

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr<sub>pdp</sub>-DESONIDE**

(Crème de désoside / Pommade de desonide)

0,05 % (p/p)

### **Glucocorticoïde**

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.  
6111 Avenue Royalmount, bureau 100  
Montreal, Quebec  
H4P 2T4

Date de révision:  
26 mars 2021

Numéro de contrôle : 245004

## **Prpdp-DESONIDE**

(Crème de désionide / Pommade de desonide)

0,05 % (p/p)

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Glucocorticoïde

### **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

pdp-DESONIDE (désionide) 0,05% est un corticostéroïde anti-inflammatoire et antiprurigineux conçu pour une utilisation topique dans les dermatoses inflammatoires.

Des études de titration de dose chez l'homme ont été réalisées en utilisant deux méthodes différentes, toutes deux en double aveugle randomisée avec de l'acétonide de fluocinolone 0,025% comme stéroïde de référence. Dans la première méthode, des patients présentant des lésions cutanées bilatérales symétriques ont été sélectionnés. Dans la seconde méthode, des patients ambulatoires ou hospitalisés atteints de psoriasis stabilisé ont été utilisés. Dans la première enquête, la crème de désionide 0,025% a été trouvée équipotente avec l'acétonide de fluocinolone 0,025%. Cependant, en utilisant le test de signe à un niveau significatif de  $\alpha = 0,05$ , la même concentration de désionide s'est avérée supérieure ( $p < 0,03$ ) à l'acétonide de fluocinolone 0,025% lors de l'évaluation objective de la première semaine. La deuxième enquête a donné des résultats similaires.

Des études sur les effets systémiques humains ont été menées avec la crème de désionide 0,02% en parallèle avec la crème d'acétonide fluocinolone 0,01% sur des patients dont 10%, 30%, 60% et 90% de la surface corporelle ont été traités et occlus pendant une semaine dans une conception en double aveugle.

Tous les patients avaient des dermatoses sensibles aux préparations corticostéroïdes, principalement du psoriasis ou une dermatite exfoliative, mais un patient rare a été inclus qui avait une dermatite eczémateuse. Les patients ont été divisés en groupes de six en fonction de l'atteinte de la surface corporelle avec attribution aléatoire aux stéroïdes étudiés. Les tests de suppression de l'axe surrénalien hypophysaire avec de la métapyrone avant et juste après le traitement ont révélé une suppression sans équivoque chez un patient du groupe désionide avec 60% d'implication de la surface corporelle. Dans le même groupe, un autre patient a présenté une légère suppression surrénalienne. En revanche, dans le groupe acétonide de fluocinolone avec 60% d'atteinte de la surface corporelle, deux patients ont montré une suppression surrénalienne sans équivoque. Dans le groupe à 90% de la surface corporelle, les deux stéroïdes ont provoqué une suppression surrénalienne sans équivoque pour un patient chacun.

La chimie du sang (hémoglobine, hémocrite, numération des globules rouges et blancs avec glycémie différentielle à jeun), des tests de la fonction hépatique (phosphatase alcaline, SGOT et SGPT) et des tests de la fonction rénale (pain d'azote uréique sanguin et analyse d'urine complète)

ont été étudiés avant et après 4 semaines de traitement avec désoside ou acétonide de fluocinolone chez 204 patients âgés de 2 à 84 ans. Un patient traité par désoside avait une glycémie à jeun légèrement élevée après le traitement, et trois présentaient de légères élévations de leurs taux de SGOT après le traitement. Les deux altérations biologiques ont été également et plus fréquemment observées après un traitement par l'acétonide de fluocinolone.

Selon toute probabilité, ces modifications de laboratoire après l'un ou l'autre des stéroïdes topiques ne sont pas liées au médicament mais semblent être intrinsèques à la population clinique.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les préparations topiques pdp-DESONIDE (désoside) 0,05% sont destinées à être utilisées dans le traitement des dermatoses aiguës ou chroniques. Il a été démontré qu'ils ont une activité anti-inflammatoire lorsqu'ils sont utilisés par voie topique dans:

- La dermatite atopique
- Dermatite de contact (y compris Poison Ivy et Venenata)
- Psoriasis
- Eczéma (y compris l'eczéma nummulaire)
- Neurodermatite
- Dermatite séborrhéique
- Lichen Simplex Chronicus (Lichen Planus)
- Dyshidrose
- Dermatite solaire aiguë (coup de soleil)
- Dermatite statistique

## **CONTRE-INDICATIONS**

Comme avec tous les corticostéroïdes topiques, pdp-DESONIDE (désoside) ne doit pas être utilisé dans les infections bactériennes, tuberculeuses et fongiques non traitées de la peau ou dans les infections virales avec lésions cutanées, y compris l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle. Il est également contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à ses composants.

## **MISES EN GARDE**

- La sécurité des corticostéroïdes topiques pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie. Le bénéfice potentiel des corticostéroïdes topiques, s'ils sont utilisés pendant la grossesse ou l'allaitement, doit être mis en balance avec les risques potentiels pour le fœtus ou le nourrisson.
- En cas d'utilisation sous un pansement occlusif, en particulier sur des zones étendues, une absorption suffisante peut avoir lieu pour provoquer une suppression surrénalienne et d'autres effets systématiques.

- Les corticostéroïdes topiques ne sont pas destinés à un usage ophtalmique.

## **PRÉCAUTIONS**

Bien que les effets secondaires ne soient généralement pas rencontrés avec les corticostéroïdes topiques, comme avec tous les médicaments, quelques patients peuvent réagir défavorablement dans certaines conditions. En cas de sensibilité ou de réactions idiosyncratiques, le traitement par l'agent doit être arrêté et les mesures appropriées doivent être prises. Les stéroïdes topiques ne doivent pas être utilisés de manière intensive chez les patientes enceintes, en grandes quantités ou pendant des périodes prolongées.

Les patients doivent être avisés d'informer les médecins ultérieurs de l'utilisation antérieure de corticostéroïdes.

Les facteurs de causalité doivent être éliminés autant que possible. Il est recommandé d'envisager une rotation des sites d'application et un traitement intermittent.

Des précautions appropriées doivent être prises lors de l'utilisation de corticostéroïdes topiques chez les patients atteints de dermatite d'état et d'autres maladies de la peau avec troubles de la circulation. L'utilisation prolongée de produits contenant des corticostéroïdes, en particulier lorsqu'ils sont appliqués sous des pansements occlusifs, peut produire des stries ou une atrophie de la peau ou du tissu sous-cutané, auquel cas le traitement avec de tels produits doit être interrompu. En cas d'infection bactérienne de la peau, des agents antibactériens appropriés doivent être utilisés comme traitement primaire. Si cela est jugé nécessaire, le corticostéroïde topique peut être utilisé en complément pour contrôler l'inflammation, l'érythème et les démangeaisons. Si une réponse symptomatique n'est pas notée dans quelques jours à une semaine, les applications locales de corticostéroïdes doivent être interrompues jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Le pansement occlusif ne doit pas être appliqué s'il y a une élévation de la température corporelle.

Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec prudence sur les lésions proches de l'œil.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets secondaires ont été rares et consistent principalement en une brûlure locale et des démangeaisons. Lorsque cela se produit, la possibilité d'une sensibilisation doit être gardée à l'esprit. Comme il a été démontré qu'une atrophie cutanée, des vergetures, une hypertrichose et une suppression surrénalienne se produisent avec l'utilisation prolongée et aveugle de corticostéroïdes topiques, en particulier sous occlusion, en raison de l'absorption percutanée, des phénomènes similaires pourraient éventuellement se produire avec une utilisation prolongée et excessive de désoside. Il a été démontré que la folliculite, les éruptions d'acné, la sécheresse de la peau, la macération de la peau et l'hypopigmentation se produisent avec l'utilisation de corticostéroïdes topiques, et pourraient vraisemblablement apparaître avec l'utilisation de désoside. Une dermatite de contact allergique a été rapportée suite à l'utilisation de produits contenant du méthylparabène, présent dans la crème pdp-DESONIDE comme conservateur. Des cataractes sous-capsulaires

postérieures ont été rapportées suite à l'utilisation systématique de corticostéroïdes.

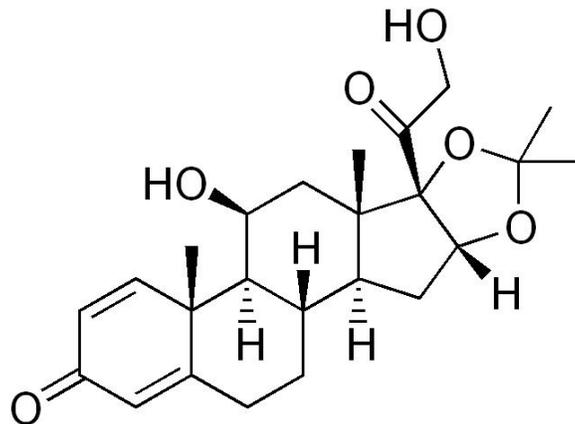
Traitement de l'ingestion accidentelle:

Il n'y a pas d'antidote spécifique, mais un lavage gastrique doit être effectué.

### PHARMACEUTICAL INFORMATION

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : désonide  
Nom chimique : 11B, 21-Dihydroxy-16a, 17a-isopropylidinedioxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione.  
Formule moléculaire :



Formule développée :  $C_{24}H_{32}O_6$   
Masse moléculaire: 416.52  
Description: Le desonide est une poudre fine blanche à blanc cassé, il est pratiquement inodore et stable à l'air.

Le véhicule de la crème pdp-DESONIDE est la crème Acid Mantle (Dome), utilisant du méthylparaben comme conservateur. Le véhicule de la pommade pdp-DESONIDE est la vaseline blanche USP, sans parabens ni autres conservateurs.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Une fine couche de crème ou de pommade pdp-DESONIDE (désonide) 0,05% doit être appliquée sur la peau affectée en couvrant complètement la zone. La posologie habituelle est de deux à trois fois par jour; cependant, cela peut être augmenté dans le traitement des cas réfractaires.

La crème pdp-DESONIDE contient les ingrédients non médicinaux suivants: sulfate d'aluminium, acétate de calcium, dextrine, glycérine, kolliphor, huile minérale légère, méthylparabène, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, cire, vaseline blanche.

Le pommade pdp-DESONIDE contient l'ingrédient non médicinal suivant: vaseline blanche.

## DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

**Crème de pdp-DESONIDE:** Fournie en tubes de 15 grammes et 60 grammes.

**Pommade de pdp-DESONIDE:** Fournie en tubes de 60 grammes.

Conserver à moins de 30 ° C. Évitez le gel.

## PHARMACOLOGIE

Depuis l'introduction de l'hydrocortisone pour le traitement topique de divers troubles dermatologiques, un grand nombre d'analogues ont été synthétisés dans des tentatives pour augmenter la puissance et réduire les effets secondaires. Certaines des modifications chimiques de l'hydrocortisone qui, seules ou en combinaison, se sont avérées efficaces à cet égard comprennent la méthylation, l'halogénéation (fluor), l'hydroxylation, l'oxydation (déshydrogénation), l'estérification et (lorsque le fragment glycol est présent) la formation d'acétonide. Une ou plusieurs de ces modifications structurales de la molécule d'hydrocortisone basique se trouvent dans chacun des nombreux stéroïdes topiques puissants actuellement disponibles.

Desonide est un nouvel ajout à cette classe importante d'agents thérapeutiques. Étant une hydrocortisone chimiquement modifiée, sa structure est similaire à certains égards à d'autres membres de la classe. Le désonide est cependant unique en ce qu'il n'est pas halogéné. Historiquement, la fluoration a été l'une des premières modifications chimiques à améliorer considérablement les propriétés anti-inflammatoires systémiques de l'hydrocortisone et jusqu'à présent, cette caractéristique structurale a persisté dans les stéroïdes destinés au traitement des troubles dermatologiques par voie d'administration topique.

L'activité anti-inflammatoire de la crème de désonide a été évaluée à l'aide d'un certain nombre de systèmes modèles: un résumé des puissances relatives obtenues dans les différents tests se trouve dans le tableau 1. Bien qu'aucun système de dosage unique ne soit adéquat pour prédire l'efficacité relative, les résultats indiquent que La crème désonide est un puissant stéroïde anti-inflammatoire, comparable aux stéroïdes fluorés.

**TABLE 1**  
**Un résumé des puissances relatives des systèmes de dosage desonide**

Puissance relative / (limites de confiance à 95%)			
Essai	Hydrocortisone	Crème Désonide	Prednisolone
Modèle d'inflammation oculaire <sup>a</sup>	1.0	100 <sup>b</sup>	---
Modèle d'œdème auriculaire <sup>c</sup>			
Essai No. 1	---	6.95 <sup>d</sup>	1.0
Essai No. 2	---	4.30 <sup>d</sup>	1.0
Granulome de granule de coton <sup>e</sup>	1.0	66.2 (29.8-153.1)	---
Dépôt de glycogène hépatique <sup>f</sup>	1.0	38.4 (29.1-51.2)	---
Suppression de la croissance	1.0	59.8 (23.9-136.1)	---
Involution du thymus	1.0	57.5 (33.1-120.8)	---

<sup>a</sup> Basé sur la capacité du stéroïde à inverser (ou empêcher le développement complet de) l'inflammation oculaire produite par irradiation avec la lumière ultraviolette.

<sup>b</sup> Non déterminé en parallèle avec l'hydrocortisone.

<sup>c</sup> Adapté d'une méthode décrite par Tonelli, et al.: Endocrinology, 77: 625, 1965.

<sup>d</sup> Une approximation, faute de parallélisme.

<sup>e</sup> Basé sur la méthode de Winter et Porter; J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 46: 515, 1957.

<sup>f</sup> Selon Pabst et al.; Endocrinology, 41: 55, 1947.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La DL50 chez le rat était de 93 mg / kg par voie sous-cutanée (avec des limites de confiance de 95% allant de 65 à 134 mg / kg). Ce composé est environ six fois plus toxique que l'hydrocortisone et au moins 60 fois plus puissant en tant qu'agent anti-inflammatoire que l'hydrocortisone. Cette séparation entre les propriétés toxiques et anti-inflammatoires pourrait réduire considérablement le risque de toxicité aiguë avec le désonide. Des doses orales uniques de 33,3 et 10 g / kg d'une formulation finale à 0,20% de désonide ont été bien tolérées respectivement chez les rats et les chiens. Etant donné qu'un pouvoir anti-inflammatoire élevé était attendu dans ce stéroïde et que probablement de petites quantités peuvent être cliniquement nécessaires, les résultats précédents indiquent qu'il existe un risque minimal de toxicité clinique. L'application cutanée aiguë de 16 g / kg d'une formulation finale de 0,20% de désonide a produit des changements minimaux. La réaction cutanée observée avec cette dose était à peine apparente et bien que deux décès aient été observés, la DL50 cutanée aiguë est considérablement supérieure à 16 g / kg.

### Toxicité subaiguë

Dans l'étude des effets subaiguës chez le lapin, l'application cutanée de 2 g / kg de 0,05, 0,10 ou 0,20% par jour de la formulation finale de la crème désonide, les éléments suivants ont été observés: un décès, une réponse cutanée minimale et des preuves d'absorption.

Les réponses cutanées lors de l'utilisation de ces concentrations n'étaient pas liées aux doses et étaient maximales pendant la première semaine de l'étude. Au vu de ces observations, il semble que les réactions observées étaient les résultats de la procédure d'abrasion utilisée, et que l'application des préparations, plutôt que de produire une irritation, a ralenti la formation de tissu cicatriciel, retardant ainsi la réduction normale de l'érythème et œdème qui survient après l'abrasion.

L'observation d'un décès et de changements dans différents organes indique que l'application cutanée de la formulation finale produit des effets systémiques; les réponses observées étaient caractéristiques des changements produits par l'administration répétée de stéroïdes. Compte tenu du pouvoir anti-inflammatoire de ce composé, des doses élevées utilisées dans l'étude de toxicité subaiguë et de la relation claire entre l'action sur le système et la taille de la dose, il est possible de prédire un risque minimum de toxicité systémique avec l'utilisation de composés contenant du désónide.

### **Toxicité chronique**

La toxicité cutanée chronique du désónide a été étudiée chez des lapins qui ont reçu des doses quotidiennes de 0,2, 0,6 ou 2,0 g / kg d'une formulation en crème à 0,05% du stéroïde pendant trois mois. Les gains de poids corporel étaient normaux chez les femelles, mais étaient réduits chez les mâles aux doses moyennes et élevées. La consommation alimentaire est restée normale chez les deux sexes. Aucune modification significative du laboratoire clinique n'a été observée. Les modifications tissulaires pathologiques observées à l'autopsie étaient en grande partie non spécifiques. Les modifications du poids et / ou des rapports des organes étaient une augmentation du poids du foie et une diminution du poids des surrénales, des gonades et de la rate. Aucun changement pathologique n'a été observé dans aucun tissu à l'examen microscopique. Une lapine à dose élevée est décédée tard dans l'étude. Ces résultats suggèrent que le risque de toxicité suite à une application cutanée chronique du produit est assez faible.

### **Tératogénicité**

La tératogénicité de la crème de désónide à 0,05% appliquée localement a été étudiée chez des rates et des lapines gravides qui ont reçu des doses quotidiennes de 0,02 g / kg pendant les périodes de gestation appropriées. Des augmentations significatives de l'incidence de plusieurs anomalies fœtales (types précédemment rapportés suite à l'administration systémique de corticostéroïdes) ont été observées aux doses moyennes et élevées chez les lapins. Des fœtus mort-nés ont été observés chez le rat et des augmentations significatives des sites de résorption ont été observées chez les deux espèces. Un certain nombre d'animaux gravides sont morts pendant l'administration et les pertes de poids corporel étaient fréquentes. Il a été conclu que la crème de désónide à 0,05% était tératogène chez le rat à des doses maternelles topiques de 0,6 et 2,0 g / kg par jour et chez le lapin à une dose de 2,0 g / kg par jour. Cependant, compte tenu du degré élevé de perte de poids et de mortalité maternelles, on ne sait pas dans quelle mesure les anomalies observées étaient liées au désónide.

### **Absorption cutanée:**

L'absorption du désónide à partir de fortes doses topiques de formulation crème à 0,1% du stéroïde (maintenu en contact avec la peau pendant huit heures) variait de 6,5% de la dose appliquée chez les

---

lapins à peau intacte et non occluse à 14,9% chez les lapins avec peau sous occlusion. L'absorption d'acétonide de triamcinolone à partir d'une formulation similaire représentait en moyenne 4,4% de la dose appliquée chez les lapins à peau intacte et non occluse et 9,0% chez les lapins à peau abrasée sous occlusion. L'absorption cutanée du désonide est en moyenne de 54% supérieure à celle de l'acétonide de triamcinolone. Puisque le désonide est environ deux fois plus puissant que son analogue fluoré lors d'une administration topique, un peu moins de stéroïde sera absorbé à partir de doses cliniquement efficaces de désonide qu'à partir de doses équivalentes d'acétonide de triamcinolone.

## RÉFÉRENCES

### Études originales

1. Phillips, B.M., et al: The Physical, Animal and Human Pharmacologic, and Toxicologic Properties of Desonide, A New, Topically Active, Anti-inflammatory Steroid: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20: 522-537, Dec. 1971.
2. Vujevich, M.M.: Biological Assay of a New, Non-fluorinated Topical Corticosteroid for its inhibition of Inflammation. Scientific exhibit, Amer. Acad. Derm., December, 1971.
3. Bluefarb, Samuel M.: Clinical Comparison of Desonide Cream with Beta-methasone Valerate Cream. A Double-blind Randomized Study; *Int. J. Derm.* 11: 73-76, Apr-June, 1972.
4. Frichot, B.C., and Zelickson, A.S.: Steroids, Lyosomes and Dermatitis. An Ultrastructural Study. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 52: 311-319, 1972.
5. Reque, Paul G.: The Treatment of Common Dermatoses with Topically Applied 0.05% desonide Cream: A Paired Comparison Clinical Study; *J. Med. Assoc. Ala.* 42: 25-27, July 1972.
6. Donsky, H.J.: A Comparative Double-blind Randomized Clinical Study of a New, Non- fluorinated Topical Corticosteroid, *Cutis* 9: 46-48, Jan. 1973.
7. Gentry, William C. Jr., Rosenberg, E. William, and Goltz, Robert W.: A Clinical Evaluation of 0.05% Desonide Cream; *Arch. Dermatol.* 107: 870-871, June, 1973.
8. Smith, Edgar, B., Gregory, James F., and Bartruff, J. Kent.: Desonide. A Potent Non- fluorinated Topical Steroid, Vaso-constriction Assay and Clinical Trial; *South. Med. J.* 66: 325-329, Mar. 1973.
9. Stewart, Wm. D., Runikis, J.O., Verma, S.C., and Wallace, S.: Problems in Selection of Topical Anti-Inflammatory Corticosteroids; *Canad. Med. Assoc. J.* 108: 33-38, Jan. 6, 1973.
10. Kaidbey, Kays H., and Kligman, Albert M.: Assay of Topical Corticosteroids by Suppression of Experimental Inflammation in Humans; *J. Invest. Dermatol.* 63: 292-297, Sept. 1974.
11. Barsky, Sidney.: Clinical Comparison of Desonide Cream with Fluocinonide Cream in Steroid-responsive Dermatologic Disorders; *Cutis* 18: 826-830, Dec. 1976.

### Livres et monographies

12. Arndt, Kenneth A. "III. Treatment Principles and Formulary. 34. Formulary. Anti- inflammatory Agents", in: Arndt, Kenneth A. *Manual of dermatologic therapeutics.* Boston, Little, Brown & Company, 1974. pp. 232-239.
13. Davenport, Phillip M.: "Occupational Dermatoses", in: Conn, Howard F. *Current Therapy 1974.* Philadelphia, Saunders, 1974. pp. 632-633.

14. Goldman, Leon. Psoriasis, in: Conn, Howard F.: Current Therapy 1975. Philadelphia, Saunders, 1975. pp. 618-620.
15. Milner, John E.: Occupational Dermatoses, in: Conn, Howard F. Current Therapy 1975. Philadelphia, Saunders, 1975. pp. 607-620.