

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Gel PrDOVOBET®

gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone

gel contenant 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

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8
www.leo-pharma.com/canada

Date de révision :
25 février 2020

N° de contrôle de la présentation: 234060

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

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	50

Gel PrDOVOBET®
gel de calcipotriol et de 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	Gel; 50 µg de calcipotriol (sous forme de monohydrate)/g et 0,5 mg de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate)/g	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

Le gel DOVOBET (gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone) est indiqué pour le traitement topique :

- du psoriasis vulgaire modéré à grave du cuir chevelu chez les patients âgés de 18 ans et plus, pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines;
- du psoriasis vulgaire léger à modéré sur le corps chez les patients âgés de 18 ans et plus, pendant une période pouvant aller jusqu'à huit semaines.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au gel DOVOBET ou à l'un des ingrédients de sa préparation ou à des composants du contenant (consulter la section intitulée 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 relatives à la tuberculose ou à la syphilis.
- Dermite périorale, atrophie cutanée, vergetures, fragilité des veines cutanées, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères, plaies, prurit périanal ou génital.
- Psoriasis érythrodermique, exfoliatif, pustuleux ou en gouttes.
- Personnes atteintes d'insuffisance rénale grave ou de troubles hépatiques graves.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le gel DOVOBET ne doit pas être appliqué sur le visage, les aisselles, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Des cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie et d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ont été observés lors de l'utilisation du gel DOVOBET (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Les patients qui appliquent le gel DOVOBET sur une peau exposée (p. ex. cuir chevelu chauve) 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 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 le gel DOVOBET, 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).

Des cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie ont été observés lors de l'utilisation du gel DOVOBET. En cas d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie, le traitement doit être interrompu

jusqu'à ce que les paramètres relatifs au métabolisme calcique se soient normalisés. Les effets du gel DOVOBET sur le métabolisme calcique après un traitement ayant duré plus de huit semaines n'ont pas été évalués (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Ophtalmologique

Le gel DOVOBET n'est pas destiné à un usage ophtalmique. Le gel DOVOBET peut provoquer une irritation oculaire. Éviter le contact avec les yeux ou la conjonctive.

Peau

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

Le gel 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 du gel DOVOBET (p. ex. se laver les mains après chaque application) afin d'éviter un transfert ou une application accidentels dans ces régions ou sur la bouche, sur les muqueuses ou dans les yeux (consulter la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La peau du visage est très sensible aux analogues de la vitamine D et aux corticostéroïdes. Des cas de dermite ont été observés lors de l'utilisation du gel DOVOBET. En cas de dermite faciale, le traitement du cuir chevelu par le gel 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. En cas de réactions indésirables associées aux corticostéroïdes et causées par une utilisation à long terme du gel DOVOBET, le traitement doit être interrompu (consulter la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).

On recommande qu'un traitement du psoriasis par produits topiques contenant un corticostéroïde, notamment le gel DOVOBET, soit interrompu 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 corticostéroïdes. Par conséquent, la supervision médicale doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du traitement.

Les infections cutanées concomitantes doivent être traitées par un antimicrobien approprié. Si l'infection s'aggrave, l'application du gel DOVOBET doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit convenablement traitée.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du calcipotriol et/ou des corticostéroïdes topiques durant la grossesse n'a pas été établie. Les femmes enceintes ont été exclues des études cliniques portant sur le gel DOVOBET. Lors de l'administration par voie générale à des animaux, le calcipotriol s'est avéré fœtotoxique et le dipropionate de bêtaméthasone, tératogène (consulter, dans la PARTIE II, la section intitulée TOXICOLOGIE, Reproduction et mutagénicité). L'utilisation du gel DOVOBET n'est pas recommandée chez les femmes enceintes.

Femmes qui allaitent : L'innocuité du calcipotriol et/ou des corticostéroïdes topiques pendant 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 le gel DOVOBET, 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 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) : Comme il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation du gel DOVOBET chez les enfants, il n'est pas recommandé chez ces patients. Les enfants peuvent être plus susceptibles que les adultes d'éprouver des effets indésirables liés 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.

Gériatrie (âge ≥ 65 ans) : Sur les 824 patients traités par le gel DOVOBET pour un psoriasis corporel lors d'études cliniques contrôlées de phases II et III, 124 étaient âgés d'au moins 65 ans et 36 étaient âgés d'au moins 75 ans. On a signalé plus fréquemment une augmentation du taux sanguin de l'hormone parathyroïde chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. Cependant, on ignore l'importance clinique de cette observation. Sur les 1 953 patients traités par le gel DOVOBET pour un psoriasis du cuir chevelu lors d'études cliniques contrôlées, 334 étaient âgés de 65 ans ou plus et 84 étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, les taux de signalement d'effets indésirables associés au gel DOVOBET étaient comparables chez les sujets âgés de 65 ans et plus et chez ceux âgés de moins de 65 ans.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Un traitement par le gel DOVOBET qui respecte les quantités recommandées (consulter la section intitulée 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 du gel DOVOBET 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 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 intitulées Endocrinien/métabolisme et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Études portant sur le psoriasis corporel

On a rassemblé les données concernant l'innocuité tirées d'essais cliniques multicentriques, prospectifs, à répartition aléatoire, contrôlés par un excipient et/ou une substance active, menés sur des sujets atteints de psoriasis en plaques ne touchant pas le cuir chevelu qui ont appliqué le produit à l'étude une fois par jour, pendant une période allant jusqu'à huit semaines. Au total, 824 patients ont été traités par le gel DOVOBET (gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone) et la dose hebdomadaire moyenne était de 29,0 g (dose médiane de 22,6 g). Les chercheurs ont considéré que les réactions indésirables au médicament étaient des effets indésirables pour lesquels une association avec le traitement à l'étude était au moins possible. Approximativement 6 % des patients traités par le gel DOVOBET ont ressenti un effet indésirable. Dans ces données rassemblées sur l'innocuité, l'effet indésirable le plus fréquemment observé dans le groupe du gel DOVOBET était le prurit.

Lors des essais cliniques contrôlés dont les données sur l'innocuité ont été rassemblées, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement par le gel DOVOBET chez 0,8 % des patients. Les patients ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables suivants : douleur au point d'application, douleur cutanée, irritation cutanée, dermite de contact, sécheresse cutanée, prurit ou psoriasis.

Études portant sur le psoriasis du cuir chevelu

Le programme d'essais cliniques portant sur le gel DOVOBET comprenait plus de 1 900 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu et traités par le gel DOVOBET. Approximativement 8 % des patients traités par le gel DOVOBET ont ressenti un effet indésirable. Selon les données tirées des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant était le prurit.

Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement par le gel DOVOBET chez de 0,1 à 0,2 % des patients. Les patients ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables

suivants : prurit, douleur ou irritation cutanée, dermite, irritation oculaire, éruption cutanée, sensation de brûlure, œdème du visage, folliculite ou sécheresse cutanée.

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.

Études cliniques portant sur le psoriasis corporel

Un essai clé (n = 1 152) à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par excipient et d'une durée de huit semaines a été mené en vue de comparer l'efficacité et l'innocuité du gel DOVOBET à celles de la bêtaméthasone (sous forme de dipropionate), à 0,5 mg/g du gel excipient, du calcipotriol, à 50 µg/g du gel excipient, ainsi que du gel excipient seul, administrés une fois par jour à des sujets atteints de psoriasis vulgaire léger ou modéré ailleurs que sur le cuir chevelu (tronc et/ou membres). L'évaluation globale par le chercheur (ÉGC) de la gravité de la maladie a permis de classer le psoriasis vulgaire comme étant léger ou modéré. L'étendue moyenne du psoriasis en début d'étude était comparable dans les quatre groupes (soit environ de 11 à 13 % de la surface du corps). La quantité moyenne hebdomadaire utilisée du médicament à l'étude durant l'étude était semblable dans les groupes du gel DOVOBET, du gel de bêtaméthasone et du gel excipient (soit environ de 28 à 32 g/semaine) et plus importante dans le groupe du calcipotriol (approximativement 37 g/semaine).

Les chercheurs ont considéré que les réactions indésirables au médicament étaient des effets indésirables pour lesquels une association avec le traitement à l'étude était au moins possible. Lors de l'essai clé, l'incidence d'abandons attribuables aux effets indésirables était la plus élevée dans le groupe du gel de calcipotriol (5,2 %), comparativement à 0,6 % dans le groupe du gel DOVOBET, à 0 % dans le groupe du gel de bêtaméthasone et à 0 % dans le groupe de l'excipient.

Parmi les patients traités par le gel DOVOBET, les effets indésirables associés au médicament ayant entraîné l'abandon étaient : douleur au point d'application, psoriasis et dermite de contact. Le chercheur a visuellement recherché les signes d'atrophie cutanée. Dans l'ensemble des groupes, aucun signalement n'a été associé à une atrophie cutanée, à des vergetures, à une télangiectasie, à une hypopigmentation cutanée ou à une hypertrichose.

Le Tableau 1 présente les effets indésirables associés aux médicaments signalés chez au moins 1 % des sujets de tout groupe de traitement de l'essai clé portant sur le gel DOVOBET et le psoriasis corporel. Dans l'ensemble, les effets indésirables associés aux médicaments ont été signalés plus fréquemment dans le groupe du gel de calcipotriol (5,3 %), suivi du groupe du gel DOVOBET (5,0 %), du groupe de l'excipient (4,2 %), puis du groupe du gel de bêtaméthasone (3,1 %).

Tableau 1. Effets indésirables associés aux médicaments s'étant produits chez ≥ 1 % des patients lors de l'essai clé portant sur le corps : ensemble des analyses sur l'innocuité

	Gel DOVOBET® (n = 482)	Gel de bêtaméthasone (n = 479)	Gel de calcipotriol (n = 96)	Gel excipient (n = 95)
Principal organe ou système ¹ Terme privilégié ¹	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Douleur au point d'application	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,1)
Infections et infestations				
Candidose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)
Investigations				
Augmentation du taux sanguin de l'hormone parathyroïde	7 (1,5)	6 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Dermite de contact	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)
Prurit	3 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,1)	2 (2,1)
Psoriasis	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)
Éruption papuleuse	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Irritation cutanée	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (1,1)	0 (0,0)

1) Codés selon la version 13.0 de MedDRA.

Études cliniques portant sur le psoriasis du cuir chevelu

Deux études cliniques comparatives clés et quatre études cliniques comparatives de confirmation ont été menées sur le psoriasis du cuir chevelu. Le Tableau 2 présente le résumé des effets indésirables associés au médicament signalés par au moins 1 % des patients de tout groupe de traitement des études clés sur le cuir chevelu. Dans l'ensemble, l'incidence de patients présentant au moins un effet indésirable associé au médicament était plus faible dans le groupe du gel DOVOBET.

Tableau 2. Effets indésirables associés au médicament signalés chez ≥ 1 % des patients lors des études clés portant sur le cuir chevelu : ensemble des analyses sur l'innocuité.

	Gel DOVOBET® (n = 1 093)	Gel de bêtaméthasone (n = 1 104)	Gel de calcipotriol (n = 548)	Gel excipient (n = 135)
Principal organe ou système¹ Terme privilégié¹	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)
Affections du système nerveux				
Céphalées	6 (0,5)	11 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,7)
Sensation de brûlure	2 (0,2)	6 (0,5)	10 (1,8)	0 (0,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	25 (2,3)	18 (1,6)	45 (8,2)	7 (5,2)
Irritation cutanée	5 (0,5)	5 (0,5)	15 (2,7)	3 (2,2)
Alopécie	4 (0,4)	6 (0,5)	3 (0,5)	2 (1,5)
Érythème	4 (0,4)	4 (0,4)	16 (2,9)	1 (0,7)
Sécheresse cutanée	1 (0,1)	3 (0,3)	6 (1,1)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Douleur	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,5)	3 (2,2)

1) Codés selon la version 6.1 de MedDRA.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) associés au médicament déterminés lors des études portant sur le psoriasis corporel

Voici la liste des effets indésirables peu courants signalés lors de l'essai clé portant sur le psoriasis corporel. Cette liste comprend en outre les effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients traités par le gel DOVOBET qui ne sont pas énumérés au Tableau 1, ci-haut. Les effets indésirables sont regroupés par classe d'organe ou de système (SOC) de MedDRA.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au point d'application, sensation de variation de la température corporelle.

Infections et infestations : cellulite, folliculite et sinusite.

Investigations : baisse de la phosphatémie.

Affections du système nerveux : étourdissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite, psoriasis en gouttes, éruption cutanée.

Affections vasculaires : rougeur du visage.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) associés au médicament déterminés lors des études portant sur le psoriasis du cuir chevelu

Les effets indésirables rares signalés lors des essais cliniques portant sur le psoriasis du cuir chevelu sont regroupés par classe d'organe ou de système de MedDRA, du plus fréquent au moins fréquent.

Affections oculaires : irritation oculaire

Infections : otite externe.

Investigations : hausse de la calcémie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : sensation de brûlure sur la peau, douleur ou irritation de la peau, folliculite, dermatite, dermatite de contact, érythème, acné, sécheresse cutanée, exacerbation du psoriasis, éruption et éruption pustuleuse, œdème du visage.

Consulter également la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ainsi que, dans la PARTIE II, la section intitulée ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales.

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 bétaméthasone.

Calcipotriol

Les effets indésirables comprennent : réactions au point d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de piqûre, sécheresse cutanée, érythème, éruption cutanée, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité. On a signalé 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 : atrophie cutanée, télangiectasie, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermite périorale, dermite de contact allergique, dépigmentation et milium colloïde. En cas de traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes topiques, il existe un risque d'apparition d'un psoriasis pustuleux généralisé.

Chez les adultes, des réactions générales associés à l'usage de produits topiques contenant un corticostéroïde, notamment le gel DOVOBET, se produisent rarement, mais ils 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 gel 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).

Effets indésirables associés au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

On a signalé les effets indésirables graves inattendus suivants, qui n'avaient pas été énumérés à la section des effets indésirables déterminés lors d'essais cliniques de la monographie du produit. Comme ces effets ont été signalés sur une base volontaire par une population d'une taille indéterminée, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ni d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament. La liste qui suit comporte des réactions signalées chez des patients qui utilisaient la préparation de DOVOBET sous forme de gel et/ou d'onguent.

Affections hématologiques et du système lymphatique : adénopathie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : œdème auriculaire.

Affections oculaires : glaucome.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : inefficacité du médicament, œdème périphérique.

Infections et infestations : gastro-entérite, infection des voies respiratoires, infection staphylococcique, infection des voies respiratoires supérieures.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : surdosage.

Affections du système nerveux : migraine, céphalée de tension.

Affections psychiatriques : idées suicidaires.

Affections du rein et des voies urinaires : néphrolithiase.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : psoriasis érythrodermique, atrophie cutanée, exfoliation cutanée.

Interventions chirurgicales et médicales : indications non autorisées.

Affections vasculaires : hématome.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Interactions médicament-habitudes de vie

Les patients qui appliquent le gel DOVOBET sur une peau exposée (p. ex. cuir chevelu chauve) doivent éviter une exposition excessive à la lumière du soleil naturelle et artificielle (p. ex. photothérapie, lits de bronzage, lampes solaires, etc.). (Consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagénèse).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le gel DOVOBET est offert en flacon.

Posologie recommandée et modification posologique

On doit appliquer le gel DOVOBET sur les zones atteintes du corps, une fois par jour, jusqu'à concurrence de huit semaines, et sur les zones atteintes du cuir chevelu, une fois par jour, jusqu'à concurrence de 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 quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 g et la dose hebdomadaire maximale ne doit pas dépasser 100 g de DOVOBET et/ou d'autres produits contenant du calcipotriol. La surface totale traitée sur l'ensemble du cuir chevelu et du corps ne doit pas dépasser 30 % de la surface du corps.

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

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une application du gel DOVOBET, 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.

Administration

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

Le gel DOVOBET ne doit pas être appliqué sur le visage, les yeux, les plis de flexion, les aines, ou les organes génitaux (consulter les sections intitulées MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Agiter le flacon avant chaque utilisation, puis appliquer le gel DOVOBET sur la zone atteinte. On doit se laver les mains après l'application.

Pour l'obtention d'un effet optimal, on déconseille de prendre une douche ou un bain ou, dans le cas d'une application sur le cuir chevelu, de se laver les cheveux, immédiatement après l'application du gel DOVOBET. On doit garder le gel DOVOBET sur la peau tout au long de la nuit ou de la journée. On doit avertir les patients de ne pas appliquer le gel DOVOBET sur le cuir chevelu dans les 12 heures précédant ou suivant une coloration, l'application d'une permanente ou tout traitement chimique des cheveux.

SURDOSAGE

L'utilisation de doses du gel DOVOBET (gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone) supérieures à celles recommandées peut entraîner une hausse de la calcémie, qui devrait se normaliser à l'arrêt du traitement. En cas de hausse de la calcémie, on recommande de mesurer cette dernière une fois par semaine, et ce, 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 le gel 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 le gel DOVOBET.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le gel DOVOBET est une association de calcipotriol, un analogue de la vitamine D, et de 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Le calcipotriol est aussi puissant que le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. 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. L'objectif thérapeutique de l'utilisation du calcipotriol est donc la normalisation de la croissance épidermique.

Les corticostéroïdes topiques tels que le dipropionate de bêtaméthasone possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives. En général, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'est pas élucidé. Cependant, une hypothèse veut que les corticostéroïdes déclenchent l'action des protéines inhibitrices de la phospholipase A_2 , ce qui entraverait la libération d'acide arachidonique et la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation.

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.

On a mené une étude visant à comparer le pouvoir atrophogène du dipropionate de bêtaméthasone contenu dans le gel DOVOBET à celui d'un onguent de dipropionate de bêtaméthasone offert sur le marché et celui du gel excipient. L'étude portait sur la comparaison intraindividuelle d'une application par jour, pendant quatre semaines, chez 48 volontaires sains. L'épaisseur de la peau a été mesurée par échographies, effectuées avant le traitement, puis hebdomadairement pendant la période de quatre semaines du traitement et, enfin, deux semaines après la fin du traitement. Le gel DOVOBET a entraîné un amincissement réversible de la peau semblable à celui provoqué par l'onguent de dipropionate de bêtaméthasone.

Pharmacocinétique

Absorption : L'exposition générale au calcipotriol et au dipropionate de bêtaméthasone découlant de l'application topique du gel DOVOBET est comparable à celle obtenue avec l'onguent DOVOBET chez le rat et le pourceau miniature. Des études cliniques menées avec de l'onguent radiomarqué ont révélé que l'absorption générale du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone contenus dans l'onguent DOVOBET est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lorsque l'onguent est appliqué sur une peau normale (625 cm^2) pour une période de 12 heures. L'application sur des plaques de psoriasis et sous des pansements occlusifs peut augmenter l'absorption des corticostéroïdes topiques.

Les taux du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les prélèvements sanguins des 34 patients atteints de psoriasis étendu et traités pendant quatre ou huit semaines avec du gel DOVOBET sur le cuir chevelu et de l'onguent DOVOBET sur le corps. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite du dipropionate de bêtaméthasone étaient quantifiables chez certains patients. L'activité biologique du métabolite du calcipotriol est inférieure à celle du calcipotriol; toutefois, l'activité du métabolite du dipropionate de bêtaméthasone ne peut pas être distinguée de celle de la molécule mère.

On a mesuré les concentrations sériques du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone ainsi que de leurs principaux métabolites, après quatre semaines d'une application unique quotidienne du gel DOVOBET sur 15 à 30 % de la surface du corps (zones du corps et du cuir chevelu). Les taux du calcipotriol et de son principal métabolite étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sériques et le dipropionate de bêtaméthasone était quantifiable dans un des échantillons de cinq des 43 patients (11,6 %). Le principal métabolite du dipropionate de bêtaméthasone était quantifiable chez 16 des 43 patients (37,2 %).

Métabolisme : Le métabolisme du calcipotriol à la suite de l'absorption générale est rapide et se produit dans le foie. Le calcipotriol est métabolisé en MC1046 (l'analogue cétonique α,β -insaturé du calcipotriol), qui est ensuite métabolisé 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 métabolisé en 17-propionate de bêtaméthasone et en bêtaméthasone, y compris les dérivés 6 β -hydroxy de ces composés par hydrolyse. Le 17-propionate de bêtaméthasone (B17P) est le principal métabolite.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer. Garder hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Protéger de la lumière, garder le flacon dans sa boîte. Utiliser dans les six mois suivant la première ouverture du flacon et avant la date de péremption.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Gel lipophile presque transparent, incolore ou blanchâtre.

Le gel DOVOBET est offert en flacon.

Composition

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

Ingrédients non médicamenteux : α-tocophérol, butylhydroxytoluène, éther de polyoxypropylène stéaryle, huile de ricin hydrogénée et paraffine liquide.

Conditionnement

Offert en flacons de polyéthylène de 60 g, 80 g et 2 x 60 g.

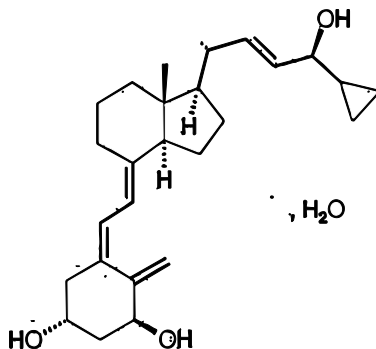
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

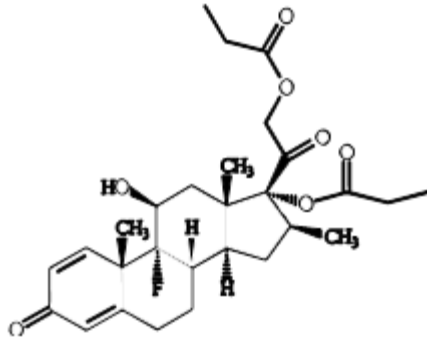
Substance pharmaceutique

Nom propre (D.C.I.) :	<u>Monohydrate 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-, monohydrate, (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)	Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 β ,16 β)
Nom 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, hydrate	9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate
Désignation en laboratoire :	MC 903 monohydrate MC 903, H ₂ O	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	504,6
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 développée ci-dessous.	

Formule développée :
Monohydrate de calcipotriol



Dipropionate de bêtaméthasone



Propriétés physicochimiques :

*Description :**Solubilité à la température ambiante :**Point de fusion :**Polymorphisme :**Autres caractéristiques :*Monohydrate de calcipotriol

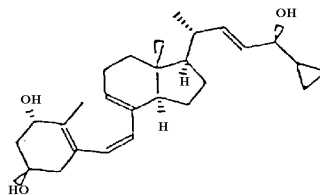
Substance cristalline blanche ou blanchâtre.

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

166 à 168 °C

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

Le calcipotriol est un dérivé de la vitamine D. Il est notamment 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 développée du « pré-calcipotriol » est illustrée comme suit :

Dipropionate de bêtaméthasone

Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

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.

176 à 180 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques portant sur le psoriasis corporel

Un essai clé (n = 1 152) à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par excipient et d'une durée de huit semaines a été mené en vue de comparer l'efficacité et l'innocuité du gel DOVOBET (gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone) à celles de la bêtaméthasone (sous forme de dipropionate) à 0,5 mg/g du gel excipient, à celles du calcipotriol à 50 µg/g du gel excipient, ainsi qu'à celles du gel excipient seul, administrés une fois par jour à des patients atteints de psoriasis vulgaire léger ou modéré ailleurs que sur le cuir chevelu (tronc et/ou membres, notamment cou, mains, fesses et pieds). Le cuir chevelu, le visage, les plis de flexion et les organes génitaux n'étaient pas traités et n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité. Selon l'évaluation globale par le chercheur (ÉGC) de la gravité de la maladie, les patients étaient atteints de psoriasis léger ou modéré. Les patients devaient également obtenir un score PASI (indice de surface et de gravité du psoriasis) de 2 ou plus, relativement à au moins une région du corps (c.-à-d. un psoriasis touchant au moins 10 % des bras et/ou 10 % du tronc et/ou 10 % des jambes).

Au début de l'étude, 78 % des patients présentaient une maladie de gravité modérée. L'étendue moyenne du psoriasis en début d'étude était comparable dans les quatre groupes de traitement (soit environ de 11 à 13 % de la surface du corps). La quantité moyenne hebdomadaire utilisée du médicament à l'étude durant l'étude était semblable dans les groupes du gel DOVOBET, du gel de bêtaméthasone et du gel excipient (soit environ de 28 à 32 g/semaine) et plus importante dans le groupe du calcipotriol (approximativement 37 g/semaine). L'âge moyen des sujets était de 48,6 ans (plage de 18 à 88 ans) et approximativement 60 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients était des Blancs (89,1 %), les autres étant des Noirs ou Afro-Américains (6,2 %) et des Asiatiques (2,6 %).

Les résultats relatifs au critère principal d'évaluation de la réponse (pourcentage de patients ayant obtenu une « maîtrise de la maladie », selon l'ÉGC, aux semaines 4 et 8) ont révélé qu'à la semaine 8, le gel DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que chacun des composants utilisés seuls. À la semaine 4, bien qu'une différence statistiquement significative n'ait pas été observée, par rapport à la bêtaméthasone dans le gel excipient, le gel

DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que le calcipotriol dans le gel excipient (consulter le tableau ci-dessous).

% de patients ayant obtenu une maîtrise de la maladie (disparue ou pratiquement disparue)*	Gel DOVOBET (n = 482)	Dipropionate de bêtaméthasone dans le gel excipient (n = 479)	Calcipotriol dans le gel excipient (n = 96)	Gel excipient (n = 95)
Semaine 4	13,3 %	12,5 %	5,2 % [†]	2,1 % [†]
Semaine 8	29,0 %	21,5 % [§]	14,6 % [§]	6,3 % [§]

* Chez les patients dont l'intensité de la maladie était légère au début de l'étude, la maladie devait avoir « disparu » pour qu'on la considère maîtrisée. * Chez les patients dont l'intensité de la maladie était modérée au début de l'étude, la maladie devait avoir « disparu » ou « presque disparu » pour qu'on la considère maîtrisée.

† Le gel DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, par rapport au traitement comparatif sous forme de gel ($p < 0,05$).

§ Le gel DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que le traitement comparatif sous forme de gel ($p < 0,01$).

Études cliniques portant sur le psoriasis du cuir chevelu

L'efficacité d'une application par jour du gel DOVOBET a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de huit semaines incluant au total plus de 1 000 patients traités par le gel DOVOBET atteints de psoriasis du cuir chevelu de gravité minimalement modérée, en fonction de l'ÉGC. Le nombre de patients atteints de psoriasis du cuir chevelu léger inclus dans les études était petit, ce qui rend les estimations de l'efficacité moins fiables dans ce sous-groupe. Les comparateurs étaient : le dipropionate de bêtaméthasone dans le gel excipient, le calcipotriol dans le gel excipient et, dans l'une des études, le gel excipient seul, tous appliqués une fois par jour. Les résultats du principal critère de réponse (absence de la maladie ou maladie très bénigne, selon l'ÉGC à la semaine 8) ont révélé que le gel DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que les comparateurs (voir le tableau ci-dessous). La majorité des patients qui ont répondu ont obtenu une amélioration satisfaisante avant quatre semaines de traitement. Les améliorations supplémentaires de l'efficacité au-delà de quatre semaines étaient minimales. Les résultats relatifs à la rapidité d'action en fonction des données recueillies à la semaine 2 ont également révélé que le gel DOVOBET est significativement plus efficace, sur le plan statistique, que les comparateurs.

% des patients avec absence de la maladie ou maladie très bénigne	Gel DOVOBET (n = 1 108)*	Dipropionate de bêtaméthasone (n = 1 118)*	Calcipotriol (n = 558)*	Gel excipient (n = 136)*
Semaine 2	53,2 %	42,8 % [†]	17,2 % [†]	11,8 % [†]
Semaine 4	60,7 %	52,9 % [†]	24,7 % [†]	14,7 % [†]
Semaine 8	69,8 %	62,5 % [†]	40,1 % [†]	22,8 % [†]

[†] Le gel DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que le traitement comparatif sous forme de gel ($p < 0,001$).

* Incluant les patients dont la maladie était bénigne au départ.

Une autre étude clinique, à répartition aléatoire et à l'insu du chercheur, a porté sur 312 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu de gravité minimalement modérée, en fonction de l'ÉGC, afin de comparer le gel DOVOBET, appliqué une fois par jour, à la lotion pour le cuir chevelu DOVONEX[®], appliquée deux fois par jour, pendant une période maximale de huit semaines. Les résultats du principal critère de réponse (absence de la maladie ou maladie très bénigne, selon l'ÉGC à la semaine 8) ont révélé que le gel DOVOBET était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que la lotion pour le cuir chevelu DOVONEX[®] (voir le tableau ci-dessous).

% des patients avec absence de la maladie ou maladie très bénigne	Gel DOVOBET (n = 207)	Lotion pour le cuir chevelu DOVONEX[®] (n = 105)
Semaine 4	55,1 % [†]	18,1 %
Semaine 8	68,6 % [†]	31,4 %

[†] Significativement plus efficace, sur le plan statistique, que la lotion pour le cuir chevelu DOVONEX[®] ($p < 0,001$).

Études spéciales

Une étude à répartition aléatoire et à double insu de 873 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu de gravité minimalement modérée (selon l'ÉGC) visait à comparer l'utilisation du gel DOVOBET à l'utilisation d'un gel excipient contenant du calcipotriol. Les deux traitements étaient appliqués une fois par jour, par intermittence, au besoin, jusqu'à concurrence de 52 semaines. La quantité moyenne de médicament à l'étude utilisée était de 10,6 g/semaine. Un groupe de dermatologues indépendants tenus dans l'ignorance des substances utilisées a recensé des effets

indésirables possiblement associés à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes sur le cuir chevelu. On n'a observé aucune différence entre les groupes de traitement, quant au pourcentage de patients qui manifestaient ces effets indésirables (soit 2,6 % dans le groupe du gel DOVOBET et 3,0 % dans le groupe du calcipotriol; $p < 0,73$). On n'a signalé aucun cas d'atrophie cutanée (selon l'évaluation visuelle d'un dermatologue).

Les effets sur le fonctionnement des surrénales et sur le métabolisme calcique ont fait l'objet d'une étude à étiquetage en clair 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 à étiquetage en clair 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 ≤ 18 µg/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

Études cliniques portant sur le psoriasis corporel

CODE DE L'ÉTUDE	TYPE / DURÉE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	POSOLOGIE / VOIE D'ADMINISTRATION	TRAITEMENT / N ^{BRE} DE PATIENTS	RÉSULTATS
LEO80185-G23	Étude de l'efficacité et de l'innocuité auprès de patients atteints de psoriasis vulgaire sur le corps 8 semaines	Étude multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, à double insu, à contrôle parallèle par témoin actif et témoin excipient <u>Principal paramètre d'évaluation</u> : % de patients dont la maladie était maîtrisée aux semaines 4 et 8	1. Gel DOVOBET (50 µg de calcipotriol sous forme de monohydrate/g + 0,5 mg de bêtaméthasone sous forme de dipropionate/g) 2. Bêtaméthasone dans le gel excipient (0,5 mg sous forme de dipropionate/g) 3. Calcipotriol dans le gel excipient (50 µg/g) 4. Gel excipient Une application topique par jour	Gel DOVOBET, n = 482; bêtaméthasone, n = 479; calcipotriol, n = 96; gel excipient, n = 95 Total : 1 152, répartis aléatoirement	On n'a observé aucune différence entre le gel DOVOBET et la bêtaméthasone dans le gel excipient, quant au pourcentage de patients ayant obtenu une maîtrise de la maladie à la semaine 4. Le gel DOVOBET (29 %) était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que la bêtaméthasone dans le gel excipient (21,5 %, $p = 0,008$), que le calcipotriol dans le gel excipient (14,6 %, $p < 0,002$) et que le gel excipient (6,3 %, $p < 0,001$), en ce qui a trait à l'obtention de la maîtrise de la maladie à la semaine 8. On a signalé des effets indésirables (EI) chez 26,0 % des patients traités par le gel DOVOBET, comparativement à 20,0 % de ceux traités par la bêtaméthasone dans le gel excipient, à 23,2 % de ceux traités par le calcipotriol dans le gel excipient et à 23,2 % de ceux traités par le gel excipient. Des EI dans la zone traitée se sont produits chez 2,7 % des patients du groupe du gel de DOVOBET, comparativement à 2,3 % de ceux du groupe du gel de bêtaméthasone, à 4,2 % de ceux du groupe du gel de calcipotriol et à 4,2 % de ceux du groupe du gel excipient.

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)**Études cliniques portant sur le psoriasis du cuir chevelu**

CODE DE L'ÉTUDE	TYPE / DURÉE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	POSOLOGIE / VOIE D'ADMINISTRATION	TRAITEMENT / N ^{BRE} DE PATIENTS	RÉSULTATS
MBL 0405 INT	Étude portant sur l'efficacité et l'innocuité chez des patients atteints de psoriasis du cuir chevelu 8 semaines	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à contrôle parallèle avec témoin actif et témoin excipient <u>Principal paramètre d'évaluation</u> : % de patients dont la maladie était maîtrisée à la semaine 8	1. Gel DOVOBET (50 µg de calcipotriol sous forme de monohydrate/g + 0,5 mg de bêtaméthasone sous forme de dipropionate/g) 2. Bêtaméthasone dans le gel excipient (0,5 mg sous forme de dipropionate/g) 3. Calcipotriol dans le gel excipient (50 µg/g) 4. Gel excipient Une application topique par jour	Gel DOVOBET, n = 541; bêtaméthasone, n = 556; calcipotriol, n = 272; gel excipient, n = 136 Total : 1 505, répartis aléatoirement	Le gel DOVOBET (71,2 %) était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que la bêtaméthasone dans le gel excipient (64,0 %, $p = 0,011$), que le calcipotriol dans le gel excipient (36,8 %, $p < 0,001$) et que le gel excipient (22,8 %, $p < 0,001$), en ce qui a trait à l'obtention de la maîtrise de la maladie à la semaine 8. Le pourcentage d'EI ressentis avec le gel DOVOBET et avec la bêtaméthasone dans le gel excipient était similaire (34,5 % et 34,9 %, respectivement) et avantageux, comparativement à celui du calcipotriol dans le gel excipient (46,2 %) et celui du gel excipient (40 %). Des EI lésionnels et périlésionnels ont été ressentis chez : 4,7 % du groupe du gel DOVOBET, 5,3 % du groupe de la bêtaméthasone dans le gel excipient, comparativement à 13,2 % du groupe du calcipotriol dans le gel excipient et à 13,3 % du groupe du gel excipient. Le gel DOVOBET a été plus efficace dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu et la fréquence de ses EI lésionnels et périlésionnels était faible.

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)**Études cliniques portant sur le psoriasis du cuir chevelu (suite)**

CODE DE L'ÉTUDE	TYPE / DURÉE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	POSOLOGIE / VOIE D'ADMINISTRATION	TRAITEMENT / N ^{BRE} DE PATIENTS	RÉSULTATS
MBL 0406 INT	Étude portant sur l'efficacité et l'innocuité chez des patients atteints de psoriasis du cuir chevelu 8 semaines	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à contrôle parallèle avec témoin actif <u>Principal paramètre d'évaluation</u> : % de patients dont la maladie était maîtrisée à la semaine 8	1. Gel DOVOBET 2. Bêtaméthasone dans le gel excipient (0,5 mg sous forme de dipropionate/g) 3. Calcipotriol dans le gel excipient (50 µg/g) Une application topique par jour	Gel DOVOBET, n = 568; bêtaméthasone, n = 563; calcipotriol, n = 286 Total : 1 417, répartis aléatoirement	Le gel DOVOBET (68,4 %) était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que la bêtaméthasone dans le gel excipient (61,0 %, $p = 0,008$) et que le calcipotriol dans le gel excipient (43,4 %, $p < 0,001$), en ce qui a trait à l'obtention de la maîtrise de la maladie à la semaine 8. Le pourcentage d'EI ressentis avec le gel DOVOBET et avec la bêtaméthasone dans le gel excipient était similaire (38,7 % et 41,0 %, respectivement) et avantageux, comparativement à celui du calcipotriol dans le gel excipient (46,1 %). Des EI lésionnels et périlésionnels ont été ressentis chez : 6,2 % du groupe du gel DOVOBET, 5,8 % du groupe de la bêtaméthasone dans le gel excipient, comparativement à 12,8 % du groupe du calcipotriol dans le gel excipient. Le gel DOVOBET a été plus efficace dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu et la fréquence de ses EI lésionnels et périlésionnels était faible.

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)**Études cliniques portant sur le psoriasis du cuir chevelu (suite)**

CODE DE L'ÉTUDE	TYPE / DURÉE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	POSOLOGIE / VOIE D'ADMINISTRATION	TRAITEMENT / N ^{BRE} DE PATIENTS	RÉSULTATS
MBL 0503 INT	<p>Étude portant sur l'efficacité, l'innocuité, la rechute et le phénomène de rebond chez des patients atteints de psoriasis du cuir chevelu</p> <p>8 semaines de traitement + 8 semaines d'observation (sans traitement)</p>	<p>Étude multicentrique, à répartition aléatoire, avec substance inconnue du chercheur, à contrôle parallèle avec témoin actif</p> <p><u>Principal paramètre d'évaluation</u> : % de patients dont la maladie était maîtrisée à la semaine 8</p>	<p>1. Gel DOVOBET (50 µg de calcipotriol sous forme de monohydrate/g + 0,5 mg de bêtaméthasone sous forme de dipropionate/g) Une application topique par jour</p> <p>2. Lotion pour le cuir chevelu Dovonex® (50 µg de calcipotriol/g)</p> <p>Deux applications topiques par jour</p>	<p>Gel DOVOBET, n = 207; lotion pour le cuir chevelu Dovonex®, n = 105</p> <p>Total : 312, répartis aléatoirement</p>	<p>Le gel DOVOBET (68,6 %) était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que la lotion pour le cuir chevelu Dovonex® (31,4 %, $p < 0,001$) pour l'obtention de la maîtrise de la maladie à la semaine 8. Les mesures de la qualité de vie favorisaient le gel DOVOBET.</p> <p>La fréquence des EI dans le groupe du gel DOVOBET (34,5 %) était significativement plus faible ($p < 0,001$) que dans le groupe de la lotion pour le cuir chevelu Dovonex® (56,7 %).</p> <p>Les EI lésionnels et périlésionnels dans le groupe du gel DOVOBET (3,4 %) étaient significativement moins nombreux ($p < 0,001$) que dans le groupe de la lotion pour le cuir chevelu Dovonex® (19,2 %).</p> <p>Le gel DOVOBET était plus efficace que la lotion pour le cuir chevelu Dovonex® pour le traitement du psoriasis du cuir chevelu.</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 sont pertinents, en ce qui a trait à 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.

Les autres agents thérapeutiques actuels agissent principalement par leurs effets cytostatiques et cytotoxiques imprécis sur les cellules prolifératives ou sur l'inhibition des réactions inflammatoires et immunologiques sous-jacentes. Par contre, on a découvert 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.

On a découvert que le calcipotriol inhibe 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 à la fois les kératinocytes et les cellules immunitaires. Par conséquent, l'inhibition par le calcipotriol des effets provoqués 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 révélé que l'action du calcipotriol est très semblable, qualitativement et quantitativement, à celle du 1,25(OH)₂D₃. Cela 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 sont remarquablement différents de ceux du 1,25(OH)₂D₃. Le 1,25(OH)₂D₃, forme active de la vitamine D₃, a de puissants effets sur le métabolisme calcique et une surdose produit une hypercalcémie et une hypercalciurie.

Des essais effectués sur des rats ont révélé que les effets du calcipotriol sur le métabolisme calcique sont 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 pharmacocinétiques du calcipotriol ont permis d'avancer l'hypothèse que ce faible pouvoir sur le métabolisme calcique est associé à une dégradation métabolique rapide du composé actif.

Études pharmacocinétiques du calcipotriol chez les animaux : Les paramètres pharmacocinétiques du ³H-calcipotriol ont été étudiés sur des rats et des pourceaux miniatures.

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. 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 associée 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 rats. 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. Les très fortes doses de calcipotriol qu'il serait nécessaire d'administrer afin d'étudier le métabolisme de cette substance chez l'humain empêchent la tenue de telles études, mais les résultats actuels permettent de croire fermement que le métabolisme du calcipotriol est qualitativement similaire chez le rat, le pourceau miniature et l'humain. De plus, les deux métabolites avaient perdu l'essentiel de l'activité biologique associée au calcipotriol, constituant ainsi une voie de désactivation pour le médicament.

Études pharmacocinétiques du calcipotriol et de la bêtaméthasone chez les animaux : Des études ont été menées sur des rats et des pourceaux miniatures afin de mesurer l'absorption et l'excrétion du [³H]-calcipotriol plus bêtaméthasone et de la [³H]-bêtaméthasone plus calcipotriol après une seule application cutanée de l'association des médicaments dans un excipient sous forme de gel et un autre sous forme d'onguent. Chez le pourceau miniature, l'absorption du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone était similaire à partir du gel et de l'onguent. Toutefois, chez le rat, le calcipotriol contenu dans le gel a été beaucoup moins bien absorbé que le calcipotriol contenu dans l'onguent. La principale voie d'excrétion du gel et de l'onguent était par les selles, à la fois pour le calcipotriol et pour la bêtaméthasone.

ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES *IN VIVO* DU CALCIPOTRIOL ET DE LA BÊTAMÉTHASONE

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	PRINCIPAUX RÉSULTATS
<p>Étude de l'absorption et de l'excrétion chez le rat Sprague-Dawley albinos</p>	<p>Dose unique de calcipotriol et de bêtaméthasone dans un gel, comparé à un onguent</p> <p>6M et 6F par groupe de dose (nourris) Application cutanée sur une surface de 10 cm² sur le dos</p> <p>1) [³H]-calcipotriol (50 µg/g) + bêtaméthasone (500 µg/g) 2) Calcipotriol (50 µg/g) + [³H]-bêtaméthasone (500 µg/g) Prélèvements à 0, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144 et 168 h</p> <p>Excrétion cumulative de la radioactivité totale (% de la dose appliquée) dans les urines, les selles, le foie, le sérum, le sang entier, la peau traitée, la carcasse, le lavage de la cage</p>	<p>1) <i>Absorption transdermique du calcipotriol</i> : gel 10 % (M9,0 %, F11,6 %), onguent 19 % (M15,8 %, F21,3 %) Concentrations les plus élevées observées dans les selles (gel et onguent), la peau traitée (gel et onguent) et la carcasse (gel et onguent)</p> <p>2) <i>Absorption transdermique de la bêtaméthasone</i> : gel 8 % (M8,1 %, F7,7 %), onguent 9 % (M9,3 %, F8,9 %) Concentrations les plus élevées observées dans les selles (gel et onguent) et les urines (gel et onguent)</p> <p>L'absorption de la bêtaméthasone était similaire à partir du gel et de l'onguent. Toutefois, le calcipotriol contenu dans le gel a été beaucoup moins bien absorbé que celui contenu dans l'onguent. La principale voie d'excrétion était par les selles, à la fois pour le calcipotriol et pour la bêtaméthasone.</p>
<p>Étude de l'absorption et de l'excrétion chez le pourceau miniature</p>	<p>Dose unique de calcipotriol et de bêtaméthasone dans un gel, comparé à un onguent</p> <p>4F par groupe de dose (à jeun) Application cutanée sur 2 surfaces de 150 cm² sur le flanc supérieur</p> <p>1) [³H]-calcipotriol (50 µg/g) + bêtaméthasone (500 µg/g) 2) Calcipotriol (50 µg/g) + [³H]-bêtaméthasone (500 µg/g) Prélèvements à 0, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144 et 168 h</p> <p>Excrétion cumulative de la radioactivité totale (% de la dose appliquée) dans les urines, les selles, le foie, le sérum, le sang entier, la peau traitée, le lavage de la cage</p>	<p>1) <i>Absorption transdermique du calcipotriol</i> : gel 2,4 %; onguent 3,5 % Concentrations les plus élevées observées dans le lavage de la cage (gel) et les selles (onguent)</p> <p>2) <i>Absorption transdermique de la bêtaméthasone</i> : gel 2,6 %; onguent 3,5 % Concentrations les plus élevées observées dans les selles (gel et onguent) et le lavage de la cage (onguent)</p> <p>L'absorption du calcipotriol et de la bêtaméthasone était similaire à partir du gel DOVOBET et de l'onguent DOVOBET. La principale voie d'excrétion était par les selles, à la fois pour le calcipotriol et pour la bêtaméthasone.</p>

Pharmacologie clinique

Lors d'un essai contrôlé à distribution aléatoire et à comparaison des avant-bras droit et gauche de sujets sains, le pouvoir atrophogène du gel DOVOBET (gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone) et la tolérance cutanée à ce produit ont été comparés à ceux de l'onguent Diprosone* (Schering Plough Ltée) contenant 0,5 mg de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate)/g et ceux du gel excipient de DOVOBET. L'échographie a révélé une diminution réversible semblable de l'épaisseur de la peau dans le cas du gel DOVOBET (10,6 %) et de l'onguent Diprosone* (11,1 %), appliqués une fois par jour, pendant quatre semaines. Toutefois, un effet d'amincissement de la peau statistiquement significatif a été observé avec le gel DOVOBET, comparativement au gel excipient. Cet effet a été réversible à la fin du traitement. Aucun signe clinique d'atrophie cutanée, de télangiectasie ou d'érythème n'a été observé.

L'effet vasoconstricteur du gel DOVOBET a été comparé à celui de Diprosone*, un puissant corticostéroïde de classe III, selon la classification de l'OMS. Le gel DOVOBET n'était pas bioéquivalent à l'onguent Diprosone*, car l'IC à 90 % du rapport de réponse de la perte de coloration évaluée par la valeur chromatométrique se situait de 0,64 à 0,95, soit à l'extérieur de l'intervalle prédéfini de 0,80 à 1,25. L'effet vasoconstricteur du gel DOVOBET était inférieur à celui de l'onguent Diprosone*. En fonction des résultats de cette étude, on ne s'attend pas à ce que la puissance du dipropionate de bêtaméthasone contenu dans le gel DOVOBET excède celle d'un puissant corticostéroïde de classe III, selon la classification de l'OMS.

TOXICOLOGIE

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

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 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 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.

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/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

Calcipotriol : La tolérabilité cutanée au 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 dans le groupe traité par calcipotriol, comparativement au groupe recevant un onguent placebo. La préparation de l'excipient de l'onguent est analogue à celle employée pour de nombreux corticostéroïdes offerts pour le traitement du psoriasis. L'amincissement cutané observé dans le cas d'applications de corticostéroïdes n'a pas été constaté dans le cas de l'onguent contenant du calcipotriol.

Calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone : Deux études de la tolérabilité cutanée relative à un onguent contenant du calcipotriol et de la bêtaméthasone ont été menées sur 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 à la bêtaméthasone, a été constatée après six 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. On a obtenu des résultats similaires lors de deux études de tolérabilité chez le lapin menées avec une préparation de calcipotriol et de bêtaméthasone sous forme de gel. En outre, on a effectué une étude d'irritation oculaire sur des lapins, avec une seule application oculaire (env. 100 mg) d'un gel de calcipotriol et de bêtaméthasone. On a observé une altération rose de la couleur de l'anneau palpébral et une ptose, qui se sont résorbées dans les six heures suivantes.

Reproduction et mutagénicité

On n'a effectué aucune étude sur la reproduction d'animaux ayant reçu du gel DOVOBET.

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. On a mené des études sur la tératogénicité du médicament administré par voie orale à des rats et à des lapins. Quelques déviations mineures se sont produites chez les rates gravides qui avaient reçu du calcipotriol par voie orale, à des doses allant jusqu'à 54 µg/kg/jour, du 6^e au 15^e jour de la gestation, attribuables aux effets pharmacologiques du calcipotriol sur le métabolisme calcique. Aucun effet tératogène n'a été observé. Chez les lapins, la dose de 36 µg/kg/jour de calcipotriol, 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-implantatoires, 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. 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 du calcipotriol n'a été observée.

Bêtaméthasone : Les études sur les corticostéroïdes chez les animaux ont révélé une toxicité, relativement à la reproduction (fente palatine, malformations squelettiques). Lors d'études sur la reproduction associée à l'administration orale à long terme de corticostéroïdes à des rats, on a observé une prolongation de la gestation et un travail long et difficile. On a aussi signalé une réduction de la survie, du poids corporel et du gain de poids des descendants. Aucune altération de la fertilité n'a été décelée.

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 lotion de calcipotriol pendant une période allant jusqu'à 24 mois, à des doses de 3, 10 ou 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.

Bêtaméthasone : Aucune étude sur la cancérogénicité n'a été effectuée.

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.

Bêtaméthasone : Aucune étude de photocancérogénicité n'a été effectuée avec le dipropionate de bêtaméthasone.

Calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone : Des souris albinos glabres ont été traitées à maintes reprises avec une lotion de calcipotriol ou un gel de calcipotriol et de bêtaméthasone, puis ont subi une irradiation aux RUV. L'étude a révélé un effet d'augmentation similaire de la part du calcipotriol seul sur la réponse photobiologique de la peau, mais n'a révélé aucun effet de la part de l'association calcipotriol-bêtaméthasone.

TOXICITÉ CHRONIQUE DU CALCIPOTRIOL ET DU DIPROPIONATE DE BÊTAMÉTASONE

TYPE D'ÉTUDE	ANIMAL (SOUCHE)	DOSE / VOIE / DURÉE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Doses répétées	Pourceaux miniatures (Göttingen) 3M/3F par groupe	Onguent calcipotriol/bêtaméthasone : 0, 2/20, 10/100, 50/500 µg/g Une application topique par jour, pendant 4 semaines	Effet cutané irritant proportionnel à la dose à 50/500 µg/g, sans signe de toxicité générale. Concentration à laquelle aucun effet indésirable ne peut être observé : 10/100 µg/g de calcipotriol et bêtaméthasone Érythème très léger dans le groupe à 10/100 µg/g; érythème léger à modéré dans le groupe à 50/500 µg/g.
Doses répétées	Pourceaux miniatures (Göttingen) 5M/5F par groupe	Onguent calcipotriol/bêtaméthasone : 0, 2/20, 10/100, 50/500 µg/g Une application topique par jour, pendant 9 mois	Érythème persistant modéré à grave dans les groupes à 10/100 et à 50/500 µg/g, respectivement. Tendances associées au traitement : taux de Ca et de PO ₄ élevés (effet du calcipotriol), ainsi que diminution du poids des surrénales et atrophie cutanée (effet de la bêtaméthasone). Concentration à laquelle aucun effet indésirable ne peut être observé : 2/20 µg/g de calcipotriol et bêtaméthasone
Observations relatives à la dose	Souris (albinos glabres) 10F par groupe	1) Non traitées 2) Lotion de calcipotriol : 0, 3, 10, 30 µg/ml 3) Gel de calcipotriol et de bêtaméthasone : 0/0, 3/30, 10/100 µg/g Une application cutanée par jour, pendant 4 semaines	Des réactions cutanées (30 µg/ml et 30/300 µg/g), y compris un érythème, un œdème, une desquamation, un plissement et un épaissement, ainsi qu'une perte de poids corporel (30/300 µg/g) ont entraîné la cessation du traitement chez ces groupes après six jours d'administration. Amincissement de la peau et réduction du poids corporel proportionnels à la dose, dans les groupes du gel associant le calcipotriol et la bêtaméthasone. Observations cliniques (confirmées par évaluation histopathologique) d'une inflammation cutanée proportionnelle à la dose avec les deux préparations, y compris une modification des effets du calcipotriol par l'addition de la bêtaméthasone.

AUTRE TOXICITÉ DU CALCIPOTRIOL ET DU DIPROPIONATE DE BÊTAMÉTASONE

TYPE D'ÉTUDE	ANIMAL (SOUCHE)	DOSE / VOIE / DURÉE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Phototoxocité	Souris (albinos glabres) 24F par groupe	1) Non traitées (RUV aux doses 0, 1, 2) 2) Lotion de calcipotriol : 0 (excipient), 1, 3, 10 µg/ml (dose RUV 1) 3) Gel de calcipotriol et de bêtaméthasone : 0/0 (excipient), 1/10, 3/30, 10/100 µg/g (dose RUV 1) 4) Gel de triamcinolone : 5 000 µg/g (dose RUV 1) Une application cutanée par jour, pendant 4 semaines Dose RUV 1 DEM (mesurée par instrument sur les animaux se déplaçant librement) = 2 doses standard d'érythème	<p><u>Excipient de la lotion de calcipotriol</u> : aucune modification histopathologique provoquée par les RUV.</p> <p><u>Lotion de calcipotriol (1 à 10 µg/ml)</u> : irritation cutanée et modifications des marqueurs histopathologiques provoquées indiquant une augmentation possible de la photocarcinogénèse.</p> <p><u>Excipient du gel de calcipotriol et de bêtaméthasone</u> : modifications macroscopiques et histopathologiques provoquées indiquant une irritation.</p> <p><u>Gel de calcipotriol et de bêtaméthasone (1/10 à 10/100 µg/g)</u> : aucune modification histopathologique provoquée par les RUV. Les réactions macroscopiques et les observations microscopiques au niveau de la peau de ces souris étaient semblables à celles des souris ayant reçu de la triamcinolone (qui, selon les données publiées, n'augmente pas la photocarcinogénèse).</p>
Phototoxocité	Souris (albinos glabres) 12F par groupe	1) Non traitées 2) Lotion de calcipotriol : 0 (excipient), 1, 3, 10 µg/ml 3) Gel de calcipotriol et de bêtaméthasone : 0/0 (excipient), 1/10, 3/30, 10/100 µg/g 4) Gel de triamcinolone : 5 000 µg/g Une application cutanée par jour, pendant 4 semaines Toutes les souris ont été exposées à une série de six doses de RUV. Doses RUV : 0,5; 0,7; 1,0; 1,4; 2,0; 2,8 DEM (mesurée par instrument)	<p>L'administration répétée d'une lotion de calcipotriol (jusqu'à 100 µg/ml) ou d'un gel de calcipotriol et de bêtaméthasone (jusqu'à 10/100 µg/ml), suivie d'une seule série d'expositions aux RUV, n'a eu aucun effet indésirable sur la dose d'érythème minimale de surveillance (DEM_s).</p> <p>Les réactions cutanées, les observations cliniques et les effets sur le poids corporel correspondaient aux effets connus des préparations à l'étude de cette étude. La DEM_s, la réaction cutanée et les observations cliniques dans le groupe 10/100 µg/g de calcipotriol et de bêtaméthasone étaient similaires à celles du groupe ayant reçu 5000 µg/g de triamcinolone,</p> <p>Ainsi, on n'a observé aucun signe d'inflammation cutanée provoquée par les RUV associée à l'application locale répétée de la lotion de calcipotriol ou du gel de calcipotriol et de bêtaméthasone.</p>

TOLÉRANCE LOCALE AU CALCIPOTRIOL ET AU DIPROPIONATE DE BÊTAMÉTASONE

TYPE D'ÉTUDE	ANIMAL	DOSE / VOIE / DURÉE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Tolérabilité cutanée	Lapin (n = 6)	Une application quotidienne de 100 mg d'onguent de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone (onguent DOVOBET®) et de 100 mg d'onguent excipient 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 d'onguent de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone (onguent DOVOBET®), de calcipotriol (50 µg/g), de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate) (0,5 mg/g) et d'onguent excipient 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.
Tolérabilité cutanée (non occlusive)	Lapin (NZB) (6M par groupe)	Une application locale quotidienne de 100 mg de gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone (gel DOVOBET®) et du gel excipient, pendant 3 semaines.	Irritation cutanée légère à modérée. Au jour 18, le score moyen de l'érythème (max. = 4) était de 1,0 pour le gel excipient et de 0,67 pour le gel DOVOBET®. L'irritation a été attribuée à l'excipient. Les lapins traités par le gel DOVOBET® présentaient une diminution du gain pondéral et des surrénales plus petites.
Tolérabilité cutanée (non occlusive)	Lapin (NZB) (6M par groupe)	Une application locale quotidienne de 100 mg de gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone (gel DOVOBET®) et du gel excipient, pendant 4 semaines.	Irritation cutanée légère à modérée. Au jour 28, le score moyen de l'érythème (max. = 4) était de 1,0 pour le gel excipient et de 1,5 pour le gel DOVOBET®. On a attribué l'irritation à l'une des substances actives ou à ces deux dernières, ainsi qu'à l'excipient. Les surfaces traitées et non traitées présentaient une diminution marquée de l'épaisseur des plis cutanés (effet de la bêtaméthasone). On a observé une perte pondérale causée par la bêtaméthasone au cours des 2 premières semaines de l'étude.
Irritation oculaire	Lapin (NZB) (5M)	Une seule application de 2 gouttes (env. 100 mg) de gel de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone (gel DOVOBET®).	Score moyen des lésions oculaires (max.) évaluées aux heures 24, 48 et 72 : opacité cornéenne 0(4), lésion de l'iris 0(2), érythème conjonctival 0(3), chémosis 0(4). Les seuls effets observés étaient une ptose et une légère altération rose de l'anneau palpébral, 1 h après le traitement, mais ces effets avaient disparu au bout de 6 h.

RÉFÉRENCES

1. Arndt K.A. « Psoriasis », dans *Manual of Dermatologic Therapeutics*, 4^e édition, New York (NY), Little Brown, 1989, p. 119-127.
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. 300-309.
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;37:889-895.
5. *BMS-181161 (calcipotriol): Dermal carcinogenicity study in mice* (étude n° 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 n° 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;43:4609-4619.
8. Clapp MJL. « The effect of diet on some parameters measured in toxicological studies in the rat », *Lab Anim*, 1980;14:253-261.
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;135:390-393.
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. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. « Isolation and Characterization of 1 α -Hydroxy-23-carboxytetranor-vitamin D, a Major Metabolite of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ », *Biochem*, 1979;18: 3977-83.
12. Haddad JG Jr, Min C, Mendelsohn M, Slatopolsky E, Hahn TJ. « Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol », *J Clin Endocrinol*, 1971;33:992-995.
13. Haussler MR, Cordy PE. « Metabolites and analogues of vitamin D », *JAMA*, 1982; 247(6):841-844.

14. Hayashi S, Sakaguchi T, Ozawa H. « Pharmacokinetic investigation of 17 α -desoxymethasone (A41304) in rats », *Chem Pharm Bulletin*, 1974;22:2771-2777.
15. Holliday MA, Egan TJ. « Renal function in man, dog and rat », *Nature*, 1962;193:748-750.
16. 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;113:1950-1957.
17. 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.
18. 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.
19. 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;115:431-433.
20. 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;10:647-649.
21. Koeffler HP, Hirji K, Itri L. « 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ - in-vivo and in-vitro effects on human preleukemic and leukemic cells », *Cancer Treatment Reports*, 1985;65:1399-1407.
22. Kragballe K. « Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903) », *Arch Dermatol*, 1989; 125:1647-1652.
23. 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;119:223-230.
24. Kragballe K, Wildfan IL. « Calcipotriol, a non-calcitropic vitamin D₃ analogue stimulates differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes », *Arch Dermatol Res.*, 1990;282:164-167.
25. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S *et al.* « Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy », *Br J Dermatol*, 1998;139:649-654.
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 Am Acad Dermatol*, 1984;

10:56-59.

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 », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1976;36:323-329.
29. Menter A, Gold L, Bukhalo M, Grekin S, Kempers S, Boyce BM, Ganslandt C, Villumsen J, Lebwohl M. « Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial », *J Drugs Dermatol*, 2013;12(1):92-98.
30. 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. 361-364.
31. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K *et al.* « An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris », *Br J Dermatol*, 1986;115:421-429.
32. Nguyen HT, Woodard JC. « Intranephronic calculosis in rats », *Am J Pathol*, 1980;100:39-56.
33. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J *et al.* « Topical calcipotriol in childhood psoriasis », *J Am Acad Dermatol*, 1997;36:203-308.
34. 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;84:1940-1944.
35. Shelley WB, Shelley ED. « Psoriasis » dans *Advanced dermatologic therapy*, sous la direction de Shelley WB et Shelley ED, Philadelphie, WB Saunders, 1987, p. 94-95.
36. 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;86:709-714.
37. 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;19:516-528.
38. Sorensen H, Binderup L, Calverley MJ, Hoffmeyer L, Andersen NR. « In-vitro metabolism of calcipotriol (MC903), a vitamin D analogue », *Biochem Pharmacol*, 1990;39:391-393.
39. Stagbert B, Roed-Petersen J, Menne T. « Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue », *Acta Derm Venereol*, 1989;69:147-150.

LEO®

40. Trees S, Marks R. « An explanation for the placebo effect of bland ointment bases », *Br J Dermatol*, 1975;92:195-198.
41. Wester RC, Bucks DA, Maibach HI. « In-vivo percutaneous absorption of hydrocortisone in psoriatic patients and normal volunteers », *J Am Acad Dermatol*, 1983;8:645-647.
42. Wood AW, Chang RL, Huang MT, Uskokovic M, Conney AH. « $1\alpha,25$ -Dihydroxy-vitamin D₃ inhibits phorbol ester-dependent chemical carcinogenesis in mouse skin », *Biochem Biophys Res Com*, 1983;116:605-611.
43. 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

Gel PRDOVOBET® gel de calcipotriol et de 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 du gel Dovobet® et il s'adresse spécifiquement aux patients. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du gel 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 :

Le gel Dovobet® s'applique sur la peau pour traiter les patients âgés de 18 ans et plus aux prises avec :

- un psoriasis du cuir chevelu modéré à grave (ce traitement peut durer jusqu'à 4 semaines) et
- des plaques de psoriasis léger à modéré sur le corps (ce traitement peut durer jusqu'à 8 semaines).

Les effets de ce médicament :

Le gel Dovobet® contient deux médicaments en un seul produit : du calcipotriol (une substance qui ressemble à la vitamine D) et de la bêtaméthasone (un corticostéroïde), 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 permet de ralentir le développement des cellules cutanées jusqu'à sa vitesse normale. La bêtaméthasone sert à réduire l'inflammation (rougeur, enflure et démangeaisons).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

N'utilisez pas le gel Dovobet® :

- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients ou au contenant du gel Dovobet®;
- si votre taux de calcium dans le sang est élevé;
- 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 ou des parasites (p. ex. gale), ou si vous êtes atteint(e) de tuberculose ou de syphilis;
- sur des zones de peau présentant une dermatite périorale (anneau rouge autour de la bouche), une ichtyose (peau sèche qui pèle), de l'acné (boutons), de la rosacée (peau du visage rouge);

- sur des zones où votre peau est mince ou ulcéreuse, en cas de plaies ouvertes ou de vergetures, ou si vos veines s'endommagent facilement;
- pour traiter d'autres types de psoriasis;
- si vous êtes atteint(e) d'une grave maladie du foie;
- si vous êtes atteint(e) d'une grave maladie du rein;
- dans les yeux ni sur de la peau qui démange dans la région génitale ou anale.

Les ingrédients médicamenteux sont :

Monohydrate de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone. Chaque gramme de gel contient 50 µg de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et 0,5 mg de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate).

Les ingrédients non médicamenteux sont :

α-tocophérol, butylhydroxytoluène, éther de polyoxypropylène stéaryle, huile de ricin hydrogénée et paraffine liquide.

Les composants du contenant sont :

polyéthylène

La forme posologique est :

Le gel Dovobet® est un gel presque transparent, incolore ou blanchâtre. Offert en flacons de 60 g, 80 g et de 2 x 60 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le gel Dovobet® si :

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

Le gel Dovobet® n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

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

Pendant que vous utilisez le gel Dovobet®, évitez toute exposition excessive à la lumière solaire (RUV), naturelle ou artificielle, comme celle qui est obtenue en photothérapie, dans les lits de bronzage, sous les lampes solaires, etc

N'appliquez pas de gel Dovobet® sur votre 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. N'appliquez pas le gel Dovobet® dans les yeux ni près des yeux. Le gel Dovobet® peut causer une irritation des yeux et de la peau du visage.

LEO®

Après l'application de gel Dovobet® sur votre corps, ne pas enveloppez la zone de peau traitée et ne la recouvrez pas d'un bandage ou d'un pansement.

Après l'application de gel Dovobet® sur le cuir chevelu, ne couvrez pas votre cuir chevelu avec un bonnet de douche, des bandages ou des pansements.

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 MÉDICAMENTEUSES

Avant d'utiliser le gel 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Appliquez toujours le gel Dovobet® exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose habituelle :

Appliquez le gel Dovobet® une fois par jour sur les zones atteintes. Le traitement sur le corps peut durer jusqu'à 8 semaines. Le traitement sur le cuir chevelu peut durer jusqu'à 4 semaines. Une fois le traitement terminé, si vous connaissez une nouvelle poussée de psoriasis, vous pouvez amorcer un nouveau cycle de traitement.

La dose maximale est de 15 g par jour ou de 100 g par semaine de Dovobet® et/ou de tout autre produit contenant du calcipotriol. La surface totale traitée sur l'ensemble du cuir chevelu et du corps ne doit pas excéder 30 % de la surface du corps.

Avant d'appliquer le gel Dovobet® :

- Ne l'appliquez que sur les zones de votre peau présentant des plaques de psoriasis, pas sur la peau qui ne présente pas de psoriasis.
- Si vous appliquez le gel Dovobet® sur votre cuir chevelu, vous n'avez pas à vous laver préalablement les cheveux.



AGITEZ bien le flacon avant l'utilisation. Retirez le capuchon.

Application du gel Dovobet® sur le corps :

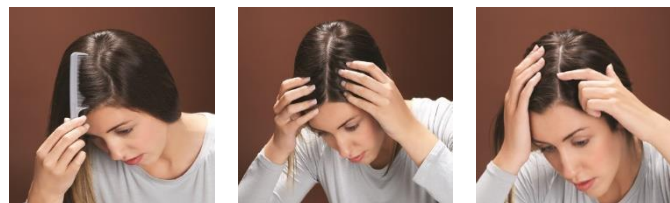


Appliquez une quantité suffisante de gel sur la zone atteinte afin de couvrir la plaque d'une couche uniforme. Il peut être utile d'étaler le gel en deux lignes perpendiculaires formant une croix à l'intérieur d'une plaque (c.-à-d. application en croix) afin de s'assurer que la quantité de médicament appliquée est la bonne en fonction de l'étendue de la plaque.



N'étalez pas une couche trop mince. Assurez-vous d'appliquer une quantité de gel suffisante pour couvrir la plaque. Massez délicatement jusqu'à ce que le gel soit absorbé par la peau.

Application du gel Dovobet® sur le cuir chevelu :



- Peignez d'abord vos cheveux secs afin de faire tomber les squames qui se détachent de la peau atteinte de psoriasis.
- Si vos cheveux sont longs, séparez-les délicatement afin d'exposer la zone atteinte du cuir chevelu.
- Déposez une goutte de gel Dovobet® de la taille d'un pois sur votre doigt.
- Appliquez le gel avec le bout du doigt sur les zones atteintes du cuir chevelu où le psoriasis est visible.
- Dans le cas d'une grande plaque ou si votre chevelure est très épaisse, vous pourriez devoir séparer à nouveau vos cheveux afin d'exposer une zone voisine atteinte de psoriasis. Répétez jusqu'à ce que toute la zone atteinte (ou la plaque) soit recouverte d'une couche uniforme de gel.

Après l'application du gel Dovobet® :

- Lavez-vous bien les mains après avoir appliqué le gel Dovobet®.
- Il est important de laisser à l'air libre les zones traitées. N'appliquez pas de bandage ou de pansement sur la peau ou le cuir chevelu et ne les enveloppez pas.
- Ne lavez pas votre corps ou vos cheveux immédiatement après l'application afin d'obtenir l'effet optimal. Vous devez laisser le gel Dovobet® sur le corps ou le cuir chevelu jusqu'à ce qu'il soit absorbé.
- N'appliquez pas le gel Dovobet® dans les 12 heures précédant ou suivant une coloration, l'application d'une permanente ou tout traitement chimique des cheveux. Afin

d'éviter une irritation, consultez toujours votre médecin si vous désirez avoir recours à des traitements pour vos cheveux et que vous êtes atteint(e) de psoriasis.

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 avez oublié une application du gel Dovobet®, appliquez-le aussitôt que vous vous en rendez compte – puis, reprenez votre horaire habituel pour la prochaine application. Il est important de ne pas utiliser le gel Dovobet® plus d'une fois par jour

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les démangeaisons sont l'effet secondaire le plus souvent associé au gel Dovobet®, tant sur le cuir chevelu que sur le corps. Voici d'autres effets moins courants signalés avec l'utilisation du gel Dovobet® : sensation de brûlure sur la peau, douleur ou irritation de la peau, inflammation des racines des cheveux, perte de cheveux, éruption cutanée (avec ou sans pustules), infection cutanée, irritation des yeux, rougeur, acné, étourdissements, peau sèche, maux de tête, enflure du visage, rougeur du visage, migraines, infection de l'oreille externe, infection des sinus, augmentation du taux de calcium dans le sang, augmentation du taux de l'hormone parathyroïde dans le sang et diminution du taux de phosphore dans le sang.

Les effets secondaires causés par une utilisation prolongée de produits contenant des corticostéroïdes, comme Dovobet®, comprennent : amincissement de la peau, vergetures ou veines superficielles, modification de la pilosité, anneau rouge autour de la bouche, éruption cutanée avec inflammation, petites taches blanches, éclaircissement de la couleur de la peau.

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
Inhabituel : Aggravation du psoriasis (plaques rouges, squameuses et épaisses de peau)	✓	
Rare : Psoriasis pustuleux (plaque rouge avec pustules jaunâtres, mal de tête, fièvre, frissons, arthralgie, malaise, anorexie, nausées)		✓

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
Rares : Atteinte surrénalienne (faiblesse, augmentation des mictions et de la soif, fatigue, perte de poids), cataractes, infections	✓	
Très rare : Réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, enflure, difficulté à respirer, étourdissements)		✓
Très rare : Taux de calcium sanguin élevé (fatigue, dépression, confusion mentale, anorexie, nausées, vomissements, constipation, augmentation des mictions et de la soif)		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'application du gel Dovobet®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à une température comprise entre 15 et 30 °C. Ne le réfrigérez pas. Protégez-le de la lumière en gardant le flacon dans sa boîte entre les applications.

- Gardez le gel Dovobet® hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.
- Utilisez ce médicament dans les six mois suivant la première ouverture du flacon.
- N'utilisez pas le gel Dovobet® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette (EXP).

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste, au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

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

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. 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.

Le présent feuillet a été rédigé par LEO Pharma Inc.

®LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc, Thornhill, L3T 7W8

Dernière révision : 25 février 2020