p> <p><u>Traitement :</u> Phase pilote : Diprosone® (0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate). (n=12) Phase essentielle : Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate) contre Diprosone® (0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate). (n=90)</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Perte de coloration (vasoconstricteur) évaluée par la valeur chromatométrique A et la notation visuelle.</p> <p><u>Résultats :</u> Phase pilote : L'onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (Diprosone®) a produit une vasoconstriction dépendante de la durée de la dose présentant une dose efficace 50 % (la moitié de la réponse maximale) de 1 h04, une dose efficace 25 % (0,5 fois la dose efficace 50 %) de 32 min et une dose efficace (2 fois la dose efficace 50 %) de 2 h08. Soixante-sept pour cent des sujets inclus étaient des « détecteurs » (l'aire sous la courbe à la dose efficace 25 % était au moins 1,25 fois l'aire sous la courbe à la dose efficace).</p> <p>Phase essentielle : Le dipropionate de bêtaméthasone contenu dans l'onguent Dovobet est bioéquivalent au produit de référence, l'onguent Diprosone®, car l'intervalle de confiance de 90 % pour le rapport de réponse (test sur référence) de la perte de coloration est de [0,81 : 1,04] et compris dans l'intervalle [0,80 : 1,25] tel qu'il est défini dans les critères de la FDA.</p>

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9801 NL</p>	<p><u>Type :</u> Essai unicentrique, ouvert, aléatoire, multiple (2 points d'application sur la cuisse) de l'absorption locale.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Une seule application de 12 heures.</p> <p><u>Traitement :</u> Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate) contenant du calcipotriol marqué ³H. (n=4)</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Paramètres pharmacodynamiques : Récupération de la ³H-radioactivité sur des gazes hydrophiles, des gants, des tampons et des vêtements; excrétion de la ³H-radioactivité dans l'urine et les selles; taux sériques de la ³H-radioactivité. Paramètres de sécurité : Effets indésirables, résultats de tolérabilité locale, signes vitaux, paramètres E.C.G. et paramètres de laboratoire clinique.</p> <p><u>Résultats :</u> Les données concernant l'excrétion et la récupération suggèrent que l'absorption du calcipotriol dans la grande circulation est minimale. L'onguent a été bien toléré.</p>

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9901 NL</p>	<p><u>Type :</u> Essai unicentrique, ouvert, aléatoire, multiple (2 points d'application sur la cuisse) de l'absorption locale.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Une seule application de 12 h et une seule application de 12 h après 4 semaines à deux applications locales quotidiennes d'onguent non identifié.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Groupe I : Une seule application de 12 h de 2,5 g d'onguent Dovonex (50 µg/g de calcipotriol) contenant du calcipotriol marqué ³H. Deux applications par jour de Dovonex non marqué, pendant 4 semaines (28 jours). Le 36^e jour, une autre application de 12 h de Dovonex contenant du calcipotriol marqué ³H. (n=6)</p> <p>Groupe II : Une seule application de 12 h de 2,5 g d'onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate) contenant du calcipotriol marqué ³H. Deux applications par jour de Dovobet non marqué, pendant 4 semaines (28 jours). Le 36^e jour, une autre application de 12 h de Dovobet contenant du calcipotriol marqué ³H. (n=6)</p> <p>Groupe III : Une seule application de 12 h de 2,5 g d'excipient de l'onguent Dovobet contenant du calcipotriol marqué ³H.</p> <p>Groupe IV : Une seule application de 12 h de 2,5 g d'onguent Dovobet contenant de du dipropionate de bêtaméthasone marquée ³H.</p> <p>Groupe V : Une seule application de 12 h de 2,5 g d'excipient de l'onguent Dovobet contenant de la bêtaméthasone marquée ³H.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Paramètres pharmacodynamiques : Récupération de la ³H-radioactivité sur des gazes hydrophiles, des gants, des tampons et des vêtements; excrétion de la ³H-radioactivité dans l'urine et les selles; taux sériques de la ³H-radioactivité. Paramètres de sécurité : Effets indésirables, résultats de tolérabilité locale, signes vitaux, paramètres E.C.G. et paramètres de laboratoire clinique.</p> <p><u>Résultats :</u> L'absorption du calcipotriol après une seule application de Dovobet est similaire à l'absorption après l'application de l'autre préparation marquée de calcipotriol (c.-à-d. Dovonex, 50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate). Par conséquent, le profil d'innocuité de Dovonex peut s'appliquer à Dovobet. Le dipropionate de bêtaméthasone contenu dans Dovobet n'influence pas le taux d'absorption du calcipotriol et le calcipotriol n'influence pas non plus l'absorption du dipropionate de bêtaméthasone. L'absorption du calcipotriol après 4 semaines de traitement par Dovobet est similaire à celle après une seule application.</p>

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9802 INT</p>	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Deux applications locales quotidiennes, pendant 4 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Onguent contenant deux substances actives (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate : Dovobet), (n=301); contre Onguent contenant du calcipotriol (50µg/g), (n=308); contre Onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (0,5 mg/g), (n=313) contre Excipient d'onguent, (n=108).</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Modification de la notation selon l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), modification de l'épaisseur des lésions cibles, évaluation générale par les chercheurs de la réponse au traitement (disparition ou amélioration remarquable des lésions) à la fin du traitement, évaluation par le patient de la réponse générale au traitement, effets indésirables et biochimie sérique.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet était efficace et a fourni une plus grande rapidité d'action que les deux composants utilisés seuls (calcipotriol ou dipropionate de bêtaméthasone). À la fin des 4 semaines de traitement, la notation PASI était réduite de 73 % avec Dovobet, de 49 % avec le calcipotriol, de 63 % avec le dipropionate de bêtaméthasone et de 29 % avec l'excipient (p<0,001). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 48 % avec Dovobet, de 28 % avec le calcipotriol, de 41 % avec la bêtaméthasone et de 22 % avec l'excipient (p<0,001). La meilleure réduction de l'épaisseur d'une lésion cible a été observée chez le groupe recevant Dovobet. L'épaisseur des lésions était réduite de 79 % avec Dovobet, comparativement à 54 % avec le calcipotriol, 67 % avec le dipropionate de bêtaméthasone et 27 % avec l'excipient (p<0,001). Selon l'évaluation générale des chercheurs, la meilleure réponse au traitement a également été observée chez le groupe traité par Dovobet. Grâce au traitement associatif Dovobet, 76 % de patients ont vu leurs lésions s'améliorer grandement ou disparaître, contre 33 % de ceux traités par calcipotriol, 56 % de ceux traités par le dipropionate de bêtaméthasone et 8 % de ceux recevant l'excipient (p<0,001). Les effets indésirables associés à Dovobet étaient similaires à ceux du dipropionate de bêtaméthasone. Un léger prurit était l'effet indésirable le plus courant.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9904 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Phase 1 : Deux applications locales quotidiennes, pendant 4 semaines de traitement actif (à double insu). Phase 2 : Traitement d'entretien par Dovonex® (au su), deux fois par jour, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Phase 1 : Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg de bêtaméthasone sous forme de dipropionate, n=369) contre onguent Dovonex® (50 µg/g de calcipotriol, Leo Pharmaceutical Products, n=365) contre onguent Diprosone* (0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate, Schering-Plough Ltd., n=363). Phase 2 : Les patients de tous ces groupes (n=344, 332, et 344, respectivement) ont changé de traitement au profit de l'onguent Dovonex®.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Phase 1 : Modification de la notation PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), modification de l'épaisseur de la plaque sur une lésion cible, évaluation de la réponse générale au traitement par les chercheurs (disparition ou amélioration marquée du psoriasis) à la fin du traitement, évaluation de la réponse générale au traitement par les patients, modification de la rougeur et de la desquamation sur une lésion cible, effets indésirables et caractères biochimiques sériques. Phase 2 : évaluation générale du changement au profit du traitement d'entretien par Dovonex®.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet a été efficace et sa rapidité d'action a été plus grande que celle de ses composants seuls (contenus dans Dovonex® et Diprosone*) des préparations actuellement offertes sur le marché. À la fin du traitement de 4 semaines, la notation PASI était réduite de 74 % par Dovobet, de 55 % par Dovonex® et de 61 % par Diprosone* (p<0,001). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 47 % par Dovobet, de 31 % par Dovonex® et de 40 % par Diprosone* (p<0,001). La meilleure réduction de l'épaisseur d'une lésion cible a été observée chez les patients traités par Dovobet. L'épaisseur de la plaque était réduite de 79 % par Dovobet, comparativement à 63 % par Dovonex® et à 62 % par Diprosone* (p<0,001). Selon l'évaluation des chercheurs, la meilleure réponse au traitement a aussi été observée chez le groupe recevant Dovobet. La disparition ou une amélioration du psoriasis ont été observées chez 68 % des patients recevant le traitement associatif Dovobet, comparativement à 39 % de ceux recevant Dovonex® et à 47 % de ceux recevant Diprosone* (p<0,001). Les effets indésirables associés à Dovobet étaient prévisibles selon ses composants, un léger prurit étant l'effet indésirable le plus courant. Les patients sont passés au traitement d'entretien par Dovonex® sans problème.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9905 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Traitement actif local, une ou deux fois par jour, pendant 4 semaines. Afin de garder les substances inconnues, le groupe traité une fois par jour a reçu de l'excipient le matin et la substance étudiée le soir.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Onguent associatif Dovobet (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg de bêtaméthasone sous forme de dipropionate), une fois par jour (n.=150), contre onguent Dovobet, deux fois par jour (n.=234), contre onguent Dovonex® (50 µg/g de calcipotriol), deux fois par jour (n.=227), contre un excipient d'onguent, deux fois par jour (n.=207).</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Modification de la notation PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), modification de l'épaisseur de la plaque d'une lésion cible, évaluation de la réponse générale au traitement par les chercheurs (disparition ou amélioration marquée du psoriasis) à la fin du traitement, évaluation de la réponse générale au traitement par les patients, évaluation de l'acceptabilité du traitement par les patients, modification de la rougeur et de la desquamation d'une lésion cible, effets indésirables et caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet à une fois par jour a été plus efficace que l'excipient seul et que le traitement par Dovonex® à deux fois par jour. Selon certaines mesures de l'efficacité, Dovobet administré une fois par jour avait une efficacité similaire à celle de Dovobet administré deux fois par jour. À la fin des 4 semaines, la notation PASI était réduite de 69 % par Dovobet une fois par jour, de 59 % par Dovonex® deux fois par jour et de 27 % par l'excipient deux fois par jour (p<0,001). La réduction de la notation PASI après 4 semaines de traitement par Dovobet deux fois par jour (74 %) était similaire à celle du traitement par Dovobet une fois par jour (p=0,052). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 46 % par Dovobet une fois par jour, de 34 % par Dovonex® deux fois par jour et de 20 % par l'excipient deux fois par jour (p<0,001). La rapidité de la réponse au traitement par Dovobet deux fois par jour était similaire à celle après le traitement par Dovobet une fois par jour et la réduction de la notation PASI était de 48 % après une semaine. La meilleure réduction de l'épaisseur d'une lésion cible a été observée chez les patients traités par Dovobet et des réductions semblables ont été observées après le traitement à une fois par jour (74 %) et celui à deux fois par jour (78 %). Selon l'évaluation des chercheurs, la meilleure réponse au traitement a aussi été observée chez les groupes recevant Dovobet, le traitement à deux fois par jour étant favorisé à celui à une fois par jour. Les effets indésirables associés à Dovobet étaient prévisibles selon ses composants, un léger prurit étant l'effet indésirable le plus courant.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 0003 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Traitement actif local, une fois par jour, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Onguent associatif Dovobet (50 µg/g de calcipotriol sous forme de monohydrate plus 0,5 mg de bêtaméthasone sous forme de dipropionate), une fois par jour (n.=490), contre onguent au calcipotriol (50 µg/g de calcipotriol), une fois par jour (n.=480), contre onguent au dipropionate de bêtaméthasone (0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate), une fois par jour (n.=476), contre un excipient d'onguent, une fois par jour (n.=157).</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Modification de la notation PASI après 4 semaines de traitement, maîtrise de la maladie après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), succès du traitement et effets indésirables.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet une fois par jour était plus efficace qu'une application quotidienne de ses composants individuels ou d'un excipient. À la fin des 4 semaines, la notation PASI était réduite de 71 % par Dovobet, de 46 % par le calcipotriol, de 57 % par le dipropionate de bêtaméthasone et de 23 % par l'excipient (p<0,001). Le pourcentage des patients dont la maladie était maîtrisée à la fin du traitement était de 56 % avec Dovobet, de 22 % avec le calcipotriol, de 37 % avec le dipropionate de bêtaméthasone et de 10 % avec l'excipient (p<0,001). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 39 % par Dovobet, de 23 % par le calcipotriol, de 33 % par le dipropionate de bêtaméthasone et de 18 % par l'excipient (p<0,001). La proportion de patients dont le traitement a été couronné de succès était de 65 % avec Dovobet, de 29 % avec le calcipotriol, de 46 % avec le dipropionate de bêtaméthasone et de 10 % avec l'excipient (p<0,001). Les effets indésirables associés à Dovobet ont été prévisibles selon ses composants, un léger prurit étant l'effet indésirable le plus courant.</p>

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

Pharmacodynamie du calcipotriol chez les animaux : Les études pharmacodynamiques du calcipotriol avaient pour objectif de démontrer le pouvoir de la substance dans la régulation de la différenciation et la prolifération cellulaires pour les cellules possédant le récepteur de la forme active de la vitamine D₃, le 1,25(OH)₂D₃. Ces essais concernent l'usage clinique de cette substance chez les patients psoriasiques, en raison de l'hyperprolifération épidermique et de la différenciation incomplète des kératinocytes qui caractérisent cette affection.

L'action des autres agents thérapeutiques courants se base sur leurs effets cytostatiques et cytotoxiques imprécis sur les cellules prolifératives ou sur l'inhibition des réactions inflammatoires et immunologiques sous-jacentes. Par contre, il a été révélé que le calcipotriol provoque la différenciation des cellules humaines faiblement différenciées provenant de lymphomes histiocytaires, des cellules cutanées de souris nouveau-nées et des kératinocytes humains. En outre, la prolifération a été inhibée sans effet cytotoxique apparent. L'objectif thérapeutique de l'utilisation du calcipotriol est donc la normalisation de la croissance épidermique.

Il a été découvert que le calcipotriol inhibait aussi la prolifération cellulaire provoquée par l'interleukine 1, mais pas par d'autres médiateurs cellulaires apparentés. L'interleukine 1 est produite par les kératinocytes de l'épiderme et par les macrophages activés du derme. Elle jouerait un rôle pathogénétique dans l'apparition du psoriasis en activant les kératinocytes et les cellules immunitaires. Par conséquent, l'inhibition par le calcipotriol des effets induits par l'interleukine 1 sur les peaux psoriasiques peut s'avérer être une manière de réguler les interactions épidermiques et dermiques des régions cutanées atteintes.

Les études de la pharmacodynamie effectuées *in vitro* ont permis de déceler que l'action du calcipotriol est très similaire, qualitativement et quantitativement, à celle du 1,25(OH)₂D₃. Ce n'est pas surprenant, en raison de l'analogie structurelle de ces deux substances et de la capacité du calcipotriol à se fixer au récepteur cellulaire du 1,25(OH)₂D₃ avec la même affinité que le

1,25(OH)₂D₃ lui-même. Cependant, les effets *in vivo* du calcipotriol étaient remarquablement différents de ceux du 1,25(OH)₂D₃. Le 1,25(OH)₂D₃, forme active de la vitamine D₃, avait des effets puissants sur le métabolisme calcique et une surdose produisait une hypercalcémie et une hypercalciurie.

Des essais effectués sur des rats ont révélé que les effets du calcipotriol sur le métabolisme calcique étaient au moins de 100 à 200 fois inférieurs à ceux du 1,25(OH)₂D₃. Ce faible pouvoir sur le métabolisme calcique pourrait être une propriété intrinsèque de la molécule de calcipotriol. Toutefois, les études de la pharmacodynamie du calcipotriol ont permis d'avancer l'hypothèse que ce faible pouvoir sur le métabolisme calcique était associé à une dégradation métabolique rapide de la substance active.

Études de la pharmacocinétique du calcipotriol chez les animaux : Les études de la pharmacocinétique sont brièvement résumées ci-dessous et les détails sont décrits par espèce dans les tableaux suivant cette section. La pharmacocinétique du ³H-calcipotriol a été étudiée sur des rats et des pourceaux miniatures.

In vivo : L'absorption orale de calcipotriol était, approximativement, de 60 % chez les rats et de 40 % chez les pourceaux miniatures. La demi-vie du calcipotriol était de 12 minutes chez les rats et de 60 minutes chez les pourceaux miniatures. Le métabolite principal du calcipotriol, MC1080, était présent dans le premier échantillon plasmatique, prélevé après 5 minutes; sa demi-vie était de 54 minutes chez les rats et de 1,8 heure chez les pourceaux miniatures. Une radioactivité liée au médicament a été excrétée dans l'urine et les selles; la clairance a été considérée comme étant presque exclusivement métabolique, car moins de 5 % de la radioactivité administrée était excrétée au moment où toute trace de calcipotriol avait disparu du plasma. La détermination de la distribution tissulaire du calcipotriol a été compliquée par l'apparition du ³H-H₂O provenant de la dégradation métabolique du ³H-calcipotriol. Cependant, des études autoradiographiques effectuées sur des rats ont révélé que les concentrations du calcipotriol étaient à leur plus haut niveau dans le foie, les reins et les intestins. Aucune radioactivité liée au médicament n'a été décelée 24 heures après l'administration du ³H-calcipotriol.

In vitro : Deux métabolites majeurs du calcipotriol ont été observés lors d'incubations du calcipotriol avec des surnageants d'homogénats de foie de rat. Les deux métabolites, MC1046 et MC1080, ont été isolés, identifiés et synthétisés. Ils étaient également présents dans les surnageants d'homogénats de foie de pourceaux miniatures, de lapins et d'humains, ainsi que dans des prélèvements de plasma de rats et de pourceaux miniatures. Bien que la nécessité d'administrer de très fortes doses de calcipotriol empêche l'étude du métabolisme de cette substance chez les humains, les résultats actuels suggèrent fortement que le métabolisme du calcipotriol est qualitativement similaire chez les rats, les pourceaux miniatures et les humains. De plus, les deux métabolites avaient perdu la majorité de l'activité biologique associée au calcipotriol, constituant ainsi une voie de désactivation pour le médicament.

ÉTUDES *IN VIVO* DE LA PHARMACOCINÉTIQUE DU CALCIPOTRIOL

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	PRINCIPAUX RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION
(1) Administration aiguë de ³ H-MC903 par voies i.v. et orale à des rats.	Des rates ont reçu du ³ H-MC903 à 0,10 mg/kg i.v. ou 0,20 mg/kg oral. Expérience 1 : les rates ont été sacrifiées à différents moments afin de mesurer la radioactivité plasmatique et tissulaire. Expérience 2 : Avec les mêmes doses, la radioactivité a été mesurée dans l'urine et les selles durant les quelques premières heures et pendant plusieurs jours. 6 rates par dose par voie d'adm.	<p>Rapide <i>métabolisme</i> du MC903, avec demi-vie de 12 min après adm. i.v. Métabolite principal : MC1080 dans le premier échantillon plasmatique, après 5 min; demi-vie du MC1080 : 54 min. Concentrations beaucoup moindres après adm. orale. Après les 2 voies d'adm., déclin lent lors de la phase tardive en raison d'une dégradation métabolique subséquente menant à la formation de ³H-H₂O. MC903 également métabolisé en MC1046, puis en d'autres composés plus polaires [poss. en glucuronides et en sulfates, ainsi qu'un métabolisme hypothétique en acide calcitronique, décrit dans l'étude 5 (ci-dessous)]. <i>Excrétion rénale</i> 16 % (orale) et 26 % (i.v.) de la dose administrée, concentrations de pointe le jour 1, entre 6 et 24 h (les 2 voies d'adm.); a décliné lentement, conformément à la substance volatile ³H-H₂O.</p> <p><i>Excrétion fécale</i> 43 % (orale) et 40 % (i.v.), également plus importante le premier jour pour les 2 voies. Radioactivité totale excrétée : 59 % (orale) et 67 % (i.v.); <100 %, poss. en raison de l'exhalation des substances volatiles. <i>Absorption calculée</i> du MC903 : selon le rapport de l'excrétion urinaire après adm. orale et i.v., environ 60 %.</p> <p><i>Concentrations tissulaires</i> : Les plus importantes dans le foie, les reins et les intestins; substance également présente dans le gras, les muscles et la rate. Les premières mesures, c.-à-d. avant la formation de la radioactivité volatile, étaient les plus exactes.</p>
(2) Application locale aiguë de ³ H-MC903 à des rats et des lapins.	Une application locale de ³ H-MC903, 21-25 µg/kg chez 6 rats, 9-10 µg/kg chez 2 lapins. Urine et selles prélevées toutes les 24 h, pendant 144 h. Surplus d'onguent retiré après 4 h en prévention du léchage. Prélèvements d'échantillons de sérum, de foie, de peau traitée, d'urine et de selles.	Le surplus d'onguent retiré après 4 h comptait pour environ 60 % de la radioactivité. Après 4 h et 144 h, moins de 2 % (au total) récupérés des cages. Petite quantité de radioactivité conservée <i>dans la peau</i> après 144 h (0,5-3,1 %); ces concentrations sont environ 30 (rats) et 200 (lapins) fois plus élevées que celles mesurées après l'administration i.v. <i>Concentrations sériques</i> du ³ H-MC903 étaient de 0,2-0,6 ng-eqv/ml. Par comparaison, elles étaient de 17 ng-eqv/ml après administration i.v. de 0,1 mg/kg (se reporter à l'étude précédente chez les rats). <i>L'absorption percutanée</i> selon la récupération totale dans l'urine et les selles était de 17 % chez les rats mâles, de 27 % chez les rates et de 10 % chez les lapines. <i>Les concentrations hépatiques</i> de ³ H-MC903 se situaient entre 0,4 et 1,1 ng-eqv/g.
(3) Administration aiguë orale et i.v. de ³ H-MC903 à des rats, autoradiographie de tout le corps.	Adm. orale chez 5 rats et i.v. chez 6 rats, 2 témoins. Sacrifiés à différents moments après l'adm.. Distribution du composé non volatil marqué par une substance radioactive évaluée par examen de films radiographiques après ≈ 7 mois d'exposition aux sections tissulaires.	<i>i.v.</i> : Faible radioactivité distribuée uniformément dans la plupart des tissus, dont le tissu cérébral. Concentrations plus élevées dans les organes excréteurs, les canaux biliaires et, dans une moindre mesure, les reins. <i>Orale</i> : Semblable à l'adm. i.v., à l'exception d'une plus grande radioactivité dans la cavité buccale, l'œsophage et l'estomac. On remarque que le MC903 traverse la barrière hémato-encéphalique après l'adm. orale ou i.v., que l'excrétion biliaire est évidente après 15 min dans le cas des 2 voies d'adm. et qu'aucune sécrétion dans l'estomac par la membrane muqueuse gastrique n'a été observée. 24 h après l'adm., les concentrations de substances non volatiles semblables au MC903 étaient très faibles et il n'y avait aucun signe d'accumulation.

ÉTUDES *IN VIVO* DE LA PHARMACOCINÉTIQUE DU CALCIPOTRIOL (*suite*)

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	PRINCIPAUX RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION
(4) Administration aiguë orale et i.v. de ³ H-MC903 à des pourceaux miniatures.	2 pourceaux/dose (1 mâle, 1 femelle), doses de 0,1 mg/kg i.v., 0,2 mg/kg orale et placebo. Prélèvements sanguins à des moments précis et échantillons d'urine et de selles pendant 10 jours. 6 semaines plus tard, les femelles ont reçu une posologie différente, examen des urines, des selles et de certains tissus (pas du sang) pour détecter la présence de MC903.	<i>Absorption</i> de la dose orale rapide mais incomplète (≈ 40 %). Aucune phase de distribution probante après l'adm. i.v. Courte <i>demi-vie d'élimination</i> d'une heure pour la substance mère. <i>Métabolite</i> MC1080 apparent après 5 min, avec demi-vie de 1,8 h. Aucune phase tardive d'élimination détectée, ce qui indique que l'accumulation de MC903 avec doses répétées est peu probable. Rebonds observés chez 1 pourceau, après 4 h, indiquant probablement une recirculation entéro-hépatique pour la substance mère et le métabolite. Après 12 h, le niveau de radioactivité a décliné et avait une demi-vie de ≈ 2,6 jours, possiblement en raison du ³ H ₂ O. MC903 et le métabolite MC1080 éliminés du plasma dans un délai de 24 h, seulement 4 % par les reins; par conséquent, <i>élimination</i> majoritairement métabolique. <i>Excrétion</i> : Récupération cumulative totale de 16 % dans l'urine et de 44 % dans les selles. Radioactivité <i>tissulaire</i> (principalement dans le foie et les reins) après 10 jours, surtout du ³ H ₂ O [voies métaboliques supposées décrites dans l'étude 5 ci-dessous].
(5) Rats et pourceaux miniatures traités comme lors des études 1 et 4 ci-dessus. Nouvelle étude du métabolisme.	Obtention d'échantillons synthétiques de MC1080, MC1046, MC1024 et MC1235. Plasma prélevé chez des rats et des pourceaux miniatures après une adm. telle que décrite ci-dessus en (1) et (4). Prélèvements analysés par H.P.L.C.	Le MC903 a rapidement disparu du plasma chez les 2 espèces, avec des demi-vies de ≈ 12 min (rat) et 60 min (pourceau). Des <i>métabolites</i> du MC903, surtout MC1080, ont été observés dans le premier échantillon, prélevé 5 min après l'adm. i.v. MC903, MC1080 et MC1046 représentaient la majorité de la radioactivité des prélèvements durant la première heure après l'adm. aux deux espèces. La distribution entre la substance mère et le métabolite était semblable à celle des essais <i>in vitro</i> ; chez le rat, le MC1046 était plus évident après l'adm. orale que l'adm. i.v., possiblement en raison de l'effet de premier passage. Métabolites mineurs plus polaires que MC1046 chez les 2 espèces. La concentration de la radioactivité dans l'éluat augmente rapidement avec le temps; 6 h après l'adm., > 80 % de radioactivité observée dans cette fraction, chez les 2 espèces, pour les 2 voies d'adm., principalement en raison de l'eau radioactive. Le métabolisme du MC903 en MC1080 et en MC1046 implique une oxydation à la 24-position, similaire à l'oxydation de la forme active de la vitamine D ₃ , la 1,25 dihydroxyvitamine D ₃ . Il est probable que le MC903 soit métabolisé en acide calcitronique similaire à la 1,25 dihydroxyvitamine D ₃ .

ÉTUDE *IN VITRO* DE LA PHARMACOCINÉTIQUE DU CALCIPOTRIOL

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	PRINCIPAUX RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION
(1) Identification du métabolite du MC903 dans des homogénats de foie de rat.	Foies prélevés sur des rats de 6 semaines; foies homogénéisés et centrifugés; surnageants recueillis. Échantillons incubés à 37 °C avec MC903. Explication de la structure par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse.	L'explication de la structure par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse a permis de déceler un <i>métabolite</i> identique au MC1080 observé lors des essais <i>in vivo</i> .
(2) Identification de métabolites dans des homogénats de foie de rats, de pourceaux miniatures, de lapins et d'humains.	Surnageants préparés à partir de prélèvements de foies de rats, de pourceaux miniatures, de lapins et d'humains. Incubations avec MC903 marqué ou non.	Le <i>métabolite</i> détecté chez le rat était le MC1080. S'est aussi formé en quantités substantielles avec des surnageants de foies de pourceaux, d'humains et de lapins. Concentrations de pointe supplémentaires chez l'homme et le lapin, en raison du métabolite MC1046, et d'une moindre importance chez le pourceau et le rat. MC1080 et MC1046, ainsi que MC903 (parent) représentaient 71 %-73 % de la radioactivité chez le rat, le pourceau et l'humain; 7-15 % engendrés par des métabolites plus polaires. Malgré des différences quantitatives entre les espèces, l'évolution caractéristique du métabolisme était semblable chez toutes les espèces.

Pharmacologie clinique

Lors d'un essai aléatoire à double insu et à comparaison des avant-bras droit et gauche des sujets, le pouvoir atrophogène de l'onguent DOVOBET (calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone) et la tolérance dermique à ce produit ont été comparés à ceux d'un onguent de 0,5 mg/g de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate) et d'un onguent placebo (essai MCB 9903 DE). L'ultrasonographie a permis de déceler un amincissement de la peau traitée par DOVOBET, comparativement à celle sur laquelle on appliquait le placebo, lorsque l'onguent était appliqué deux fois par jour, pendant 4 semaines. Toutefois, l'amincissement de la peau engendré par DOVOBET (12,3 %) était similaire à celui produit par le dipropionate de bêtaméthasone (13,2 %). Aucun signe clinique d'atrophie, de télangiectasie ou d'irritation (érythème) n'a été observé. Il n'y avait aucune différence histologique de l'épaisseur de l'épiderme ou du derme entre la peau traitée par DOVOBET et celle traitée par le dipropionate de bêtaméthasone.

Le bilan de l'absorption et de l'excrétion du ³H-calcipotriol et du dipropionate de ³H-bêtaméthasone a été évalué après une seule application de DOVOBET radiomarké sur des volontaires sains (MCB 9901 NL). Les sujets ont également été traités par DOVOBET pendant 4 semaines, puis l'absorption et l'excrétion ont encore été évaluées après une seule application de DOVOBET radiomarké. L'absorption du calcipotriol après une seule application de DOVOBET est semblable à l'absorption après une application de l'autre préparation marquée de calcipotriol (c.-à-d. Dovonex, 50 µg/g de calcipotriol). Par conséquent, le profil d'innocuité de Dovonex peut s'appliquer à DOVOBET. Le dipropionate de bêtaméthasone contenu dans DOVOBET n'influence pas le taux d'absorption du calcipotriol et le calcipotriol n'influence pas non plus l'absorption du dipropionate de bêtaméthasone. L'absorption du calcipotriol après 4 semaines de traitement par DOVOBET est similaire à celle après une seule application.

Une étude sur la bioéquivalence du dipropionate de bêtaméthasone contenu dans l'onguent DOVOBET et dans l'onguent Diprosone® (Schering-Plough) a été menée chez des volontaires sains, selon les critères de la FDA concernant le dosage biologique des vasoconstricteurs (essai MCB 9902 FR). Le dipropionate de bêtaméthasone est bioéquivalent dans les deux préparations, car l'intervalle de confiance de 90 % du rapport de réponse (test sur référence) de la perte de coloration est de [0,81 : 1,04] et compris dans l'intervalle de [0,80 : 1,25], tel qu'il est défini

dans les critères de la FDA.

TOXICOLOGIE

Les études sur la toxicologie sont brièvement résumées ci-dessous et les détails sont décrits par espèce dans les tableaux suivant cette section.

Toxicité générale du calcipotriol

Malgré l'usage local prévu du calcipotriol pour le traitement du psoriasis, la plupart des études sur sa toxicologie ont été menées sur son administration orale, afin d'évaluer l'exposition maximale de la substance. Ces études ont démontré que la toxicité associée à l'administration de doses pharmacologiquement excessives de calcipotriol était causée par l'activité calcitropique de la substance. Les doses maximales étaient de 54 µg/kg/jour chez les rats, de 18 µg/kg/jour chez les pourceaux miniatures et de 3,6 µg/kg/jour chez les chiens. Lors des études sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique, les principaux signes de la toxicité étaient une perte de poids corporel, des augmentations du calcium, de la créatinine et de l'urée sériques ou plasmatiques, une toxicité rénale et des calcifications des tissus mous. Ces modifications ont été causées par l'absorption intestinale exagérée du calcium et du phosphore et sont caractéristiques d'une surdose de vitamine D. Le rein était le principal organe cible de la toxicité; des lésions et calcifications tubulaires étaient apparentes chez toutes les espèces étudiées après une hypercalcémie prolongée. Cependant, ces types de modifications ne sont pas considérées comme étant indicatives d'un risque pour les humains, car, chez l'humain, moins de 1 % du calcipotriol est absorbé par la peau et il n'existe aucune indication d'effets calcitropiques chez l'humain avec les doses prescrites.

Toxicité cutanée du calcipotriol

La toxicité cutanée du calcipotriol était limitée à un effet irritant léger à moyen. Les études menées sur l'onguent contenant du calcipotriol ont révélé que la fréquence et la gravité de l'irritation cutanée étaient légèrement inférieures chez le groupe traité par calcipotriol que chez le groupe recevant un onguent placebo. La préparation de l'excipient de l'onguent est analogue à celle employée pour de nombreux stéroïdes offerts pour le traitement du psoriasis. L'amincissement cutané, tel qu'observé dans le cas d'applications de stéroïdes, n'a pas été

constaté dans le cas du l'onguent contenant du calcipotriol.

Tolérance cutanée de DOVOBET (50 µg/g de calcipotriol – sous forme de monohydrate – plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate) : Deux études de la tolérance cutanée ont été menées chez des lapins. Lors de la première étude, aucune irritation cutanée n'a été observée et lors de la deuxième étude, seule une légère irritation attribuée principalement au calcipotriol a été observée. Une réduction graduelle de l'épaisseur cutanée, attribuée au dipropionate de bêtaméthasone, a été constatée après 6 semaines. Toutefois, la couche cornée de la peau des lapins est beaucoup plus mince que celle des humains et les lapins sont très sensibles aux irritants cutanés.

Reproduction et mutagénicité avec le calcipotriol

Des études sur la reproduction ont révélé que le calcipotriol n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, ni sur leur progéniture de première génération filiale. Des études sur la toxicité fœtale et la tératogénécité n'ont révélé aucune indication d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez les rats et les lapins. Les études du développement péri et post-natal ont indiqué que le calcipotriol n'avait aucun effet toxique sur les premières et deuxièmes générations filiales. De plus, aucune indication de pouvoir mutagène ou clastogène n'a été observée pour le calcipotriol.

Cancérogénicité avec le calcipotriol

Une étude sur la cancérogénicité 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 cancérogénicité cutanée ou générale.

Photocancérogénicité :

Calcipotriol : 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 cancérogénicité 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.

Dipropionate de bêtaméthasone : Aucune étude de cancérogénicité ou de photocancérogénicité avec le dipropionate de bêtaméthasone n'a été effectuée.

TOXICITÉ AIGUË DU CALCIPOTRIOL

SUBSTANCE ÉTUDIÉE	ANIMAL	VOIE/POSOLOGIE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Calcipotriol (MC903)	Souris Rat	Orale 0-20 mg/kg i.p. 0-20 mg/kg Orale 0-40 mg/kg i.p. 0-60 mg/kg	DL ₅₀ orale et intrapéritonéale (i.p.) chez la souris et DL ₅₀ orale et i.p. chez le rat ≈ 20 mg/kg. DL ₅₀ i.p. chez le rat ≈ 40 mg/kg. Symptômes cliniques causés par une hypercalcémie : principalement, calcification subséquente des tissus mous. Cause de la mort : Insuffisance rénale. Organes touchés : Reins, cœur, thymus et foie chez le rat (à ≥ 20 mg/kg) et reins chez la souris (à ≥ 5 mg/kg).
MC1046 et MC1080 (principaux métabolites du MC903)	Rat	Orale 0-80 mg/kg i.p. 0-80 mg/kg pour les deux substances	DL ₅₀ orale et i.p. pour MC1046 ≈ 45 mg/kg. DL ₅₀ orale pour MC1080 ≈ 35 mg/kg et ≈ 2X plus pour i.p. Symptômes cliniques causés par une hypercalcémie : principalement, calcification subséquente des tissus mous. Cause de la mort : Insuffisance rénale. Organes touchés : Reins, cœur, tractus gastro-intestinal, poumons et testicules (à ≥ 20 mg/kg).

TOLÉRANCE LOCALE AU CALCIPOTRIOL

ÉTUDE	ANIMAL	POSOLOGIE DU CALCIPOTRIOL	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	5 µg/jour, pendant 3 semaines	Seules des réactions cutanées mineures ont été constatées.
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6/ groupe)	25 µg/jour onguent c. placebo pendant 6 semaines	Le traitement a causé des réactions cutanées évidentes à moyennes du point de vue clinique, tout comme l'onguent placebo. Les réactions ont été considérées comme étant reliées au propylèneglycol contenu dans l'excipient de l'onguent. Aucune modification histopathologique indésirable n'a été observée.
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	100 mg de crème à 50 µg/g c. placebo, pendant 6 semaines	Seule une légère irritation est apparue. L'irritation s'est produite plus rapidement chez le groupe traité par calcipotriol que chez celui recevant le placebo. L'importance des réactions était similaire chez les deux groupes.
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	100 µl de lotion pour le cuir chevelu à 50 µg/ml c. placebo, pendant 6 semaines	Seule une légère irritation a été observée. Un épaissement de l'épiderme a été constaté sur les surfaces traitées par calcipotriol.
Irritation oculaire aiguë	Lapin (n=3)	Une seule dose d'onguent à 5 µg	Seule une tuméfaction de la conjonctive, passagère et complètement réversible, a été observée.
Test de maximalisation du pouvoir allergique	Cochon d'Inde (n=10 pour placebo, 20 pour MC903)	0,5-5 µg/ml	MC903 a été classé comme étant un allergène potentiel faible.

TOXICITÉ CHRONIQUE DU CALCIPOTRIOL

SUBSTANCE ETUDIÉE	ANIMAL	VOIE/POSOLOGIE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/ dose)	Orale 0 (témoin), 6,18 et 54 µg/kg/jour pendant 4 sem.	À l'exception d'une fréquence plus élevée de l'apparition d'une calcification focale à la jonction cortico-médullaire des reins chez les animaux recevant la dose élevée, aucun effet indésirable n'a été observé. La calcification focale peut être attribuée à l'effet pharmacologique du MC903. Aucun animal n'est mort.
Calcipotriol (MC903)	Chien (4/dose)	Orale 0 (témoin), 0,1 et 0,3 et 0,9 µg/kg/jour pendant les 4 premières sem., ≤1,8-3,6µg/kg/ jour pendant les 2 dernières sem. Total : 6 semaines	Aucune modification n'a été constatée aux doses allant jusqu'à 0,9 µg/kg/jour, pendant 4 semaines. Par contre, l'augmentation de la dose jusqu'à 1,8 µg/kg/jour à la 5 ^e semaine, puis à 3,6 µg/kg/jour à la 6 ^e semaine a engendré des modifications morphologiques sur les reins et a accru le fonctionnement rénal, ainsi que le calcium sérique. Ces effets ont tous été attribués à l'activité pharmacologique du MC903. Aucun animal n'est mort.
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Cutanée 0 (témoin), 6, 18 et 54 µg/kg/jour pendant 13 sem.	Le traitement local de 13 semaines a engendré de légères réactions cutanées et quelques modifications mineures aux paramètres chimiques cliniques. La calcification focale minimale observée sur les reins des animaux de tous les groupes traités constituait une modification mineure qui peut être attribuée à l'effet calcitropique du MC903. Ces mêmes modifications se sont produites spontanément chez des rats de laboratoire. Les modifications observées chez le groupe recevant la faible dose étaient de la même fréquence que les modifications spontanées.
Calcipotriol (MC903)	Rat (40/dose)	Orale 0 (témoin), 4, 12 et 36 µg/kg/jour pendant 26 sem.	Il a été établi que les reins constituaient les organes cibles. Les augmentations du calcium sérique reliées à la dose ont été les principales observations chimiques cliniques constatées; elles soulignent l'effet calcitropique MC903. Ces constatations ont ensuite été confirmées à l'autopsie, qui a permis de déceler une augmentation du poids des reins, une coloration plus pâle qu'à la normale des reins, une augmentation de la minéralisation osseuse, ainsi qu'une calcification focale rénale et des tissus mous. Une femelle recevant la faible dose est morte le 77 ^e jour; sa mort n'a pas été considérée comme étant reliée au traitement.
Calcipotriol (MC903)	Porceau miniature (6/dose)	Orale 0 (témoin), 1, 3 et 6 µg/kg/jour pendant les 20 premières sem., puis jusqu'à 9-18 µg/kg/jour pendant les 6 dernières sem. Total : 26 semaines	Aucune modification n'a été observée chez les animaux recevant la faible et la moyenne dose. Le passage à la forte dose a rapidement nuï aux animaux, qui ont souffert de détresse et de léthargie, en plus de perdre du poids. Ces modifications ont été accompagnées d'une légère diminution de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite. Ces facteurs sont quand même demeurés à l'intérieur des limites normales. Le calcium et l'urée sériques ont connu une augmentation, cependant que la phosphatémie était diminuée. L'autopsie a révélé que les reins des animaux ayant reçu la dose élevée étaient plus gros et présentaient une striation prononcée de la partie médullaire sur la surface incisée. Une urolithiase a été constatée chez 1 animal. L'histopathologie a révélé une nécrose tubulaire, ainsi que des calcifications rénales et parotidiennes chez les animaux ayant reçu la forte dose. Aucun animal n'est mort.

MUTAGÉNICITÉ DU CALCIPOTRIOL

SYSTÈME D'ÉPREUVE	ÉPREUVE	POSOLOGIE DU MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Test d'Ames	Salmonella typhimurium	0,01-1 mg/lame	MC903 ne s'est pas avéré mutagène lors de cette épreuve bactériologie <i>in vitro</i> et aux posologies testées.
Analyse des mutations du lymphome de la souris	Cellules lymphomateuses de souris L5178Y (TK+/-)	1-40 µg/ml	MC903 n'a montré aucun indice de pouvoir mutagène lors de cette épreuve <i>in vitro</i> .
Analyse du chromosome en métaphase	Lymphocytes humains	2-1 000 µg/ml	MC903 n'a montré aucun indice d'effet clastogène lors de cette épreuve cytogénétique <i>in vitro</i> .
Test du micronoyau	Moelle osseuse de souris	1 mg/kg par voie orale	MC903 n'a montré aucun pouvoir mutagène dans les conditions de ce test <i>in vivo</i> du micronoyau.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE AVEC LE CALCIPOTRIOL

ÉTUDE	ANIMAL	POSOLOGIE DU MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Fertilité et performance de reproduction	Rat (20 mâles, 40 femelles)	6-54 µg/kg/jour voie orale	Le traitement par MC903 n'a provoqué aucune anomalie majeure parmi la progéniture et n'a pas nui à la performance de reproduction, au développement morphologique, aux appareils auditif et visuel, ni au système comportemental.
Développement fœtal	Rat (32/dose)	6-54 µg/kg/jour voie orale	Quelques déviations mineures se sont produites chez les rates gravides qui avaient reçu du MC903 oral du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation, attribuables aux effets pharmacologiques du MC903 sur le métabolisme calcique. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Tératologie	Lapin (18/dose)	4-36 µg/kg/jour voie orale	La dose de 36 µg/kg/jour de MC903, administrée du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation, a eu un effet toxique chez les mères, caractérisé par des morts, des pertes de poids corporel, une diminution de l'ingestion d'aliments, une augmentation des pertes post-implantation, une diminution du poids fœtal moyen et un accroissement des modifications mineures lors de l'ossification. De légers signes de toxicité maternelle (perte de poids corporel, diminution de l'ingestion d'aliments, mort de la mère ou avortement chez 2 des 18 animaux) ont été constatés avec la dose de 12 µg/kg/jour et le poids fœtal moyen était réduit. Aucun effet indésirable sur la mère ou les fœtus n'a été observé avec la dose de 4 µg/kg/jour.
Péri et post-natal	Rat (32/dose)	6-54 µg/kg/jour voie orale	L'administration du MC903 à des rates gravides du 15 ^e jour de la gestation au 20 ^e jour post-partum n'a pas entraîné d'effets indésirables remarquables sur le développement fœtal tardif, le travail et la mise à bat, l'allaitement, la viabilité néonatale et la croissance des ratons, ni n'a engendré d'anomalies majeures.

TOLÉRANCE LOCALE AU DOVOBET (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate)

ÉTUDE	ANIMAL	POSOLOGIE DU CALCIPOTRIOL	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Tolérabilité cutanée	Lapin (n=6)	Une application quotidienne de 100 mg de Dovobet et de 100 mg d'excipient d'onguent sur des surfaces cutanées différentes, pendant 6 semaines	Aucune irritation cutanée n'a été observée. Les modifications histopathologiques constatées consistaient en une métaplasie squameuse du tissu pilosébacé et une activité comédogène attribuables à l'excipient de l'onguent.
Tolérabilité cutanée	Lapin (n=6)	Une application quotidienne de 100 mg de Dovobet, de calcipotriol sous forme de monohydrate (50 µg/g), de bêtaméthasone sous forme de dipropionate (0,5 mg/g) et d'excipient d'onguent sur des surfaces cutanées différentes, pendant 6 semaines	Une légère irritation cutanée attribuée principalement au calcipotriol a été observée. Les modifications histopathologiques constatées consistaient en une métaplasie squameuse du tissu pilosébacé et une activité comédogène principalement attribuables à l'excipient de l'onguent.

RÉFÉRENCES

1. Arndt KA. « Psoriasis », dans *Manual of Dermatologic Therapeutics*, 4e édition. 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 », dans *Vitamin D Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology*, sous la direction de Norman AW, Schaefer K, Gringoleit HG, Herrath DV, Berlin, Allemagne, 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-181162 (calcipotriol). « Dermal carcinogenicity study in mice (étude no CTOX0101) », données des dossiers de LEO Pharma Inc., Thornhill, ON. L3T 7W8.
6. BMS-181161 (calcipotriol) solution. « 12-month photocarcinogenesis study with ultraviolet radiation in hairless mice (étude no CTOX0102) », données des dossiers de 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 », dans *Swine in Biomedical Research*, sous la direction de Tumbleson ME, New York (NY), Plenum Press, 1986.
11. 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
12. Haussler MR, Cordy PE. « Metabolites and Analogues of Vitamin D », *JAMA* 1982;247(6):841-4.
13. Hayashi S, Sakaguchi T, Ozawa H. « Pharmacokinetic Investigation of 17 β -Desoxymethasone (A41304) in Rats », *Chem Pharm Bulletin* 1974;22:2771-7.
14. Holliday MA, Egan TJ. « Renal Function in Man, Dog and Rat », *Nature*

1962;193:748-50.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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;65:1399-407.
21. Kragballe K. « Treatment of Psoriasis by the Topical Application of the Novel Cholecalciferol Analogue Calcipotriol (MC 903) », *Arch Dermatol*, 1989;125:1647-52.
22. 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.
23. Kragballe K, Wildfan IL. « Calcipotriol (MC-903): A Novel Vitamin D3 Analogue Stimulates Differentiation and Inhibits Proliferation of Cultured Human Keratinocytes », *Arch Dermatol Res* 1990;282:164-7.
24. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, et coll. « Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy », *Br J Dermatol* 1998;139:649-54.
25. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, De la Brassinne M, Cambazard F, et coll. « A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris », *Br J Dermatol* 2006;154(6):1155-60.
26. Kumar R. « Metabolism of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 », *Physiol Rev* 1984;64:478-504.

27. Lynfield YL, Schechter S. « Choosing and Using a Vehicle », *J Amer Acad Derm* 1984;10:56-9.
28. 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 », *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;36:323-9.
29. Morrissey R. « Urinary System », dans *Monograph on Pathology of Laboratory Animals*, sous la direction de Bennington JL, Beckwith JB, Berlin, Allemagne, Springer Verlag, 1986, p. 361-4.
30. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et coll. « An Open Study of Vitamin D3 Treatment in Psoriasis Vulgaris », *Br J Dermatol* 1986;115:421-9.
31. Nguyen HT, Woodard JC. « Intranephronic Calculosis in Rats », *Am J Pathol* 1980;100:39-56.
32. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchick B, Toole J, et coll. « Topical calcipotriol in childhood psoriasis », *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-308.
33. 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.
34. Shelley WB, Shelley ED. « Psoriasis », dans *Advanced Dermatologic Therapy*, Philadelphie, WB Saunders, 1987. p. 94-5
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Trees S, Marks R. « An Explanation for the Placebo Effect of Bland Ointment Bases », *Br J Dermatol* 1975;92:195-8.

40. 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.
41. Wood AW, Chang RL, Huang MT, Uskokovic M, Conney AH. « 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits Phorbol Ester-Dependent Chemical Carcinogenesis in Mouse Skin », *Biochem Biophys Res Com* 1983;116:605-11.
42. Données tirées d'essais cliniques et concernant les effets indésirables (y compris chez les enfants) des dossiers de LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{PR}DOVOBET®

calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone

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 DOVOBET 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 DOVOBET. Pour toute question à propos de ce médicament, veuillez vous adresser à votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

DOVOBET s'applique localement, pendant une période pouvant aller jusqu'à 4 semaines, afin de traiter les plaques psoriasiques sur le corps.

On ne doit pas appliquer DOVOBET sur le visage.

Les effets de ce médicament :

L'onguent DOVOBET contient deux ingrédients actifs : du calcipotriol, une substance semblable à la vitamine D, et de la bêtaméthasone, un corticostéroïde (« stéroïde »), qui agissent ensemble pour maîtriser le psoriasis.

Les lésions psoriasiques sont des zones de peau enflammée où des cellules cutanées sont produites trop rapidement, ce qui provoque l'apparition de plaques rouges, squameuses et épaisses de peau. Le traitement vise à réduire les signes que sont les rougeurs et la formation de squames, ainsi que les symptômes tels que les démangeaisons.

Le calcipotriol aide à ralentir la vitesse de développement des cellules de la peau jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale. Le dipropionate de bêtaméthasone permet de réduire l'inflammation (rougeur, enflure et démangeaisons).

Les circonstances déconseillées pour l'utilisation de ce médicament :

N'utilisez pas l'onguent DOBOVET :

- si vous êtes allergique à un des ingrédients du médicament ou aux composants du tube;
- si vous éprouvez des problèmes de taux de calcium élevés dans votre organisme;
- si vous avez une infection cutanée causée par un virus (p. ex. feux sauvages, varicelle), un champignon (p. ex. pied d'athlète, teigne), une bactérie, des parasites (p. ex. gale), la tuberculose ou la syphilis;
- sur une peau présentant une périore (anneau rouge autour de la bouche), de l'ichtyose (peau sèche qui pèle), de l'acné, de la rosacée (peau du visage rouge);

- sur une peau présentant des ulcères ou une plaie ouverte, sur une peau mince, si les veines s'y endommagent facilement ou sur des vergetures;
- si vous êtes atteint(e) d'autres types de psoriasis;
- dans les yeux.

Ses ingrédients médicamenteux sont :

Le calcipotriol et le dipropionate de bêtaméthasone.

Ses ingrédients non médicamenteux importants sont :

α-tocophérol, butylhydroxytoluène, paraffine molle blanche, paraffine liquide, éther de polyoxy-propylène-11-stéaryle.

Les ingrédients importants du contenant sont :

Aluminium laqué d'époxyphénol, polyéthylène.

Ses formes posologiques :

DOVOBET est offert sous forme d'onguent topique contenant 50 µg/g de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et 0,5 mg/g de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate). Offert en tubes d'aluminium laqué (dotés d'une membrane d'aluminium) de 30 g, de 60 g et de 120 g avec bouchon vissé fermant en polyéthylène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- vous êtes atteint(e) de diabète
- vous avez des infections cutanées
- vous prenez d'autres médicaments contenant des corticostéroïdes ou du calcipotriol
- vous êtes enceintes ou prévoyez le devenir
- vous allaitez

L'onguent DOVOBET n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Le calcipotriol contenu dans l'onguent DOVOBET peut augmenter le risque d'apparition d'un cancer de la peau causé par les rayons ultraviolets (RUV).

Lorsque vous utilisez l'onguent DOVOBET, évitez l'exposition excessive à la lumière solaire (RUV) naturelle ou artificielle, comme la photothérapie, les lits de bronzage, les lampes solaires, etc.

N'appliquez pas d'onguent DOVOBET sur le visage, dans des plis de peau (p. ex. sur les aines ou les aisselles, sous les seins ou dans les plis des fesses), sur les organes génitaux ou sur des plaies ouvertes sur la peau. N'appliquez pas d'onguent DOVOBET dans les yeux ni près des yeux. L'onguent DOVOBET peut causer une irritation des yeux et de la peau du visage.

Après l'application de l'onguent DOVOBET sur le corps, ne couvrez pas, ne pansez pas ou n'enveloppez pas la zone de peau traitée.

Au besoin, votre médecin peut recommander une analyse

sanguine afin de mesurer votre taux de calcium ou de vérifier le fonctionnement de vos glandes surrénales.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Avant d'utiliser l'onguent DOVOBET, avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, particulièrement les médicaments qui contiennent un corticostéroïde et/ou du calcipotriol.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

DOVOBET doit être appliqué délicatement sur les surfaces atteintes de la peau, une fois par jour, pendant une période pouvant aller jusqu'à 4 semaines. La quantité maximale d'onguent DOVOBET et/ou de tout autre produit contenant du calcipotriol que vous devez utiliser est de 15 g par jour ou de 100 g par semaine. La zone traitée ne doit pas excéder 30 % de la surface totale du corps.

Application 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 l'onguent sur les régions de la peau atteintes par le psoriasis. Après l'application de DOVOBET, lavez-vous les mains afin d'éviter de mettre de l'onguent sur votre visage. Vous n'avez pas à recouvrir l'onguent avec un pansement.
- Si vous appliquez accidentellement DOVOBET sur de la peau saine, lavez-la immédiatement.
- Il n'est pas recommandé d'appliquer DOVOBET sur le visage. Si, par accident, vous en avez sur le visage, lavez-le immédiatement.
- N'appliquez pas DOVOBET sur de grandes surfaces de peau lésée, dans des plis cutanés ou sous un pansement ou un bandage étanches à l'air, car cela pourrait augmenter le risque d'effets secondaires.
- Si l'on utilise l'onguent DOVOBET avec la crème, l'onguent ou la lotion pour le cuir chevelu DOVONEX®, la quantité totale de l'ensemble des produits ne doit pas excéder 15 g par jour ou 100 g par semaine.

Par exemple, si vous utilisez 60 g d'onguent DOVOBET au cours d'une semaine, vous ne devez pas utiliser plus de 40 ml de lotion DOVONEX pour le cuir chevelu.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer DOVOBET au moment prévu, faites

votre application aussitôt que vous y pensez. Puis, continuez le traitement comme avant.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les démangeaisons, habituellement légères, sont l'effet indésirable le plus couramment observé lors de l'utilisation de DOVOBET.

Les autres effets secondaires observés lors de l'utilisation de DOVOBET peuvent comprendre :

- Irritation locale
- Sensation de brûlure ou de piqûre
- Sécheresse
- Divers types d'éruptions cutanées et de dermatites
- Réactions de photosensibilité et d'hypersensibilité
- Follicules pileux rouges et enflés
- Éclaircissement de la couleur de la peau
- Enflure du visage et éruption cutanée

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : QUELLE EST 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	
Peu fréquent : aggravation du psoriasis (épaisses plaques rouges et squameuses sur la peau)			✓
Rare : psoriasis pustuleux (mal de tête, fièvre, frissons, arthralgie, malaise, anorexie et nausées)			✓
Rare : atteinte des glandes surrénales (faiblesse, augmentation des mictions et de la soif, fatigue, perte de poids)		✓	
Rare : amincissement de la peau (veines visibles, vergetures)	✓		
Très rare : réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, enflure, difficulté à respirer, étourdissements)			✓
Très rare : 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 DOVOBET, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conservez à une température variant entre 5 et 25 °C. Utilisez dans les 12 mois suivant la première ouverture du tube.

- Afin de faciliter l'application, ne pas réfrigérer l'onguent.
- Gardez DOVOBET dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.
- Gardez DOVOBET hors de la portée des animaux de compagnie. Le médicament (calcipotriol) peut être fatal pour un chien qui en mangerait. Si votre chien mange du DOVOBET, communiquez immédiatement avec un vétérinaire.
- N'utilisez pas DOVOBET 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, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, 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 Canada Vigilance par les moyens suivants :

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345
 Télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 En ligne: www.healthcanada.gc.ca/medeffect
 Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :
 Centre national des EI
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant d'avertir Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

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.ca 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, L3T 7W8

Le présent feuillet a été rédigé par LEO Pharma Inc.
 Dernière révision : 4 avril 2016.