MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrENSTILAR[MC]

Mousse d'aérosol de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone

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

Agent antipsoriasique topique
Analogue de la vitamine D et corticostéroïde
DO5AX52

LEO Pharma Inc.
Thornhill (Ontario)
L3T 7W8
www.leo-pharma.ca
Numéro de contrôle de la présentation : 232424

Date de révision :

2020 janvier 22

[MC] Marque de commerce de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill (Ontario).

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Renseignements Pour Le Patient Sur Le Médicament, Utilisation appropriée.

TABLE DE MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DE MATIÈRES 2

1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4
3.1 Considérations posologiques 4
3.2 Administration 5
3.3 Dose oubliée 5

4 SURDOSAGE 5

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT 6

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6
6.1 Populations particulières 9
6.1.1 Femmes enceintes 9
6.1.2 Allaitement 9
6.1.3 Enfants (<18 ans) : 9
6.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) 10

7 EFFETS INDÉSIRABLES 10
7.1 Aperçu des effets indésirables 10
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques 10
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques 10

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 11
8.1 Interactions médicament-médicament 11
8.2 Interactions médicament-aliment 11

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 12
9.1 Mode d'action 12
9.2 Pharmacodynamique 12
9.3 Pharmacocinétique 13

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 15

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 15

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 16

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 16
13 ESSAIS CLINIQUES 18
13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude 18
13.2 Résultats de l'étude 20
13.3 Utilisation à long terme 22
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 22
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ENSTILAR (calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone) est indiqué pour :

- le traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ENSTILAR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'ENSTILAR dans la population pédiatrique n'est pas recommandée (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ *65* ans) : Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou l'efficacité de la mousse ENSTILAR entre les patients âgés de 65 ans ou plus les sujets plus jeunes (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

2 CONTRE-INDICATIONS

ENSTILAR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

- Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la préparation ou à des composants du contenant (consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Patients atteints de troubles avérés du métabolisme calcique.
- Régions de peau présentant des lésions cutanées virales (p. ex., herpès ou varicelle), des infections cutanées fongiques ou bactériennes, des infections parasitaires, des manifestations cutanées liées à la tuberculose.
- Régions de peau présentant une dermite périorale, une atrophie cutanée, des vergetures, une fragilité des veines cutanées, une ichtyose, de l'acné vulgaire, de l'acné rosacée, de la rosacée, des ulcères et des plaies.
- Psoriasis érythrodermique et pustuleux.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

ENSTILAR doit être appliqué sur la surface atteinte, une fois par jour pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines. L'efficacité et l'innocuité de l'utilisation d'ENSTILAR pendant plus de quatre semaines n'ont pas été étudiées.

La dose quotidienne d'ENSTILAR est de 15 g. Un contenant de 60 g devrait durer au moins quatre jours. La dose hebdomadaire maximale ne doit pas dépasser 100 g. Lorsque l'on utilise en concomitance d'autres produits contenant du calcipotriol, la dose maximale de l'ensemble de ces produits, y compris ENSTILAR, ne doit pas dépasser 100 g par semaine. La surface totale traitée sur l'ensemble du cuir chevelu et du corps ne doit pas dépasser 30 % de la surface du corps.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ENSTILAR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les enfants peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets indésirables liés aux corticostéroïdes généraux parce que leur ratio entre la surface cutanée et le poids corporel est plus élevé que celui des adultes. L'utilisation d'ENSTILAR n'est pas recommandée chez les enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité d'ENSTILAR entre les patients âgés et les sujets plus jeunes.

3.2 Administration

- Il faut agiter le contenant avant l'utilisation.
- Pour appliquer ENSTILAR, tenez le contenant à au moins 3 cm de la peau.
- Si vous appliquez ENSTILAR sur le cuir chevelu, vaporisez d'abord le produit dans la paume de la main et appliquez-le ensuite avec le bout des doigts sur les zones à traiter du cuir chevelu. Les instructions pour le lavage des cheveux sont fournies avec la notice d'emballage.
- ENSTILAR doit être utilisé dans un endroit bien aéré.
- Éviter d'inhaler.
- Le produit peut entraîner une sensation de froid lorsque vaporisé sur la peau, en raison de l'évaporation des propulseurs.
- On peut appliquer la mousse en tenant le contenant dans n'importe quel sens, sauf à l'horizontale.
- Appliquez délicatement la mousse ENSTILAR sur les régions atteintes de votre peau.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué ENSTILAR (à moins que vous n'utilisiez celle-ci pour vous soigner les mains) afin d'éviter d'en mettre accidentellement sur d'autres endroits du corps.
- Il est conseillé de ne pas prendre de douche ou de bain immédiatement après l'application d'ENSTILAR.

3.3 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une application d'ENSTILAR, le patient doit faire son application aussitôt qu'il se rend compte de son oubli, mais seulement une fois au cours d'une même journée, puis continuer par la suite selon l'horaire établi.

4 SURDOSAGE

L'utilisation d'ENSTILAR à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une

hausse de la calcémie, mais qui devrait se normaliser à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie comprennent la polyurie, la constipation, la faiblesse musculaire, la confusion et le coma.

Une utilisation excessive et prolongée de produits topiques contenant des corticostéroïdes, y compris d'ENSTILAR, peut entraîner une inhibition corticosurrénale qui est habituellement réversible. Un traitement symptomatique sera sans doute indiqué. Dans les cas de toxicité chronique, on doit mettre fin graduellement au traitement par corticostéroïdes.

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Topique	Mousse d'aérosol, 50 µg de calcipotriol (sous forme de monohydrate)/g et 0,5 mg de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate)/g	butylhydroxytoluène, éther de polyoxypropylène-11-stéaryle, paraffine blanche molle, paraffine liquide et tout-rac-α-tocophérol.

ENSTILAR est un liquide opalescent, blanc à blanchâtre, dans un contenant sous pression. Après vaporisation, il se forme une mousse non expansive blanche à blanchâtre et mate. Le produit est inodore et sans alcool.

Propulseurs : butane, oxyde de diméthyle

Emballage : Canette en aluminium enduit de laque à l'intérieur, muni d'un régulateur et d'un actionneur. La canette renferme 60 g d'ENSTILAR, sans compter la quantité de propulseurs.

Conditionnements : 60 g et 2 x 60 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il n'existe aucune expérience de traitement du psoriasis en gouttes par ENSTILAR.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes pourrait augmenter le risque de réactions locales et d'effets généraux indésirables. En présence d'effets indésirables associés à l'usage à long terme de corticostéroïdes, on doit cesser le traitement (consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Carcinogenèse et mutagenèse

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

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

Système 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 pendant 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.

L'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment ENSTILAR, doit être évitée sur de grandes surfaces de peau éraflée (c.-à-d. des plaies ouvertes), sur des muqueuses, dans des 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.

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 (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Au cours d'un essai à la dose maximale d'utilisation (jusqu'à 113 g/semaine) chez 35 adultes atteints de psoriasis vulgaire étendu traités par ENSTILAR pendant quatre semaines, on a établi que la réaction du cortisol à l'ACTH diminuait proportionnellement à l'augmentation de la dose, mais on n'a pas observé d'inhibition surrénalienne significative sur le plan clinique (consulter la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

On a observé des cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lors de l'utilisation d'ENSTILAR. Si une hypercalcémie ou une hypercalciurie apparaissent, on doit interrompre le traitement, jusqu'à ce que les paramètres relatifs au métabolisme calcique se soient normalisés. L'incidence d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie à la suite de traitements avec ENSTILAR durant plus de quatre semaines n'a pas été évaluée (consulter la section MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique
Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'utilisation d'ENSTILAR chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme le calcipotriol et les corticostéroïdes sont métabolisés par voie hépatique, il faut utiliser ENSTILAR avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Ophtalmologique
ENSTILAR n'est pas destiné à un usage ophtalmique. ENSTILAR peut provoquer une irritation oculaire. Éviter le contact avec les yeux

Peau
ENSTILAR contient du dipropionate de bêtaméthasone, un puissant corticostéroïde de classe III selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il faut éviter de l'appliquer en même temps que d'autres corticostéroïdes sur une même surface de traitement.

ENSTILAR 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 d'ENSTILAR afin d'éviter un transfert ou une application accidentels dans ces régions ou sur la bouche, sur les muqueuses ou dans les yeux. Il faut se laver les mains après chaque application afin d'éviter un transfert accidentel sur ces endroits (consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

En cas d'usage à long terme, le risque de réactions indésirables locales et générales associées aux corticostéroïdes est plus élevé. En cas de réactions indésirables associées aux corticostéroïdes et causées par une utilisation à long terme d'ENSTILAR, le traitement doit être interrompu (consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES).

On recommande qu'un traitement prolongé du psoriasis par produits topiques contenant un corticostéroïde, notamment ENSTILAR, soit interrompu périodiquement. Il existe un risque d'apparition d'un psoriasis pustuleux généralisé ou d'un psoriasis de rebond lors de l'arrêt du traitement.

Les infections cutanées concomitantes doivent être traitées par un antimicrobien approprié. Si l'infection s'aggrave, l'application d'ENSTILAR doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit convenablement traitée (consulter la section CONTRE-INDICATIONS).

Système rénal
Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'utilisation d'ENSTILAR chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme les corticostéroïdes sont excrétés par voie rénale, il faut utiliser ENSTILAR avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Surveillance et épreuves de laboratoire
Un traitement par ENSTILAR 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 la calcémie avant le début du traitement, puis à nouveau pendant le traitement, à intervalles convenables. En cas de hausse de la calcémie, l'administration d'ENSTILAR doit être interrompue et la calcémie doit être mesurée une fois par semaine jusqu'à son retour à la normale.

Une provocation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut être utile en vue de déceler une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Si l'on confirme une inhibition de l'axe HHS, on doit tenter d'arrêter graduellement l'application du médicament, de réduire la fréquence des applications ou de 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 corticostéroïdes topiques (consulter les sections Endocrinien/métabolisme et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité d'ENSTILAR durant la grossesse n'a pas été établie. Lors de l'administration par voie orale à des animaux, le calcipotriol était associé à une fœtotoxicité (telle qu'une ossification incomplète des os et des anomalies squelettiques). Les études chez les animaux auxquels on avait administré du dipropionate de bêtaméthasone ont révélé une toxicité pour la reproduction, y compris une tératogénicité (consulter la section TOXICOLOGIE, Reproduction et tératogénicité).

Un certain nombre d'études épidémiologiques menées auprès de femmes enceintes n'ont décelé aucune anomalie congénitale chez les enfants nés de femmes qui utilisaient des corticostéroïdes topiques lors de leur grossesse. Cependant, l'utilisation de grandes quantités de corticostéroïdes topiques sur de vastes parties du corps au cours de la grossesse pourrait être associée à un faible poids de naissance.

Comme le risque potentiel de l'utilisation d'ENSTILAR pendant la grossesse n'est pas connu, l'utilisation d'ENSTILAR doit être la plus courte possible et limitée à la plus petite quantité nécessaire.

6.1.2 Allaitement

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

6.1.3 Enfants (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ENSTILAR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les enfants peuvent être plus susceptibles que les adultes d'éprouver des effets indésirables reliés à l'absorption générale de corticostéroïdes, en raison de la plus grande proportion de la surface de la peau traitée, par rapport au poids corporel, comparativement aux adultes. L'utilisation d'ENSTILAR n'est pas recommandée chez les enfants.

6.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Sur l'ensemble des patients traités par ENSTILAR lors d'études cliniques contrôlées, 97 étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 21 étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou l'efficacité d'ENSTILAR entre les patients de ces groupes d'âge et les sujets plus jeunes.

Toutefois, étant donné que la peau des patients âgés est plus fragile, qu'ils sont plus fréquemment atteints d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, qu'ils sont atteints de maladies concomitantes ou qu'ils prennent d'autres médicaments, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de produits contenant des corticostéroïdes, y compris ENSTILAR.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent signalés lors d'un traitement sont les réactions au point d'application

7.2 Effets indésirables identifiés lors 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 d'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.

Les taux d'effets indésirables ont été obtenus lors d'essais cliniques multicentriques, prospectifs, à répartition aléatoire, à contrôle par témoin actif ou témoin excipient, auprès de 1 100 sujets atteints de psoriasis vulgaire. Au total, 564 sujets ont été traités par ENSTILAR une fois par jour, pendant une période allant jusqu'à quatre semaines et la dose hebdomadaire médiane du produit était de 24,8 g (moyenne de 30,9 g).

Aucun effet indésirable ne s'est produit chez ≥ 1 % des sujets traités par ENSTILAR.

7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables sont regroupés par classe d'organe ou de système (SOC) de MedDRA. Au sein de chacune des catégories organiques, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de fréquence.

Infections et infestations : Folliculite
Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité
Troubles nutritionnels et métaboliques : Hypercalcémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Hypopigmentation de la peau
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Prurit, irritation et douleur au

point d'application, effet rebond

Autres effets indésirables associés au médicament
Il n'existe aucune étude à long terme portant sur ENSTILAR. Cependant, une de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone présentation en onguent a été évaluée pendant 52 semaines auprès de patients (N = 207) qui l'ont utilisé par intermittence, au besoin. 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.

Les effets indésirables suivants sont considérés comme associés aux classes pharmacologiques du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone appliqués localement :

Calcipotriol : Les effets indésirables comprennent : réactions au point d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de piqûre, sécheresse cutanée, érythème, éruption cutanée, dermite, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité, rares cas d'œdème de Quincke et d'œdème facial.

De très rares cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie ont été signalés (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme)

Dipropionate de bêtaméthasone : Des réactions locales peuvent se produire après une application topique, particulièrement lors d'un usage prolongé. Elles comprennent : atrophie cutanée, télangiectasie, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermite périorale, dermite de contact allergique, dépigmentation et milium colloïde. En traitement du psoriasis par des corticostéroïdes topiques, il existe un risque d'apparition d'un psoriasis pustuleux généralisé.

Chez les adultes, des effets généraux associés à l'usage de corticostéroïdes topiques se produisent rarement, mais ils peuvent cependant être graves. Une inhibition corticosurrénale, une cataracte, des infections, des répercussions sur la régulation métabolique du diabète et une augmentation de la pression intraoculaire peuvent se produire, surtout après un traitement à long terme. L'application d'ENSTILAR sous un pansement (p. ex., du plastique ou un repli cutané), 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament

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

8.2 Interactions médicament-aliment

Pendant le traitement par ENSTILAR, on conseille aux patients d'éviter ou de limiter l'exposition prolongée à la lumière solaire, naturelle et artificielle (p. ex., photothérapie, lits de bronzage, lampes solaires, etc.) (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse).

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

ENSTILAR est un médicament d'association entre le monohydrate de calcipotriol en tant qu'analogue synthétique de la vitamine D3 et le dipropionate de bêtaméthasone, un corticostéroïde synthétique.

Le calcipotriol est un agoniste des récepteurs de la vitamine D qui entraîne la normalisation de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes aussi puissamment que le 1,25(OH)2D3, la forme active de la vitamine D existant à l'état naturel. Les agonistes des récepteurs de la vitamine D ont également un effet immunomodulateur, lequel inhibe l'activation et la différenciation des lymphocytes Th17/Th1 tout en induisant une réponse Th2/Treg. Mais les effets du calcipotriol sur le métabolisme calcique sont beaucoup moins importants que ceux du 1,25(OH)2D3.

Comme d'autres corticostéroïdes topiques, le dipropionate de bêtaméthasone est un agoniste des récepteurs des glucocorticoïdes qui possède des propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

Dans ENSTILAR, l'association entre le calcipotriol et le dipropionate de bêtaméthasone a de plus grands effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs que ceux obtenus avec chacun de ces médicaments administrés seuls.

9.2 Pharmacodynamique

Études précliniques
Le calcipotriol est un analogue synthétique de la vitamine D3 qui se lie au récepteur de la vitamine D et stimule la transcription régulée de la vitamine D. Des études pharmacodynamiques *in vitro* ont montré que l'activité du calcipotriol est très semblable, qualitativement et quantitativement, à celle du 1,25(OH)2D3. Les agonistes des récepteurs de la vitamine D ont un effet normalisant sur les kératinocytes humains, par l'arrêt de leur croissance et l'amplification du phénomène de différenciation de cellules qui prolifèrent de façon inappropriée. Les agonistes des récepteurs de la vitamine D ont également un effet immunomodulateur, par l'inhibition de l'activation et de la différenciation des lymphocytes Th1 et Th17, tout en provoquant la réaction des lymphocytes Th2 et Treg. Par ces effets sur les lymphocytes T, le calcipotriol pourrait interrompre la boucle de rétroaction pro-inflammatoire qui entraîne la réaction inflammatoire d'hyperprolifération des kératinocytes dans le psoriasis.

In vivo, cependant, les effets du calcipotriol étaient sensiblement différents de ceux du 1,25(OH)2D3. À partir d'études effectuées chez le rat, on a montré que l'effet du calcipotriol sur le métabolisme calcique était au moins 100 à 200 fois inférieur à celui du 1,25(OH)2D3. La faible activité du calcipotriol sur le métabolisme calcique est attribuée à une dégradation métabolique rapide du principe actif.

Le dipropionate de bêtaméthasone que renferme ENSTILAR est un corticostéroïde synthétique. Les corticostéroïdes inhibent le système immunitaire, en particulier les cytokines et les chimiokines pro-inflammatoires, inhibant ainsi l'activation des lymphocytes T. Au niveau moléculaire, les corticostéroïdes agissent par l'intermédiaire du récepteur des glucocorticoïdes intracellulaire et l'activité anti-inflammatoire provient de la transrépression des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le facteur nucléaire κB, la protéine activatrice-1 et le

facteur régulateur d'interféron-3.

Études cliniques

L'activité vasoconstrictrice (réponse de blanchiment de la peau) d'ENSTILAR observée dans le cadre d'une étude menée auprès de volontaires en bonne santé a révélé que la puissance d'ENSTILAR est supérieure à celle de la présentation commercialisée d'onguent de calcipotriol avec du dipropionate de bêtaméthasone, mais inférieure à celle de la crème de propionate de clobétasol.

Les effets d'ENSTILAR sur l'axe HHS et le métabolisme calcique ont été évalués dans le cadre d'un essai d'utilisation maximale (jusqu'à 113 g/semaine) chez des sujets adultes (N =35) atteints de psoriasis étendu touchant au moins 30 % du cuir chevelu et, au total, de 15 à 30 % de la surface du corps. Le traitement consistait en une application quotidienne sur le corps et le cuir chevelu pendant une période de quatre semaines. On a observé une tendance vers une diminution de la réaction du cortisol à l'ACTH proportionnelle à l'augmentation de la dose, cependant, on n'a observé chez aucun patient d'inhibition surrénalienne, déterminée par un taux de cortisol ≤ 18 µg/dl, 30 minutes après la stimulation, après quatre semaines de traitement. On n'a pas observé chez aucun de ces patients d'indice de changement sur le métabolisme calcique et les concentrations sérique et urinaire de calcium se situaient à l'intérieur de la plage des valeurs normales chez tous les sujets.

En outre, les effets de l'application d'ENSTILAR une fois par jour pendant quatre semaines sur le métabolisme calcique chez des sujets adultes (N = 564) atteints de psoriasis vulgaire ont été étudiés dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques prospectifs, avec répartition aléatoire, contrôlés par le véhicule et/ou un médicament actif. On n'a observé aucun changement des concentrations sérique ou urinaire. Cependant, on a observé des concentrations sériques de calcium plus élevées que la limite supérieure de la plage normale chez trois sujets et des concentrations urinaires de calcium en dehors de la plage normale chez 17 sujets.

9.3 Pharmacocinétique

Absorption : Une étude de perméation in vitro à l'aide de peau d'oreille de porc a visé à comparer la pénétration du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone 2, 6 et 21 heures après l'application d'ENSTILAR à celle d'un onguent de calcipotriol/dipropionate de bêtaméthasone. ENSTILAR a entraîné une pénétration plus importante du calcipotriol (3 fois plus) et du dipropionate de bêtaméthasone (2 fois plus) dans la peau que l'onguent. Les quantités mesurées dans le liquide du receveur étaient faibles, mais dans l'ensemble, elles étaient également plus élevées avec ENSTILAR qu'avec la présentation d'onguent.

Les concentrations plasmatiques de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone, ainsi que de leurs métabolites principaux, ont été mesurées après quatre semaines d'une application quotidienne d'ENSTILAR sur 15 à 30 % de la surface du corps (cuir chevelu et corps). Le calcipotriol était quantifiable chez un des 35 sujets (2,9 %), tandis que son métabolite principal, le MC1080, était quantifiable chez trois des 35 sujets (8,6 %). Les concentrations plasmatiques de calcipotriol et de MC1080 se situaient, respectivement, entre < 50 et 55,9 pg/ml et entre < 20 et 26,6 pg/ml. Le dipropionate de bêtaméthasone était quantifiable chez cinq des 35 sujets (14,3 %) et son métabolite principal, le 17-propionate de bêtaméthasone (B17P), était quantifiable chez 27 des 35 sujets (77,1 %). Les concentrations plasmatiques de dipropionate

de bêtaméthasone et de B17P se situaient, respectivement, entre < 50 et 81,1 pg/ml et entre < 30 et 1 133 pg/ml.

Distribution : Chez le rat, des études de distribution tissulaire ont révélé que les reins et le foie présentaient, respectivement, les taux les plus élevés de radioactivité pour le calcipotriol et le dipropionate de bêtaméthasone marqués.

Métabolisme : Suite à l'exposition générale au calcipotriol et au dipropionate de bêtaméthasone, ces ingrédients actifs sont tous deux rapidement et intensément métabolisés.

Le calcipotriol se métabolise rapidement dans le foie après son absorption générale. Les métabolites principaux du calcipotriol sont moins puissants que la molécule mère. Le calcipotriol se métabolise en MC1046 (l'analogue cétonique α,β-insaturé du calcipotriol), lequel se métabolise ensuite en MC1080 (un analogue cétonique saturé). MC1080 est le principal métabolite dans le plasma. MC1080 est lentement métabolisé en acide calcitroïque.

Le dipropionate de bêtaméthasone est principalement métabolisé dans le foie en 17-propionate de bêtaméthasone et en bêtaméthasone, y compris les dérivés 6β-hydroxy de ces composés par hydrolyse. Le 17 propionate de bêtaméthasone (B17P) est le principal métabolite.

Élimination : La principale voie d'excrétion du calcipotriol est par les selles (rats et pourceaux miniatures) tandis que le dipropionate de bêtaméthasone est excrété dans l'urine (rats et souris).

Études précliniques

In vivo : L'absorption orale de calcipotriol était, approximativement, de 60 % chez le rat et de 40 % chez le pourceau miniature. La demi-vie du calcipotriol était de 12 minutes chez le rat et de 60 minutes chez le pourceau miniature. 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 le rat et de 1,8 heure chez le pourceau miniature. Une radioactivité associée au médicament a été excrétée dans l'urine et les selles; l'élimination 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. 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 associée au médicament n'a été décelée 24 heures après l'administration du 3H-calcipotriol.

Après administration par voie orale à des rats à raison de 0,02, de 0,06 et de 0,2 mg/kg/jour, la concentration de dipropionate de bêtaméthasone était inférieure à la limite inférieure de quantification (75 pg/ml) dans tous les échantillons. Les valeurs de Cmax du principal métabolite, le 17-propionate de bêtaméthasone, étaient de 3 à 5 fois plus élevées chez les rats femelles que chez les rats mâles et les valeurs d'ASCinf étaient en général 5 fois plus élevées chez les rats femelles que chez les rats mâles. Dans tous les groupes et pour les deux sexes, le tmax du 17-propionate de bêtaméthasone était de 0,5 heure et la demi-vie était de 0,28 à 0,46 heure sans différence entre les sexes.

Après l'administration dermique d'un onguent de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone chez des pourceaux miniatures, l'absorption transdermique du 3H-calcipotriol et du 3H-dipropionate de bêtaméthasone étaient respectivement de 2,1 à 3,5 % et de 3,3 à 3,5 % de la dose administrée.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Comme le calcipotriol et les corticostéroïdes sont métabolisés par voie hépatique, il faut utiliser ENSTILAR avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Comme les corticostéroïdes sont excrétés par voie rénale, il faut utiliser ENSTILAR avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez ENSTILAR à une température variant entre 15□ et 30 □C.

Contenu sous pression. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, poêles ou autres sources de chaleur. Ne pas percer le contenant ni le jeter au feu. Ne pas conserver à une température dépassant 50 °C.

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Une fois ouvert, il faut conserver le produit à la température ambiante (15° à 30 °C) et l'utiliser dans les 6 mois, et avant la date d'expiration.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les propulseurs contenus dans ENSTILAR sont très inflammables. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue ou d'étincelles.

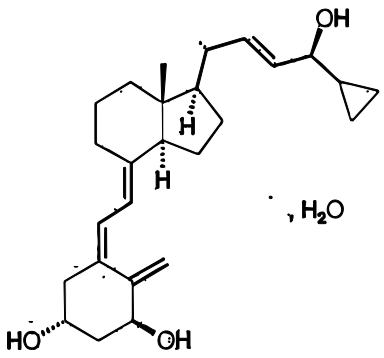
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

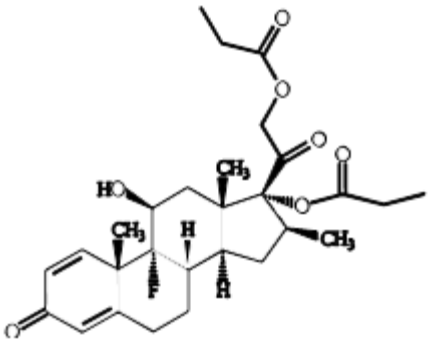
Substance pharmaceutique

Nom propre (D.C.I.) :	Monohydrate de calcipotriol	Dipropionate de bêtaméthasone
Nom chimique :	9,10-Sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1,3,24-triol, 24-cyclopropyl-, monohydraté, (1α,3β,5Z,7E,22E,24S),	9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione 17,21-dipropionate
Nom chimique de substitution :	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'(E)-ényl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9-10-sécopregna-5(Z),7(E),10(19)-triène, hydraté	Pregna-1,4-diène-3,20-dione,9-fluoro-11-hydroxy-16-méthyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11β,16β)
Désignation en laboratoire :	MC 903, hydraté MC 903, H_20	433 ou 433/M
Formule moléculaire :	$C_{27}H_{40}O_3$, H_2O	$C_{28}H_{37}FO_7$
Masse moléculaire :	430,6	504,6
Chiralité :	La molécule de calcipotriol est constituée d'un seul 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 semi-développée ci-dessous.	

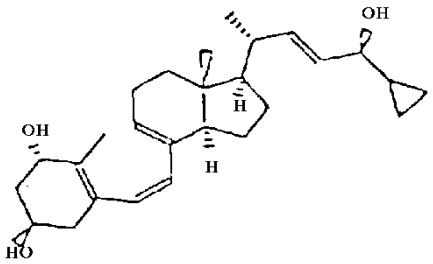
Formule semi-développée :
Monohydrate de calcipotriol



Dipropionate de bêtaméthasone



Propriétés physicochimiques :	Monohydrate de calcipotriol	Dipropionate de bêtaméthasone
Forme physique :	Substance cristalline blanche ou blanchâtre.	Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.
1.1 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 dioxane, 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 à 168 °C	176 à 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, 1968; 57:1326). De même, les solutions de calcipotriol établissent un équilibre avec le « pré-calcipotriol ». La formule semi-développée du « pré-calcipotriol » est illustrée comme suit :	



13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'une application par jour d'ENSTILAR a été évaluée dans le cadre de trois études cliniques à répartition aléatoire et à double insu ou à l'insu du chercheur, d'une durée de quatre semaines (Tableau 1).

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 1. Résumé des aspects démographiques de l'étude et de l'organisation de l'essai

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
LP0053-1001	Étude multicentrique de phase III, aléatoire (3:1), à double insu et à deux volets comparant la mousse ENSTILAR avec l'excipient de mousse	Application topique sur le corps, une fois par jour, pendant 4 semaines	426 (323 ont utilisé ENSTILAR, 103 ont utilisé le véhicule)	50,0 ans (18 à 87 ans)	M 253 F 173
LEO 90100-7	Étude multicentrique de validation de phase III, aléatoire (1:1:1), à double insu et à trois volets comparant la mousse ENSTILAR avec le BDP et le calcipotriol	Application topique sur le corps et le cuir chevelu, une fois par jour, pendant 4 semaines	302 (100 ont utilisé ENSTILAR, 101 ont utilisé le BDP dans le véhicule de mousse, 101 ont utilisé le calcipotriol dans le véhicule de mousse)	49,0 ans (20 à 85 ans)	M 170 F 132

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
LEO 90100-35	Étude multicentrique de phase II, aléatoire (3:1:3:1), à l'insu du chercheur et à quatre volets, comparant la mousse ENSTILAR avec l'excipient de mousse, avec l'onguent Dovobet® et avec l'excipient d'onguent	Application topique sur le corps, une fois par jour, pendant 4 semaines	376 (141 ont utilisé ENSTILAR, 49 ont utilisé le véhicule de mousse, 135 ont utilisé l'onguent Dovobet, 51 ont utilisé le véhicule d'onguent)	50,4 ans (21 à 88 ans)	M 234 F 142

**BDP : dipropionate de bêtaméthasone*

Les populations de patients des trois essais cliniques qui appuient l'efficacité d'ENSTILAR (LP0053-1001, LEO 90100-7 et LEO 90100-35) comptaient des adultes atteints de psoriasis vulgaire sur le corps, à savoir le tronc et les membres et également sur le cuir chevelu dans l'étude LEO 90100-7, où de 2 % à 30 % de la surface corporelle était affectée.

Chacun des trois essais comprenait des sujets à divers degrés de gravité de la maladie au début de l'étude, allant de « léger » à « grave » selon l'évaluation globale par le médecin (EGM) de la gravité de la maladie. L'EGM est réalisée selon une échelle en cinq points (maladie disparue, maladie pratiquement disparue, légère, modérée et grave) à partir d'une lésion psoriasique typique. Environ 75 % des sujets dans l'ensemble des essais présentaient une maladie « modérée » (EGM) sur le corps au départ, tandis que moins de 10 % des sujets avaient une maladie « grave ». Les sujets avaient également obtenu un indice modifié de surface et de gravité du psoriasis (m-PASI) de 2 ou plus. L'indice m-PASI est un score composite qui évalue la gravité (érythème, squames et induration) et la région atteinte (excluant le visage et les replis cutanés).

Le critère d'évaluation principal était des sujets présentant un « succès thérapeutique » selon l'EGM à la semaine 4, à savoir la maladie « disparue » ou « pratiquement disparue » pour les sujets ayant au moins une maladie de gravité modérée au début de l'étude, et « disparue » pour les sujets ayant une maladie légère au début de l'étude.

Tableau 2. Caractéristiques de départ liées à la maladie

	LP0053-1001 (N = 426)	LEO 90100-7 (N = 302)	LEO 90100-35 (N = 376)
Gravité de la maladie au départ (EGM)			

Légère Modérée Grave	65 (15,3 %) 319 (74,9 %) 42 (9,9 %)	41 (13,6 %) 230 (76,2 %) 31 (10,3 %)	63 (16,8 %) 292 (77,7 %) 21 (5,6 %)
Surface corporelle moyenne (plage)	7,5 % (2 à 30 %)	7,1 % (2 à 28 %)	7,5 % (2 à 30 %)
Score PASI moyen (plage)	7,5 (2,0 à 47,0)	7,6 (2,0 à 28,0)	6,8 (2,0 à 22,6)

13.2 Résultats de l'étude

Les résultats pour le critère d'évaluation principal de « succès thérapeutique » selon la mesure d'EGM du corps à la semaine 4 ont montré qu'ENSTILAR était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que tous les traitements comparatifs utilisés et les réponses observées figuraient dans toutes les catégories de l'intensité de la maladie du début de l'étude.

Tableau 3. Pourcentage de sujets présentant un « succès thérapeutique » selon l'EGM du corps à la semaine 4.

	ENSTILAR	Excipient de mousse	BDP* dans l'excipient de mousse	Calcipotriol dans l'excipient de mousse	Onguent Dovobet®	Excipient d'onguent
LP0053-1001	(N = 323) 53,3 %	(N = 103) 4,8 %	-	-	-	-
LEO 90100-7	(N = 100) 45,0 %	-	(N = 101) 30,7 %	(N = 101) 14,9 %	-	-
LEO 90100-35	(N = 141) 54,6 %	(N = 49) 6,1 %	-	-	(N = 135) 43,0 %	(N = 51) 7,8 %

**BDP : dipropionate de bêtaméthasone*

Dans l'étude LEO 90100-7, on a examiné l'effet d'ENSTILAR sur le psoriasis du cuir chevelu en mesurant le pourcentage de sujets présentant un « succès thérapeutique » selon l'EGM du cuir chevelu à la semaine 4.

Tableau 4. Pourcentage de sujets présentant un « succès thérapeutique » selon l'EGM du cuir chevelu à la semaine 4.

	ENSTILAR	BDP dans l'excipient de mousse	Calcipotriol dans l'excipient de mousse
LEO 90100-7	(N = 100) 53,0 %	(N = 101) 47,5 %	(N = 101) 35,6 %

ENSTILAR était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que le calcipotriol et elle

affichait également un taux de succès thérapeutique plus élevé que le BDP, mais ces résultats n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

Les effets d'une application par jour d'ENSTILAR sur les démangeaisons et le manque de sommeil ont été examinés lors de l'étude LP0053-1001 au moyen d'évaluations selon une échelle visuelle analogue (EVA) horizontale qui varie de 0 millimètre (mm) (aucune démangeaison, aucune perte de sommeil) à 100 mm (la pire des démangeaisons que vous ayez ressenties, la pire perte de sommeil possible). Seuls les sujets qui avaient signalé des démangeaisons et un manque de sommeil dû à celles-ci au début de l'étude ont été évalués.

Figure 1. Pourcentage de sujets présentant un soulagement d'au moins 70 % des démangeaisons par rapport à l'état initial dans l'étude LP0053-1001

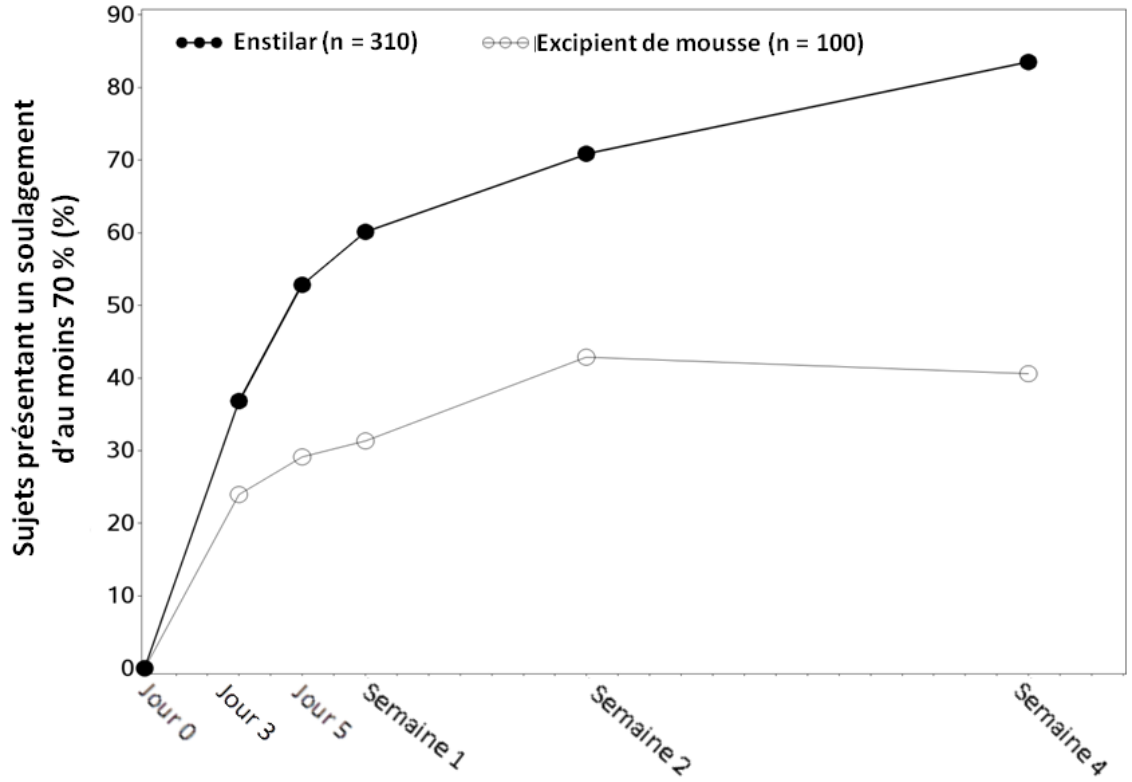
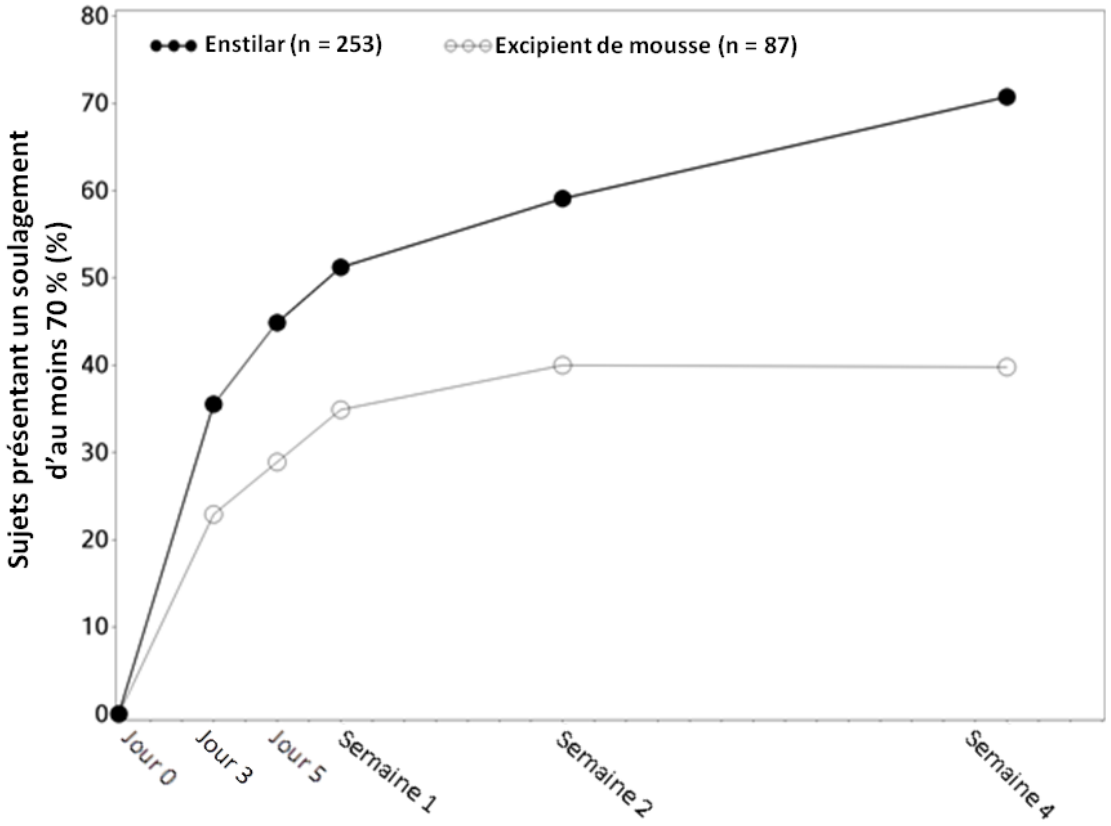


Figure 2. Pourcentage de sujets présentant un soulagement d'au moins 70 % du manque de sommeil dû aux démangeaisons par rapport à l'état initial dans l'étude LP0053-1001



Pour le critère de soulagement d'au moins 70 % des démangeaisons et du manque de sommeil dû à celles-ci, on a observé des écarts statistiquement significatifs favorisant les sujets ayant reçu ENSTILAR comparativement à ceux ayant reçu l'excipient de mousse à compter du jour 3 et ce, tout au long de la période de traitement.

L'étude LP0053-1001 a examiné le critère de qualité de vie au moyen du questionnaire générique EQ-5D-5L et de l'indice DLQI, propre à l'aspect dermatologique. Les sujets ayant reçu ENSTILAR présentaient une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie, telle que mesurée par l'indice DLQI, par rapport à ceux ayant reçu l'excipient de mousse à compter de la semaine 1 et tout au long de la période de traitement. Selon le questionnaire EQ-5D-5L, les sujets ayant reçu ENSTILAR présentaient une amélioration statistiquement significative par rapport à ceux ayant reçu l'excipient de mousse à compter de la semaine 4.

13.3 Utilisation à long terme

On ne dispose d'aucune donnée à long terme sur ENSTILAR.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë et chronique
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 à la substance. Ces études ont montré 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 le rat, de 18 µg/kg/jour chez le pourceau miniature et de 3,6 µg/kg/jour chez le chien. Lors des études sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique, les principaux signes de la toxicité étaient une perte de poids corporel, des augmentations des taux sériques ou plasmatiques du calcium, de la créatinine et de l'urée, une toxicité rénale et des calcifications des tissus mous. Ces modifications découlaient de l'absorption exagérée de calcium et de phosphore de l'intestin et sont caractéristiques d'une surdose de vitamine D. Le rein était le principal organe cible de la toxicité; des lésions et des calcifications tubulaires étaient apparentes chez toutes les espèces étudiées après une hypercalcémie prolongée.

Dipropionate de bêtaméthasone : Le dipropionate de bêtaméthasone est un corticostéroïde largement utilisé et bien caractérisé pour lequel on a montré des effets métaboliques et toxicologiques typiques des corticostéroïdes. L'administration orale de dipropionate de bêtaméthasone pendant une période pouvant aller jusqu'à 13 semaines chez le rat produisait les signes attendus de toxicité, y compris la perte de poids, une leucopénie ou une lymphopénie et des diminutions proportionnelles à la dose du poids du thymus et de la rate, ainsi que des manifestations pathologiques dans ces organes. Une réduction du gain de poids a été observée chez les femelles, à toutes les doses (0,02, 0,06 et 0,2 mg/kg) et à dose élevée et moyenne chez les mâles. Le nombre des globules blancs a diminué (leucopénie) avec une diminution du nombre de lymphocytes (lymphopénie) dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Dans une étude cutanée de 13 semaines sur des souris, les effets indésirables (réduction de la prise de poids ou manifestations pathologiques dans la rate et le thymus) ont été observés à des doses supérieures à 10 µg/kg/jour. Dans la présente étude, on estime que la DSENO était de 3,3 µg/kg/jour. En général, les résultats des études sur la toxicité de doses répétées ont montré que les effets indésirables étaient associés à l'activité pharmacologique connue du dipropionate de bêtaméthasone qui est doté de propriétés immunosuppressives.

Calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone : Deux études d'une durée de quatre semaines et de neuf mois, respectivement, ont été menées afin d'évaluer la toxicité cutanée locale et générale chez le pourceau miniature. Lors des deux études, les pourceaux miniatures ont reçu une application locale quotidienne d'un onguent de calcipotriol et de bêtaméthasone, à des doses de 2/20, 10/100 ou 50/500 µg/g. On a principalement observé un érythème d'une gravité variable, essentiellement chez le groupe recevant la dose élevée. On n'a observé aucun effet général après quatre semaines, mais après neuf mois, l'absorption générale a entraîné une atrophie de la peau non traitée.

Tolérance locale

Une étude de tolérance dermique de quatre semaines a été menée chez quatre pourceaux miniatures en vue d'évaluer les différences entre le potentiel irritant de la mousse de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone ainsi que du véhicule. Le traitement consistait en une application non occlusive par jour pendant quatre semaines. Le traitement avec la mousse de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone a entraîné une irritation de la peau très légère, visible cliniquement et au microscope ainsi qu'une atrophie épidermique multifocale minime. Aucun changement de la peau n'a été observé après le traitement avec le véhicule de mousse correspondant.

Reproduction et tératogénicité
On n'a effectué aucune étude sur la reproduction d'animaux ayant reçu du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone.

Calcipotriol : Les études où les animaux avaient reçu du calcipotriol par voie orale, à des doses allant jusqu'à 54 µg/kg/jour, n'ont révélé aucune baisse de la fertilité ou de la capacité générale de reproduction des rats mâles ou femelles, ni sur leur progéniture de génération F1.

On a mené des études sur la tératogénicité du calcipotriol administré par voie orale à des rats et à des lapins. Chez le lapin, on a constaté des cas de toxicité maternelle (perte de poids, réduction de l'apport alimentaire, mortalité maternelle et avortement) et fœtale à la dose de 12 µg/kg/jour. La dose de 36 µg/kg/jour a entraîné des toxicités maternelle et fœtale aux caractéristiques similaires; en outre, on a observé une plus forte incidence de l'ossification incomplète des os pubiens et des phalanges de membres antérieurs des fœtus. Au cours d'une étude chez le rat, la dose de 54 µg/kg/jour a entraîné une plus forte incidence d'anomalies du squelette (fontanelles trop grandes et côtes surnuméraires). La présence de fontanelles trop grandes était sans doute attribuable aux effets du calcipotriol sur le métabolisme calcique. La valeur estimée de la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 18 µg/kg/jour chez le rat et de 4 µg/kg/jour chez le lapin.

Une étude du développement péri et post-natal a été menée chez le rat. Des rates gravides Wistar ont reçu du calcipotriol une fois par jour, à des doses de 0, 6, 18 ou 54 µg/kg/jour, depuis le 15e jour de gestation jusqu'au 20e jour du post-partum. On n'a pas observé d'effets particuliers sur aucun des paramètres, que ce soit la survie, le comportement, le poids corporel, les portées et alimenter ou élever les petits.

Dipropionate de bêtaméthasone : Des études chez le rat portant sur le dipropionate de bêtaméthasone avec des doses orales allant jusqu'à 200 µg/kg/jour chez le mâle et des doses orales allant jusqu'à 1 000 µg/kg/jour chez la femelle, n'ont révélé aucune baisse de la fertilité.

Il a été démontré que les corticostéroïdes ont des effets tératogènes sur les animaux de laboratoire, lorsqu'ils sont administrés de façon générale à des doses relativement faibles. Le dipropionate de bêtaméthasone s'est révélé tératogène chez la souris et le lapin lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée à des doses de 156 µg/kg/jour et de 2,5 µg/kg/jour, respectivement. Les anomalies observées comprenaient l'hernie ombilicale, l'exencéphalie, des malformations du squelette et la fente palatine.

Une étude du développement péri et post-natal a été menée chez le rat. On a étudié les effets du dipropionate de bêtaméthasone lorsqu'il est administré par voie orale à des rates gravides depuis le 6e jour de gestation jusqu'au 20e jour du post-partum à des doses de 0, 100, 300 et 1 000 µg/kg/jour. On a observé une diminution du poids corporel maternel et le prolongement de la période de gestation dans les groupes de traitement. En outre, on a observé une diminution du taux de survie moyen des petits, une diminution du poids corporel et une atténuation du réflexe de redressement. On n'a observé aucun effet sur la capacité d'apprentissage après le sevrage ni sur la capacité de reproduction chez la descendance des rates traitées.

Mutagénicité
Calcipotriol : Le calcipotriol n'a donné lieu à aucun effet génotoxique lors du test d'Ames de mutation génique, de l'essai sur le locus TK des lymphomes de souris, du test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains, ni du test du micronoyau chez la souris.

Dipropionate de bêtaméthasone : Le dipropionate de bêtaméthasone n'a donné lieu à aucun effet génotoxique lors du test d'Ames de mutation génique, de l'essai sur le locus TK des lymphomes de souris ni du test du micronoyau chez le rat.

Cancérogénicité

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. La dose la plus élevée a été considérée comme étant la dose maximale tolérée pour le traitement de la peau de souris par le calcipotriol. Le taux de survie diminuait à 10 et 30 µg/kg/jour, surtout chez les mâles. La diminution du taux survie était associée à une incidence accrue d'uropathie obstructive, probablement causée par des changements de la composition urinaire liés au traitement. Il s'agit d'un effet prévisible du traitement avec des doses élevées de calcipotriol ou d'autres analogues de la vitamine D. On n'a observé aucun effet cutané ni de cancérogénicité cutanée ou générale.

Une étude de 104 semaines a été menée chez le rat mâle et femelle dans le but d'évaluer l'effet cancérogène du calcipotriol administré par voie orale à des doses de 1, 5 et 15 µg/kg/jour. À partir de la semaine 71, on a réduit la dose à 10 µg/kg/jour chez les animaux des deux sexes recevant la dose élevée. On a observé une augmentation des adénomes bénins à cellules-C liée au traitement dans la thyroïde des femelles ayant reçu une dose de 5 ou de 15 µg/kg/jour et des mâles ayant reçu une dose de 15 µg/kg/jour. On a observé une augmentation des phéochromocytomes bénins liée au traitement dans les surrénales des mâles ayant reçu une dose de 15 µg/kg/jour. Il n'y avait aucune autre différence statistiquement significative d'incidence de tumeur comparativement au groupe témoin. On ignore la pertinence de ces observations pour les patients.

Dipropionate de bêtaméthasone : Lorsque le dipropionate de bêtaméthasone est appliqué localement à des souris CD-1 pendant une période allant jusqu'à 24 mois à des doses d'environ 1,3, 4,2 et 8,5 µg/kg/jour pour les femelles, et de 1,3, 4,2 et 12,9 µg/kg/jour pour les mâles, on n'a observé aucune différence significative d'incidence de tumeur comparativement au groupe témoin.

Lorsque le dipropionate de bêtaméthasone a été administré par gavage à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles pendant une période allant jusqu'à 24 mois à des doses de 20, 60 et 200 µg/kg/jour, on n'a observé aucune différence significative d'incidence de tumeur comparativement au groupe témoin.

Photococancérogénicité

Calcipotriol : Dans une étude où des souris nues albinos ont été exposées de façon répétée à des rayons ultraviolets (UV) tout en recevant une application locale de calcipotriol pendant 40 semaines aux mêmes doses que celles de l'étude de cancérogénicité cutanée (voir ci-dessus), on a observé une diminution du temps nécessaire pour que lumière UV provoque la formation de tumeurs de la peau (statistiquement significative chez les mâles uniquement), ce qui laisse croire que le calcipotriol peut amplifier l'effet des rayons UV à causer des tumeurs cutanées. On ignore la pertinence clinique de ces observations.

Dipropionate de bêtaméthasone : Aucune étude de photococancérogénicité n'a été effectuée avec le dipropionate de bêtaméthasone seul.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PRENSTILAR®
Mousse d'aérosol de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Enstilar® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Enstilar®.

Pourquoi Enstilar® est-il utilisé?
Enstilar® sert au traitement d'adultes atteints d'une maladie de peau appelée psoriasis vulgaire.

Comment Enstilar® agit-il?
Enstilar® contient deux médicaments : du calcipotriol et de la bêtaméthasone, qui agissent ensemble pour maîtriser le psoriasis.

Le psoriasis entraîne la formation de zones d'inflammation de la peau où des cellules cutanées croissent trop vite, ce qui provoque l'apparition de plaques de peau rouges, squameuses et épaisses.

Le calcipotriol, une substance qui ressemble à la vitamine D, permet de ralentir la prolifération des cellules cutanées jusqu'à sa vitesse normale. La bêtaméthasone, un corticostéroïde, sert à réduire l'inflammation (rougeur, enflure et démangeaisons).

Quels sont les ingrédients de Enstilar®?
Ingrédients médicinaux : calcipotriol (sous forme de monohydrate) et bêtaméthasone (sous forme de dipropionate).

Ingrédients non médicinaux : tout-rac-α-tocophérol, butylhydroxytoluène, paraffine liquide, éther de polyoxypropylène-11-stéaryle et paraffine blanche molle.

Propulseurs : butane, oxyde de diméthyle

Enstilar® est offert sous les formes posologiques qui suivent :
Enstilar™ est une mousse d'aérosol non expansive blanche à blanc cassé contenant 50 mcg/g de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et 0,5 mg/g de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate). Il s'agit d'un produit inodore et sans alcool.

N'appliquez pas Enstilar®:
- si vous êtes allergique à un des ingrédients entrant dans la composition d'Enstilar™ ou du contenant (aluminium);
- si vous êtes atteint(e) d'une affection qui perturbe les taux de calcium;
- si vous souffrez d'une infection cutanée causée par un virus, un champignon, une bactérie ou un parasite;

- si vous êtes atteint d'une maladie de la peau liée à la tuberculose;
- sur des zones de dermite périorale (éruption cutanée autour de la bouche);
- sur des zones de peau mince, des vergetures ou en regard de veines fragiles;
- sur des zones de peau sèche qui pèle, causée par une affection appelée ichtyose;
- sur des zones atteintes d'acné (boutons, rougeurs), d'acné rosacée (peau du visage rouge), des ulcères ou des lésions;
- si vous avez un type de psoriasis avec une inflammation grave appelé psoriasis érythrodermique ou un type de psoriasis avec des ampoules (cloques) remplies de pus appelé psoriasis pustuleux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Enstilar®, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- vous souffrez du diabète;
- vous avez une infection cutanée ou les zones de peau atteintes de psoriasis se sont infectées;
- vous prenez d'autres médicaments contenant des corticostéroïdes ou du calcipotriol;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans;
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.

Autres mises en garde à connaître :
- N'appliquez pas Enstilar® sur votre visage, sous les aisselles, dans la région de l'aine, dans les replis cutanés ou sur des zones de peau éraflée.
- Après l'application d'Enstilar®, ne couvrez, n'enveloppez ou ne pansez pas la zone de peau traitée.
- Évitez ou limitez l'exposition prolongée à la lumière du soleil naturelle et artificielle (comme la photothérapie, les lits de bronzage et les lampes solaires) lorsque vous utilisez Enstilar®.
- L'utilisation d'Enstilar® n'est pas recommandée chez les enfants

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

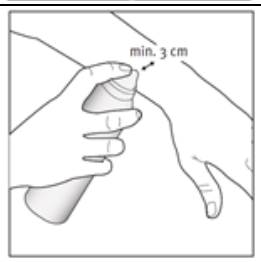
Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Enstilar® :
L'utilisation d'Enstilar® avec d'autres médicaments n'a pas été étudiée. Toutefois, puisque les médicaments peuvent interagir entre eux, avertissez votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments pour le traitement du psoriasis. En particulier, avertissez-les si vous prenez des médicaments qui contiennent des corticostéroïdes.

Comment prendre Enstilar® :

<u>Utilisation appropriée</u>
- Utilisez seulement sur les zones de la peau atteintes de psoriasis. Si vous appliquez involontairement de la mousse sur la peau saine, essuyez-la avant qu'elle ne se répande.
- Si vous avez appliqué involontairement de la mousse sur les yeux, la bouche, la région génitale ou les seins si vous allaitez, bien laver ou rincer la région atteinte.

- Utilisez Enstilar® dans un endroit bien ventilé et évitez d'inhaler.
- Laissez les zones traitées à l'air libre. N'appliquez pas de bandage sur la peau; ne la couvrez pas et ne l'enveloppez pas. Vous devez laisser Enstilar® sur le corps jusqu'à ce qu'il soit complètement absorbé. Pour un effet optimal, ne prenez pas de douche ou de bain immédiatement après l'application de la mousse.
- Après l'application de la mousse, évitez tout contact avec des tissus qui sont facilement tachés par de la graisse (p. ex. la soie).

A. Lorsqu'utilisé sur le corps :

1. Agitez le contenant pendant quelques secondes avant l'utilisation.	
2. Tenez le contenant à au moins 3 cm (1,2 po) de la peau, puis vaporisez.	
3. On peut appliquer la mousse en tenant le contenant dans n'importe quel sens, sauf à l'horizontale. Le produit peut entraîner une sensation de froid lorsque vaporisé sur la peau, à cause des propulseurs qui s'évaporent.	
4. Frottez délicatement la mousse sur les régions atteintes de votre peau.	
5. Lavez-vous les mains après avoir utilisé Enstilar® (à moins que vous n'utilisiez celui-ci pour vous soigner les mains). Cette mesure permettra de ne pas mettre de la mousse accidentellement sur d'autres endroits du corps (en particulier le visage, la bouche et les yeux).	

B. Lorsqu'utilisé sur le cuir chevelu :

1. Peignez vos cheveux secs afin de faire tomber les squames qui se détachent.
2. Agitez le contenant pendant quelques secondes avant l'utilisation.

3. Tenez le contenant à au moins 3 cm de la peau. Vaporisez directement dans la paume de la main. On peut vaporiser la mousse en tenant le contenant dans n'importe quel sens, sauf à l'horizontale.

   Le produit peut entraîner une sensation de froid lorsque vaporisé sur la peau, à cause des propulseurs qui s'évaporent

4. Prenez la mousse avec le doigt et appliquez-la directement sur les zones atteintes. Minimisez l'application dans les cheveux pour que le produit soit plus facile à enlever. Frottez délicatement la mousse sur le cuir chevelu.

5. Lavez-vous bien les mains après l'utilisation d'Enstilar. Cette mesure permettra de ne pas mettre de la mousse accidentellement sur d'autres endroits du corps (en particulier le visage, la bouche et les yeux).

Lorsque vous vous lavez les cheveux, les instructions suivantes peuvent être utiles :

1. Appliquez un shampooing léger et non médicamenté sur les **cheveux secs**, surtout aux endroits où la mousse a été appliquée.

   Il est plus facile d'enlever Enstilar lorsque le shampooing est appliqué sur les cheveux secs, puisque l'eau dilue l'effet nettoyant du shampooing.

2. Massez le shampooing sur les **cheveux secs/cuir chevelu**.
   Laissez le shampooing sur le cuir chevelu pendant quelques minutes avant de rincer.

3. Rincez à fond avec de l'eau.

4. Répétez un shampooing normal si nécessaire.

Dose habituelle :
Appliquez une fois par jour sur les surfaces atteintespendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaine. N'utilisez pas le produit à plus de 15 g/jour. Un contenant de 60 g peut durer au moins 4 jours. La dose maximale d'Enstilar® (y compris d'autres produits contenant du calcipotriol) est de 100 g par semaine.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Enstilar®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié d'utiliser Enstilar®, utilisez-le aussitôt que vous vous en rendez compte. Reprenez votre horaire habituel pour la prochaine application. N'appliquez pas Enstilar® plus d'une fois par jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Enstilar®?
En utilisant Enstilar®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de l'utilisation d'Enstilar™ peuvent comprendre les suivants :
- démangeaisons, irritation ou douleur
- sécheresse ou rougeur de la peau
- sensation de brûlure ou de piqûre
- divers types d'éruptions cutanées (dermite)
- acné
- petites taches blanches
- amincissement de la peau, vergetures ou veines superficielles
- rougeur et enflure des follicules pileux
- modification de la pilosité
- infection cutanée
- éclaircissement de la couleur de la peau
- enflure du visage avec éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	

PEU FRÉQUENT **Aggravation du psoriasis :** plaques de peau rouges, squameuses et épaisses		✓	
RARE **Psoriasis pustuleux :** frissons, malaise, fièvre, mal de tête, arthralgie, perte de l'appétit, nausées, plaque rouge avec boutons jaunâtres			✓
Atteinte surrénalienne : fatigue, augmentation des mictions ou de la soif, difficulté à maîtriser la glycémie, faiblesse, perte de poids		✓	
TRÈS RARE **Réaction allergique :** étourdissements, démangeaisons, éruption cutanée enflure, difficulté à respirer			✓
Hypercalcémie : constipation, dépression, fatigue, augmentation des mictions ou de la soif, confusion mentale, nausées, vomissements			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez Enstilar® à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Une fois ouvert, il faut conserver le produit à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et l'utiliser dans les 6 mois et avant la date de péremption. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Contenu sous pression. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, poêles ou autres sources de chaleur. Ne pas percer le contenant, ni le jeter au feu, ni le conserver à des températures dépassant 50 °C. Ce produit est très inflammable. Ne pas utiliser en présence d'une flamme nue ou d'étincelles.

Pour en savoir davantage au sujet de Enstilar®, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
  - Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php); le site Web du fabricant www.leo-pharma.ca ou en téléphonant au 1 800 263-4218.

Le présent dépliant a été rédigé par LEO Pharma Inc.

®Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill (Ontario) L3T 7W8

Dernière révision 2020, janvier 22