

MONOGRAPHIE DE PRODUIT,
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

^{Pr}DOVONEX®

calcipotriol

Pommade, 50 mcg/g, topique

Code ATC : D05AX02

Agent anti-psoriasique topique non stéroïdien

LEO Pharma inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8
www.leo-pharma.ca

Date d'autorisation initiale :
31 décembre 1992

Date de révision :
13 décembre 2021

Numéro de contrôle de la soumission : 252165

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

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS APPORTÉS À L'ÉTIQUETTE

1. INDICATIONS, 1.1 Pédiatrie	12/2021
2. CONTRE-INDICATIONS	12/2021
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.1 Considérations posologiques, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 3.3 Administration	12/2021
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 6.1 Populations particulières	12/2021

TABLE DES MATIÈRES

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS APPORTÉS À L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS PROFESSIONNEL DE SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose manquée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement maternel	8
7.1.3 Pédiatrie	8
7.1.4 Gériatrie	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8

8.2	Effets indésirables des essais cliniques.....	9
8.3	Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	9
8.4	Effets indésirables qui ont eu lieu après la commercialisation	9
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	9
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
10.1	Mécanisme d'action.....	10
10.2	Pharmacodynamie	10
10.3	Pharmacocinétique	10
11	STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
	DEUXIEME PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
14	ESSAIS CLINIQUES.....	14
14.1	Essais cliniques par indication	14
	Indication 1 : Traitement du psoriasis en plaques	
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS PROFESSIONNEL DE SANTÉ

1 INDICATIONS

La pommade DOVONEX (calcipotriol) est indiquée pour :

- Le traitement topique du psoriasis
- associé à un corticostéroïde topique modéré à très puissant, la cyclosporine A ou l'acitrétine.

Restrictions relatives à l'utilisation :

La pommade DOVONEX n'est généralement pas recommandée pour le psoriasis étendu sévère.

DOVONEX n'est pas recommandé pour une utilisation sur le visage.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (2 à <14 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DOVONEX chez les enfants âgés de 2 à 14 ans ont été établies (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour les enfants âgés de 2 à 14 ans. La dose maximale chez les enfants est déterminée en fonction de la surface corporelle. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)

Nourrissons (<2 ans) : Aucune donnée a été mise à disposition de Santé Canada sur l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 2 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (>65 ans) : Aucune donnée a été mise à disposition de; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- DOVONEX est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- DOVONEX est contre-indiqué pour une utilisation ophtalmique.
- Lorsque DOVONEX est utilisé en association avec d'autres thérapies anti psoriasiques, tous les renseignements disponibles sur les « CONTRE-INDICATIONS » pour les autres thérapies anti psoriasiques s'appliquent et doivent être prises en compte.
- En raison de la teneur en calcipotriol, DOVONEX est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles connus du métabolisme du calcium. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)
- DOVONEX est contre-indiqué chez la femme enceinte.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- DOVONEX (calcipotriol) est UNIQUEMENT POUR USAGE TOPIQUE et non pour usage ophtalmique.

- Il n'existe aucune expérience chez les enfants concernant l'utilisation de DOVONEX associé à d'autres traitements anti psoriasiques.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose hebdomadaire maximale recommandée de la pommade DOVONEX est :

<u>Âge (années)</u>	<u>Pommade DOVONEX,</u> <u>g/semaine</u>	<u>Calcipotriol total</u> <u>mg/semaine</u>
2 à 5	25	1,25
6 à 10	50	2,5
11 à 14	75	3,75
Adultes (plus de 14 ans)	100	5

Adulte (≥14 ans) : La quantité maximale utilisée par un adulte en une semaine ne doit pas dépasser 100 g (équivalent à 5 mg de calcipotriol).

Gériatrie (>65 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique.

Pédiatrie (2 à <14 ans) : La dose hebdomadaire maximale de pommade DOVONEX pour enfants est basée sur la dose adulte de 100 g/semaine ajustée en fonction de la surface corporelle (maximum 50 g/semaine/m²). Le schéma posologique chez les enfants est basé sur la surface corporelle attendue suivante : âge 2-5 ans, 0,5 m² (25 % de l'adulte); âge de 6 à 10 ans, 1,0 m² (50 % de l'adulte); âge de 11 à 14 ans, 1,5 m² (75 % de l'adulte).

Nourrissons (<2 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

La dose totale de calcipotriol ne doit pas dépasser la dose hebdomadaire recommandée pour chaque tranche d'âge (voir tableau ci-dessus).

4.4 Administration

La pommade DOVONEX 50 mcg/g est destinée à un usage topique sur le corps.

DOVONEX utilisé en monothérapie :

DOVONEX doit être appliqué localement sur les zones affectées deux fois par jour (c'est-à-dire le matin et le soir). L'application peut être réduite à une fois par jour (c'est-à-dire le matin ou le soir) pour un traitement d'entretien, le cas échéant. Après une amélioration satisfaisante, vous pouvez discontinuer l'application. En cas de récurrence après l'arrêt, le traitement peut être réinstauré.

DOVONEX utilisé comme traitement d'association :

DOVONEX peut être utilisé en association avec un corticostéroïde topique modérément puissant à très puissant. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)

DOVONEX et le stéroïde doivent être appliqués une fois par jour à des heures alternées (par exemple, un le matin et l'autre le soir).

DOVONEX peut être utilisé deux fois par jour associé à une faible dose de cyclosporine A (c'est-à-dire 2 mg/kg/jour) ou à de l'acitrétine (20 à 70 mg/jour). Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)

L'utilisation de DOVONEX associé à d'autres traitements (c'est-à-dire stéroïdes topiques, cyclosporine A ou acitrétine) améliore l'efficacité en permettant une réduction de la posologie des autres traitements. Il n'y a aucune expérience chez les enfants avec l'utilisation de DOVONEX associé à d'autres traitements anti psoriasiques.

4.5 Dose manquée

Si une application de DOVONEX est manquée, il doit être utilisé dès que le patient s'en souvient et le dosage doit être repris comme à l'habitude.

5 SURDOSAGE

L'utilisation au-dessus de la dose recommandée peut provoquer une élévation de la calcémie (hypercalcémie) qui disparaît à l'arrêt du traitement. Dans de tels cas, il est recommandé de surveiller la calcémie une fois par semaine jusqu'à ce que la calcémie revienne à la normale. Les symptômes de l'hypercalcémie comprennent la polyurie, la constipation, la faiblesse musculaire, la confusion et le coma.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquez avec votre centre antipoison régional.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentration, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/Concentration/Composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Pommade 50 mcg/g de calcipotriol	édétate disodique, phosphate disodique dihydraté, DL- α -tocophérol, paraffine liquide, éther polyoxyéthylène-(2)-stéarylique, propylène glycol, eau purifiée, paraffine molle blanche

Description :

DOVONEX est disponible sous forme de pommade légèrement translucide de couleur blanche à jaunâtre. La pommade DOVONEX contient 50 mcg de calcipotriol par gramme.

Disponible en tube aluminium laqué de 15 g, 30 g et 100 g (équipé d'une membrane en aluminium).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Affections générales

Lorsque DOVONEX (calcipotriol) est utilisé en association avec d'autres traitements anti psoriasiques, tous les renseignements disponibles sur « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » pour les autres traitements/thérapies anti psoriasiques s'appliquent et doivent être prises en compte.

En raison du manque de données, DOVONEX doit être évité dans le psoriasis en gouttes, érythrodermique et pustuleux.

La pommade DOVONEX n'est généralement pas recommandée pour le psoriasis étendu sévère. Si le calcipotriol est utilisé pour le psoriasis étendu sévère, il est important de surveiller les taux de calcium sérique à intervalles réguliers en raison du risque d'hypercalcémie secondaire à une absorption excessive de calcipotriol en cas d'atteinte cutanée étendue. Si le taux de calcium sérique devient élevé, le traitement par calcipotriol doit être interrompu et le taux de calcium sérique doit être surveillé chez ces patients jusqu'à ce qu'il redevienne normal.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le calcipotriol, lorsqu'il est utilisé en association avec un rayonnement ultraviolet (UV), peut renforcer l'effet cancérigène cutané connu des UV. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Pendant le traitement par DOVONEX, il est recommandé aux médecins de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter une exposition excessive à la lumière naturelle ou artificielle du soleil. DOVONEX ne doit être utilisé avec le rayonnement UV que si le médecin et le patient considèrent que les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

Surveillance et tests de laboratoire

Le traitement par DOVONEX dans les quantités recommandées (Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) n'entraîne généralement pas de modifications des valeurs de laboratoire. Cependant, il est recommandé d'obtenir les taux de calcium sérique de base chez tous les patients avant de commencer le traitement par calcipotriol, avec une surveillance ultérieure de ces taux de calcium sérique à des intervalles appropriés. La surveillance des taux de calcium sérique est particulièrement importante si la dose totale de calcipotriol dépasse la quantité recommandée ou si le calcipotriol est utilisé pour le psoriasis sévère avec atteinte cutanée étendue. Si la calcémie devient élevée, le traitement par calcipotriol doit être interrompu et les taux de calcium sérique doivent être mesurés une fois par semaine jusqu'à ce que les taux de calcium sérique reviennent à des valeurs normales. Les patients présentant une calcémie légèrement élevée peuvent être traités par calcipotriol, à condition que la calcémie soit surveillée à des intervalles appropriés.

Santé reproductive : Potentiel féminin et masculin

- **Fertilité** : Des études chez le rat avec des doses orales de calcipotriol n'ont démontré aucune altération de la fertilité mâle et femelle. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Peau

DOVONEX ne doit pas être appliqué sur le visage. Le patient doit être informé de l'utilisation correcte du produit, afin d'éviter tout transfert accidentel sur le visage et les yeux. Les mains doivent être lavées après chaque application pour éviter tout transfert accidentel vers ces zones. Si une dermatite faciale se développe malgré ces précautions, le traitement par DOVONEX doit être interrompu.

DOVONEX doit être utilisé avec prudence dans les plis cutanés, car cela peut augmenter le risque de développer des effets indésirables. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)

La pommade DOVONEX contient du propylène glycol comme excipient qui peut provoquer une irritation de la peau.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La sécurité d'utilisation du calcipotriol pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études chez l'animal n'ont pas démontré d'effets tératogènes. Le calcipotriol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

7.1.2 Allaitement maternel

On ne sait pas si le calcipotriol est excrété dans le lait maternel. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de DOVONEX aux femmes qui allaitent. La patiente doit être informée de ne pas utiliser DOVONEX sur le sein pendant l'allaitement.

7.1.3 Pédiatrie

Nourrissons (<2 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada sur l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 2 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

Pédiatrie (2 à 14 ans) : L'administration aux enfants doit être supervisée par une personne responsable pour assurer une administration et un dosage appropriés. Il n'y a aucune expérience chez les enfants avec l'utilisation de DOVONEX associé à d'autres traitements anti psoriasiques.

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (>65 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques rapportés à ce jour, les effets indésirables les plus courants sont le prurit, l'irritation de la peau et l'érythème. Certains patients développent une irritation du visage et du cuir chevelu qui est probablement liée au transfert accidentel de la pommade DOVONEX (calcipotriol) à partir d'autres parties du corps. Des réactions systémiques (hypercalcémie et hypercalciurie) ont été signalées, généralement liées au dépassement de la quantité hebdomadaire recommandée de calcipotriol topique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) ou lorsqu'une absorption excessive de calcipotriol s'est produite lorsqu'il est utilisé pour le psoriasis sévère avec atteinte cutanée étendue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des études cliniques ont montré que l'association de DOVONEX une fois par jour et d'un **corticostéroïde topique modérément puissant à très puissant** une fois par jour réduit l'irritation cutanée due au calcipotriol. L'association de DOVONEX plus cyclosporine A (2 mg/kg/jour) ou DOVONEX plus acitrétine

(20 à 70 mg/jour) n'a pas affecté l'incidence des effets indésirables à court terme par rapport à la cyclosporine A ou à l'acitrétine plus pommade placebo.

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et évaluer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Tableau 1. Effets indésirables du médicament survenant chez ≥1 % des patients

Les effets indésirables sont répertoriés par MedDRA SOC. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Psoriasis aggravé Dermatite Érythème Exfoliation de la peau Sensation de brûlure de la peau Irritation cutanée Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au site d'application

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Modifications de la pigmentation du site d'application

Infections et infestations : Folliculite

Affections du système immunitaire : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypercalcémie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peau sèche, réaction de photosensibilité, éruption cutanée*, œdème cutané, dermatite séborrhéique

*Divers types de réactions cutanées, comme rash érythémateux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux et rash pustuleux, ont été rapportés.

8.4 Effets indésirables qui ont eu lieu après la commercialisation

Affections du rein et des voies urinaires : Hypercalciurie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec DOVONEX (calcipotriol).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Dans une large mesure, la décision d'utiliser un traitement systémique est spécifique au patient et dépend du niveau de handicap (physique, professionnel ou psychologique) associé au psoriasis.

Le calcipotriol est un agent anti-psoriasis non stéroïdien, dérivé de la vitamine D naturelle calcipotriol présente une vitamine D comme effet par compétition pour la $1,25(OH)_2D_3$ récepteur. Le calcipotriol est aussi puissant que le $1,25(OH)_2D_3$, la forme active naturelle de la vitamine D, dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, mais beaucoup moins actif que le $1,25(OH)_2D_3$ dans son effet sur métabolisme du calcium. Le calcipotriol induit la différenciation et supprime la prolifération (sans aucun signe d'effet cytotoxique) des kératinocytes, inversant ainsi les modifications anormales des kératinocytes dans le psoriasis. L'objectif thérapeutique envisagé avec le calcipotriol est donc une normalisation de la croissance épidermique.

10.2 Pharmacodynamie

Les essais cliniques ont démontré que la pommade DOVONEX (calcipotriol 50 mcg/g) est efficace et sûre dans le traitement topique du psoriasis vulgaire (psoriasis en plaques). L'amélioration clinique s'est généralement produite rapidement et était évidente dans les 2 semaines suivant le traitement. Les symptômes d'épaisseur, d'érythème et de desquamation ainsi que l'étendue du psoriasis, se sont tous améliorés. Les meilleurs résultats ont été obtenus au bout de 6 à 8 semaines de traitement. Le contrôle à long terme du psoriasis pouvant durer jusqu'à 12 mois a été démontré dans les essais cliniques avec la pommade DOVONEX.

Des essais cliniques ont démontré l'efficacité et l'innocuité de l'application quotidienne de DOVONEX associé à l'utilisation quotidienne d'un corticostéroïde topique allant de modérément puissant à très puissant. L'utilisation deux fois par jour de DOVONEX est sûre et efficace lorsqu'elle est associée à un traitement médicamenteux systémique (cyclosporine A ou acitrétine). Dans les études cliniques, la pommade DOVONEX a été associée soit à la cyclosporine A (2 mg/kg/jour) pendant jusqu'à 6 semaines, soit à l'acitrétine (20 à 70 mg/jour) pendant jusqu'à 12 semaines. L'amélioration de l'efficacité obtenue grâce à la thérapie combinée a permis l'administration de stéroïdes une fois par jour ou des réductions de la dose requise de cyclosporine A ou d'acitrétine, réduisant ainsi le potentiel d'effets indésirables liés à la dose associés à ces agents. Il a également été démontré que l'association de DOVONEX et d'un corticostéroïde modérément puissant à très puissant réduit l'irritation cutanée due au calcipotriol. L'association de DOVONEX à un traitement médicamenteux systémique n'a pas eu d'incidence sur l'incidence des événements indésirables à court terme par rapport au traitement médicamenteux systémique seul.

10.3 Pharmacocinétique

Études cliniques de pharmacocinétique

Absorption : Une étude pharmacocinétique de la pommade DOVONEX a démontré que l'absorption systémique apparente de la dose appliquée de calcipotriol sur 12 heures est d'environ 5,5 % de la dose chez les sujets normaux et les patients psoriasiques.

Études de pharmacocinétique menées sur les animaux

Les études pharmacocinétiques sur 3H -calcipotriol ont été effectuées chez des rats et des porcs

miniatures.

In vivo : L'absorption orale du calcipotriol était d'environ 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 principal métabolite du calcipotriol MC1080 était présent dans le premier échantillon de plasma à 5 minutes; sa demi-vie était de 54 minutes chez le rat et de 1,8 heure chez le pourceau miniature. La radioactivité liée au médicament a été excrétée dans l'urine et les fèces et la clairance a été considérée comme presque exclusivement métabolique, car moins de 5 % de la radioactivité administrée a été excrétée au moment de la disparition de tout le calcipotriol du plasma. La détermination de la distribution tissulaire du calcipotriol a été compliquée par l'apparition de $^3\text{H-H}_2\text{O}$ provenant de la dégradation métabolique du ^3H -calcipotriol. Cependant, des études d'autoradiographie réalisées chez le rat ont établi que les concentrations de calcipotriol étaient les plus élevées dans le foie, les reins et l'intestin. Aucune radioactivité liée au médicament n'était présente 24 heures après l'administration de ^3H -calcipotriol.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie : L'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité de la pommade DOVONEX chez les enfants (âgés de 2 à 14 ans) ont été démontrées par un essai ouvert de 8 semaines ainsi qu'un essai contrôlé par véhicule en double aveugle de 8 semaines. DOVONEX s'est avéré significativement plus efficace que le véhicule pour réduire les symptômes de rougeur, d'épaisseur et de desquamation, et dans l'évaluation globale de l'efficacité. Aucun effet significatif sur l'hématologie, les paramètres biochimiques sériques et urinaires (y compris les taux de calcium) et les paramètres de formation ou de résorption osseuse n'a été observé après 8 semaines de traitement (dose maximale 50 g/semaine/m² de surface corporelle).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). Utiliser dans les 6 mois suivant la première ouverture du tube. Peut être réfrigéré. Pour une application facile, utilisez à température ambiante (pour éviter de tirer sur la peau délicate).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction spéciale pour la manipulation n'est requise.

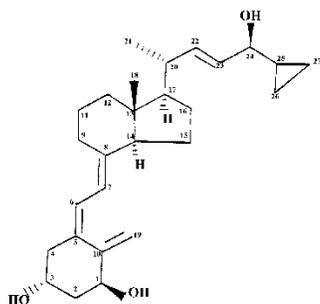
DEUXIEME PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

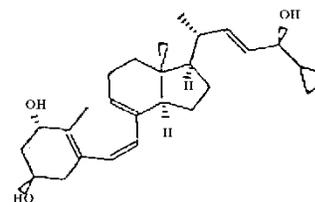
Substance médicamenteuse

Nom propre (DCI) :	Calcipotriol
Nom des résumés chimiques :	9,10-Secochole-5,7,10(19),22-tétraène-1,3,24-triol,24-cyclopropyl-,(1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)
Nom chimique alternatif :	20(R)-(3'(S)-cyclopropyl-3'-hydroxyprop1'(E)ényl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9,10-sécoprégnane-5(Z),7(E),10(19)-triène
Nom de code du laboratoire :	MC 903 ou MC 903-000
Formule moléculaire et masse :	C ₂₇ H ₄₀ O ₃ ; 412,6
Chiralité :	La molécule de calcipotriol est un seul stéréoisomère. La configuration absolue des centres chiraux aux atomes de carbone nos. 1, 3, 13, 14, 17, 20 et 24 est indiqué dans la formule structurelle ci-dessous.

Formule structurale :



Calcipotriol



« Pré-calcipotriol »

Propriétés physico-chimiques :

<i>Forme physique :</i>	Le calcipotriol est une substance cristalline blanche ou presque blanche.
<i>Solubilité à RT :</i>	Librement soluble dans l'éthanol, soluble dans le chloroforme et le propylène glycol, pratiquement insoluble dans la paraffine liquide. La solubilité dans l'eau est de 0,6 mcg/ml.
<i>Point de fusion :</i>	166 à 168 °C
<i>Polymorphisme :</i>	Jusqu'à présent, aucun signe n'a indiqué l'existence de formes polymorphes.
<i>Dérivation :</i>	Le calcipotriol est un dérivé de la vitamine D. Il est bien connu que la vitamine D en solution forme un équilibre réversible dépendant de la température entre la vitamine D et la pré-vitamine D (décrit dans (par exemple) J Pharm Sci 1968; 57:1326). De la même manière, les solutions de calcipotriol établissent un équilibre avec le « pré-calcipotriol ». La formule structurelle du « pré-calcipotriol » est indiquée ci-dessus.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Indication 1 : Traitement du psoriasis en plaques

Tableau 2 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement du psoriasis en plaques

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DE127-001	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g de calcipotriol), application topique deux fois par jour; n = 167 contre (2) pommade placebo, application topique deux fois par jour; n = 168 Période de lavage de 2 semaines et traitement actif de 8 semaines.	339	49 (19 à 81)	H (197) F (142)
DE127-003	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g de calcipotriol), application topique deux fois par jour; n = 139 contre (2) Pommade placebo, application topique deux fois par jour; n = 138 Période de lavage de 2 semaines et traitement actif de 8 semaines.	277	47,8 (19 à 83)	H (193) F (84)

DE127-007	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g) appliquée une fois par jour; n = 118 contre (2) pommade placebo appliquée une fois par jour; n = 117 8 semaines	234	45,9 (18 à 86)	H (134) F (100)
DE127-009	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g) appliquée une fois par jour; n = 99 contre (2) pommade placebo appliquée une fois par jour; n = 99 8 semaines	198	47,3 (18 à 91)	H (120) F (77)
DE127-019	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g de calcipotriol) deux fois par jour; n = 42 contre (2) Pommade au propionate d'halobétasol à 0,05 % deux fois par jour; n = 42 contre (3) Pommade DOVONEX une fois par jour plus l'halobétasol une fois par jour; n = 42 Période de sevrage de 2 semaines suivie de 2 semaines de traitement actif.	127	45 (19 à 73)	H (67) F (60)

MC 590	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg de calcipotriol) deux fois par jour pendant 2 semaines, suivie de DOVONEX deux fois par jour associé au PUVA (3 fois par semaine) pendant 10 semaines; n = 54 contre (2) Pommade placebo deux fois par jour pendant 2 semaines suivie d'une pommade placebo deux fois par jour associée au PUVA (3 fois par semaine) pendant 10 semaines; n = 53 Période de sevrage de 2 semaines suivie de 12 semaines de traitement actif.	107	≥ 18	Hommes et femmes
MC 390	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, droite-gauche, comparative	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g de calcipotriol) deux fois par jour plus UVB trois fois par semaine sur un côté du corps contre (2) pommade DOVONEX deux fois par jour de l'autre côté du corps; n = 101 Période de sevrage de 2 semaines, traitement actif de 8 semaines et suivi de 8 semaines.	101	43,7 (19 à 77)	H (66) F (35)

Quatre études avec la pommade DOVONEX ont été réalisées chez des patients américains souffrant de psoriasis en plaques, soit les études **DE 127-001**, **DE 127-003**, **DE 127-007** et **DE 127-009**. Ces études étaient toutes contrôlées par véhicule. Les deux premières ont utilisé la pommade DOVONEX deux fois par jour (BID) et les deux autres ont utilisé la pommade une fois par jour (DIE). Au total, 1 045 patients de plus de 18 ans souffrant de psoriasis en plaques d'une gravité au moins modérée ont été inclus dans

ces 4 études.

Parmi ces 1 045 patients, 91,7 % étaient d'origine blanche, 4,9 % étaient d'origine hispanique, 1,5 % étaient noirs, 1 % étaient d'origine orientale et 0,9 % étaient d'origine amérindienne.

Une autre étude, **DE 127-019**, a été réalisée aux États-Unis auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques stable présentant une élévation de la plaque d'une gravité au moins modérée (grade 4 sur une échelle de 0 à 8) et une couverture corporelle de 5 à 20 %. Les groupes de traitement étaient comparables dès le point de départ en termes de caractéristiques démographiques. Les groupes évaluable comprenaient 66 hommes et 60 femmes dont 119 étaient de race blanche et âgés de plus de 18 ans. Tous les sujets ont atteint ou dépassé le grade 4 (gravité modérée) pour l'élévation de la plaque.

Dans ces 5 études ci-dessus, les critères d'évaluation étaient le score de gravité de la desquamation, l'érythème et l'élévation de la plaque, l'évaluation de la gravité globale de la maladie, l'évaluation globale du médecin (EGM) de l'amélioration/l'aggravation du psoriasis, les événements indésirables (EI) classés comme d'origine cutanée. L'EGM compare l'état de la maladie avec la valeur initiale, à l'aide d'une échelle ordinaire de 7 points (allant de 0 = disparition totale à 6 = aggravation de la maladie).

Dans l'étude **MC590**, des adultes atteints de psoriasis étendu couvrant >20 % et <50 % de la surface corporelle et pour lesquels la PUVA-thérapie était indiquée ont été inclus. Les critères d'évaluation étaient l'évaluation par le chercheur de la zone et de l'indice de sévérité du psoriasis (PASI – Psoriasis Area and Severity Index), l'évaluation par le patient de la réponse globale, des événements indésirables et de la biochimie sérique.

Dans l'étude **MC 390**, adultes avec un diagnostic clinique de psoriasis vulgaire en plaques modéré à sévère avec les lésions symétriques sur 1) le tronc et sur les bras et les jambes, 2) le tronc seul, 3) les bras et les jambes, ont été inclus. Les critères d'évaluation étaient également l'évaluation du PASI, l'évaluation par le chercheur et le patient de la réponse globale, des événements indésirables et de la biochimie sérique.

Tableau 3 – Résultats de l'évaluation globale du médecin (EGM) provenant des études DE127-101, DE127-03, DE127-007, DE127-009 menées sur le traitement du psoriasis vulgaire

EGM (% de patients avec une disparition totale, une disparition presque partielle et des scores nettement améliorés)	Administration	Valeur associée et signification statistique à la semaine 8				Valeur <i>p</i> *
		Calcipotriol		Placebo		
		n	%	n	%	
Étude DE127-001	BID	154	70	147	22	<i>p</i> < 0,001
Étude DE127-003	BID	129	70	118	19	<i>p</i> < 0,001
Étude DE127-007	DIE	107	59	92	12	<i>p</i> < 0,001
Étude DE127-009	DIE	92	57	84	18	<i>p</i> < 0,001

*Test de la somme des rangs de Wilcoxon ajusté par le chercheur pour la valeur *p*. Une valeur *p* ≤ 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

Dans 4 études contrôlées par placebo, les scores de gravité pour tous les symptômes, le score de gravité globale ainsi que l'évaluation globale du médecin étaient inférieurs pour DOVONEX, et ce, à partir de la semaine 1 jusqu'à la semaine 8. L'efficacité était semblable chez les patients souffrant de psoriasis de « faible gravité » comparativement aux patients souffrant de psoriasis de « gravité élevée » au point de départ. Aucune différence n'a été notée entre les groupes quant aux événements indésirables cutanés.

Tableau 4 – Résultats tirés de l'étude DE127-019 dans le traitement du psoriasis en plaques pour l'évaluation globale du médecin (EGM)

Critère d'évaluation principal	Valeur associée au jour 14		
	Propionate d'halobétasol /calcipotriol (n = 42)	Calcipotriol (n = 40)	Propionate d'halobétasol (n = 42)
EGM (% de patients)	93 %	58 %	83 %

L'élévation de la plaque et la gravité totale étaient significativement inférieures dans le groupe d'association au jour 14. L'EGM était également inférieure aux jours 7 et 14. Aucune différence n'a été observée entre les groupes quant aux réactions indésirables.

Tableau 5 - Résultats tirés de l'étude MC 590 dans le traitement du psoriasis en plaques

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée	
	Calcipotriol (n = 46)	Placebo (n = 45)
Dose UVA (médiane; j/cm ²)	32,1	50,7
Nombre de doses (médiane)	12,7	17,1
Période de PUVA-thérapie (médiane en jours)	32,0	42,2
Pourcentage de variation du PASI entre	-91,4	-75,7

la visite de référence (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle (variation moyenne en %)		
Évaluation globale du médecin (% de patients obtenant une disparition totale ou des scores nettement améliorés) à la fin du traitement	91	76

À la fin du traitement, une diminution plus importante du pourcentage du PASI a été observée avec DONOVEX plus PUVA. Le traitement d'association avec DONOVEX a nécessité une dose UVA nettement plus faible, quelques doses et une période de traitement plus courte. Dans l'ensemble, l'évaluation du patient était favorable à l'association de DONOVEX. Aucune différence n'a été notée entre les groupes quant au nombre d'événements indésirables cutanés et des valeurs de laboratoire, y compris la calcémie. On n'a signalé aucune phototoxicité ou photosensibilité.

Tableau 6 - Résultats tirés de l'étude MC 590 dans le traitement du psoriasis en plaques

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique		
	Calcipotriol (n = 93)	Calcipotriol + UVB (n = 93)	Valeur p^1
Pourcentage de variation du PASI entre la visite de référence (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle	70,4 %	81,8 %	$p < 0,001$
Évaluation globale du médecin (% de patients obtenant un score de disparition totale)	24,7 %	57 %	$p < 0,001$

¹Probabilité entre traitement selon le test t. Valeurs p correspondantes selon le test de Wilcoxon $p < 0,001$ (stratifié par pays : $p < 0,001$)

La réduction du PASI et l'évaluation globale des chercheurs étaient significativement favorables à DOVONEX plus UVB, et ce, à tous les intervalles. Aucune différence n'a été observée quant aux événements indésirables et aux valeurs de laboratoire, y compris la calcémie.

Indication 2 : Traitement du psoriasis vulgaire

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le traitement du psoriasis vulgaire

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
MC 9306 INT	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g calcipotriol) deux fois par jour plus acitrétine orale (20 à 70 mg/jour); n = 76 contre (2) pommade placebo deux fois par jour plus acitrétine orale (20 à 70 mg/jour); n = 59 Période de sevrage de 2 semaines et traitement actif de 12 semaines.	135	Calcipotriol 48,1 (19 à 78) Placebo 47,1 (22 à 83)	H (100) F (35)
MC 9307 INT	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, droite-gauche, comparative	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g de calcipotriol) deux fois par jour plus UVB trois fois par semaine sur un côté du corps contre (2) pommade placebo deux fois par jour plus UVB trois fois par semaine de l'autre côté du corps; n = 77 Période de sevrage de 2 semaines, traitement actif de 8 semaines et suivi de 8 semaines.	77	46,9 (20 à 77)	H (50) F (27)

Dans l'étude **MC 9306 INT**, 135 patients adultes de sexe masculin et féminin avec un diagnostic clinique de psoriasis vulgaire sévère ou étendu, et jugés non réactifs au traitement topique seul ont été randomisés dans l'étude.

Dans l'étude **MC 9307 INT**, 77 patients adultes de sexe masculin et féminin avec un diagnostic clinique

de psoriasis vulgaire. Des lésions symétriques sur 1) le tronc et sur les bras et les jambes, 2) le tronc seul, 3) les bras et les jambes ont été randomisées dans l'étude.

Le psoriasis vulgaire sur le corps a été évalué en utilisant à la fois la variation en pourcentage du PASI, et l'évaluation globale de l'efficacité par le patient et l'investigateur. Le score PASI a permis de calculer l'étendue anatomique de la maladie dans 3 zones du corps (tronc, membres supérieurs, membres inférieurs) puis d'enregistrer le degré d'érythème, l'épaisseur/l'infiltration et l'écaille/desquamation pour chaque zone. À l'aide d'une formule mathématique fixe, qui tenait compte de la différence des surfaces de ces trois parties du corps, un score serait calculé. Idéalement, le même médecin a fourni l'évaluation clinique et le calcul du score PASI pour chaque patient.

Tableau 8 - Résultats tirés de l'étude MC 9306 INT dans le traitement du psoriasis en plaques

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique		
	Calcipotriol (n = 76)	Placebo (n = 59)	Valeur p
Pourcentage de variation du PASI entre la visite de référence (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle	-71,4	-48,1	$p^1 < 0,001$
Évaluation globale du médecin (% de patients obtenant un score de disparition totale ou presque complète) à la fin du traitement	65,8	47,5	$p^2 = 0,051$

¹ ANOVA, y compris le pays et le traitement

² Analyse de régression linéaire logarithmique

En comparant les deux groupes de traitement à la fin du traitement, on a observé une différence statistique importante de 23,3 %, ce qui favorise le traitement par calcipotriol ($p = 0,001$; IC à 95 % : -36,91; -9,83). Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes de traitement dans l'EGM ($p = 0,051$). Il n'y avait aucune différence quant aux événements indésirables et aux paramètres de laboratoire, y compris la calcémie.

Tableau 9 - Résultats tirés de l'étude MC 9307 INT dans le traitement du psoriasis en plaques

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique		
	Calcipotriol + UVB (n = 74)	Excipient + UVB (n = 74)	Valeur p ¹
Pourcentage de variation du PASI entre la visite de référence (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle Moyenne (IC)	-80,0 (-73,8; -86,2 %)	-81,9 (-77,8 %; 86,1,%)	p = 0,46
EGM (% de patients obtenant un score de disparition totale ou presque entièrement guérie) à la semaine 2	45,2	24,7	p < 0,001
EGM (% de patients obtenant un score de disparition totale ou presque entièrement guérie) à la fin du traitement	82,4	86,5	p = 0,70

EGM = Évaluation globale du médecin; ¹ Probabilité entre traitement selon le test t

Après 2 semaines, le pourcentage de réduction du PASI et l'évaluation globale de la réponse étaient significativement en faveur de DOVONEX plus UVB. À la fin du traitement, les trois évaluations étaient similaires entre les groupes de traitement. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres de laboratoire, y compris la calcémie.

Indication 3 : Traitement du psoriasis sévère

Tableau 10 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement du psoriasis sévère

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
MC 9101 F	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative, en groupes parallèles	(1) pommade DOVONEX (50 mcg/g calcipotriol) deux fois par jour en association avec une faible dose de cyclosporine A orale (2 mg/kg/jour); n = 35 contre (2) pommade placebo deux fois par jour associée à une faible dose de cyclosporine A orale (2 mg/kg/jour); n = 34 Période de sevrage de 2 semaines suivie de 6 semaines de traitement actif.	77	(18 à 65)	Hommes et femmes

Dans l'étude **MC 9101 F**, les adultes présentant des lésions psoriasiques sévères (PASI > 20) sans dépasser 50 % de couverture corporelle et pour lesquels la cyclosporine A semblait appropriée ont été inclus. Les critères d'évaluation étaient l'évaluation du PASI par le chercheur, l'évaluation par le chercheur et le patient de la réponse globale, des événements indésirables, de l'hématologie et de la biochimie sérique.

Tableau 11 – Résultats tirés de l'étude MC 9101 F dans le traitement du psoriasis sévère

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique		
	Calcipotriol + cyclosporine (n = 30)	Placebo + cyclosporine (n = 32)	Valeur p
Nombre de patients avec disparition totale ou avec une réduction du PASI > à 90 %	16/30 (53,3 %)	4/32 (12,5 %)	$p^1 < 0,0015$
Pourcentage de variation du PASI entre la visite de référence (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle (variation moyenne en %)	84,6	59,9	$p^2 < 0,001$

EGM (% de patients avec disparation totale ou presque complète) à la fin du traitement	86,6	68,7	$p^3 = 0,0021$
--	------	------	----------------

EGM = Évaluation globale du médecin

¹Test Chi 2 Test – Correction de Yates

²Anova

³Test G (test du rapport des vraisemblances)

Aucune différence n'a été observée entre les groupes quant au nombre d'événements indésirables et des valeurs de laboratoire, y compris la calcémie.

Indication 4 : Essais cliniques à l'appui de l'utilisation chez les enfants âgés de 2 à 14 ans :

Tableau 12 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement du psoriasis en plaques dans la population pédiatrique

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DE 127-014	Étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles contrôlée par véhicule	(1) pommade contenant soit 50 µg/g de calcipotriol, soit (2) 0 µg/g de calcipotriol (c'est-à-dire le véhicule seul) deux fois par jour 6 semaines	29	9,2 (5 à 12)	H (13) F (16)

Dans le cadre de l'étude **DE 127-014**; des patients des deux sexes âgés de 5 à 12 ans atteints de psoriasis en plaques stable présentant une élévation des plaques d'au moins une gravité modérée (grade 4 sur une échelle de 0 à 8) et une couverture corporelle de 5 à 20 % ont été inclus. Les critères d'évaluation étaient la gravité de la desquamation, l'érythème et l'élévation de la plaque, l'évaluation de la gravité globale de la maladie, l'évaluation globale par le médecin de l'amélioration/de l'aggravation du psoriasis, les événements indésirables, la biochimie sérique, l'hématologie et l'analyse d'urine.

Tableau 13 – Résultats tirés de l'étude DE 127-014 dans le traitement du psoriasis en plaques

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée à la semaine 6	
	Calcipotriol (n = 15)	Excipient (n = 10)
Élévation de la plaque (score moyen)	1,80	2,00
Desquamation (score moyen)	1,67	2,10
Érythème (score moyen)	1,73	2,20
Gravité globale (score moyen)	1,73	2,40

Évaluation globale du médecin (% de patients avec améliorations) Fin du traitement	73,3 %	40 %
--	--------	------

Tableau 14 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement du psoriasis vulgaire dans la population pédiatrique

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
MC191	Étude multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	(1) pommade contenant soit 50 µg/g de calcipotriol, soit (2) 0 µg/g de calcipotriol (c'est-à-dire le véhicule seul) deux fois par jour Période de sevrage de 2 semaines suivie de 8 semaines de traitement en double aveugle.	77	10 (2 à 14 ans)	H (36) F (41)

Dans l'étude **MC191**, 77 patients des deux sexes, âgés de 2 à 14 ans, atteints de psoriasis vulgaire stable, léger à modéré, n'impliquant pas plus de 30 % de la surface corporelle ont été inclus après avoir donné leur consentement éclairé et signé. L'étendue des lésions et la sévérité de la rougeur, de l'épaisseur et de la desquamation ont été enregistrées par l'investigateur. Le PASI pour chaque visite de patient a été calculé. Les investigateurs et les patients ont également évalué la réponse globale au traitement. Les événements indésirables ont été enregistrés. Les paramètres de laboratoire sanguins, sériques et urinaires, y compris les marqueurs du métabolisme calcique et osseux, ont été mesurés.

Tableau 15 – Résultats tirés de l'étude MC191 dans le traitement du psoriasis vulgaire

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique		
	Calcipotriol (n = 43)	Vehicule (n = 34)	Valeur <i>p</i>
Pourcentage de variation du PASI entre la visite de référence (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle (variation moyenne en %)	-52,0 %	-37,1 %	$p^1 = 0,14$
Évaluation globale du médecin (% de patients avec disparation totale ou presque complète) à la fin du traitement	60,5 %	44,1 %	$p^2 = 0,023$

¹Probabilité entre les groupes. (ANCOVA, test F).

²Test de Wilcoxon, valeur *p* exacte

Le pourcentage de variation du PASI entre la ligne de base (visite 2) et la fin du traitement en double aveugle était de -52,0 % dans le groupe traité au calcipotriol et de -37,1 % dans le groupe traité avec le véhicule. La différence entre les deux groupes (calcipotriol – véhicule) à la fin du traitement en double aveugle était de -14,9 (SE = 9,8) ce qui n'était pas statistiquement significatif (p = 0,14).

L'évaluation globale des investigateurs de la réponse au calcipotriol était statistiquement significativement meilleure que le véhicule à la fin du traitement (p = 0,023). Dans le groupe traité au calcipotriol, 60,5 % ont été jugés « libres de plaques » ou ayant « amélioré considérablement » par rapport à 44,1 % dans le groupe traité avec le véhicule.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les événements indésirables rapportés.

Les résultats tirés de ces études suggèrent que la pommade DOVONEX a une efficacité et une sécurité similaires chez les enfants et celles observées chez les adultes. Il y avait très peu d'enfants âgés de moins de 6 ans, l'expérience de l'utilisation de la pommade DOVONEX dans ce groupe d'âge est donc limitée et une dose maximale sûre n'a pas été établie.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études toxicologiques sont brièvement résumées ci-dessous.

Toxicologie générale

Malgré l'utilisation topique prévue du calcipotriol dans le traitement du psoriasis, la plupart des études toxicologiques ont été réalisées en utilisant la voie d'administration orale. Cela a été fait pour assurer une exposition maximale au composé. D'après ces études, il était évident que la toxicité associée à l'administration de doses pharmacologiquement excessives de calcipotriol était due à l'activité calcitrope du composé. Les doses maximales étaient de 54 mcg/kg/jour chez le rat, de 18 mcg/kg/jour chez le pourceau miniature et de 3,6 mcg/kg/jour chez le chien. Dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique, les principaux signes de toxicité étaient une perte de poids corporel, des augmentations du calcium plasmatique ou sérique, de la créatinine et de l'urée, une toxicité rénale et des calcifications des tissus mous. Ces changements résultent de l'absorption exagérée de calcium et de phosphore par l'intestin, et sont caractéristiques d'un surdosage en vitamine D. Le rein était le principal organe cible de la toxicité et des lésions tubulaires et des calcifications étaient apparentes après une hypercalcémie prolongée chez toutes les espèces étudiées. Ces types de changements, cependant, ne sont pas considérés comme indicatifs d'un risque humain, puisque moins de 1 % du calcipotriol est absorbé par la peau chez l'homme et il n'y a aucune preuve d'effets calcitropes chez l'homme avec la dose prescrite.

La toxicité cutanée du calcipotriol s'est limitée à un effet irritant cutané léger à modéré. Les études réalisées avec la pommade au calcipotriol ont montré que l'incidence et la gravité de l'irritation cutanée étaient légèrement inférieures dans le groupe traité au calcipotriol que dans le groupe recevant la pommade placebo. La formulation de la base de pommade est analogue à celle employée pour un certain nombre de stéroïdes disponibles pour le traitement du psoriasis. L'amincissement de la peau, comme on le voit avec l'application de stéroïdes, n'a pas été observé avec la pommade au calcipotriol.

Carcinogénicité

Une étude de cancérogénicité cutanée avec le calcipotriol chez la souris et une étude de cancérogénicité orale chez le rat n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Génotoxicité

Il n'y avait également aucune preuve d'un potentiel mutagène ou clastogène avec le calcipotriol.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Des études chez le rat avec des doses orales de calcipotriol n'ont démontré aucune altération de la fertilité mâle et femelle. Les études de toxicité fœtale et de tératogénicité n'ont mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène chez le rat et le lapin. Des études de développement périnatal et postnatal ont indiqué que le calcipotriol n'avait aucun effet toxique sur la génération F₁ ou F₂.

Toxicologie spéciale

Photo(co)cancérogénicité :

Dans une étude où des souris albinos sans poils ont été exposées à plusieurs reprises à la fois à des rayonnements ultraviolets (UV) et à du calcipotriol en application topique pendant 40 semaines aux mêmes niveaux de dose que dans l'étude de cancérogénicité cutanée (voir ci-dessus), une réduction du temps nécessaire, afin que les UV induisent la formation de tumeurs cutanées a été observée (statistiquement significative chez les hommes uniquement), ce qui suggère que le calcipotriol peut renforcer l'effet des rayons UV pour induire des tumeurs cutanées. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Toxicité à dose répétée et marges de sécurité

Tableau 20 – Calcipotriol – Valeurs NOAEL et ratios de sécurité

Espèce (durée)	N° de l'étude	Voie (véhicule)	Dose (µg/kg/jour)	Dose (µg/m ² /jour) ^b	Rapports de sécurité basé sur la dose par kilo	Rapports de sécurité basé sur la dose par m ²
Souris (4 semaines)	940411T7	Dermique (isopropanol)	60	180	5,6	0,45
			120	360	11,2	0,91
			180	540	16,8	1,36
Souris (13 semaines)	95639	Dermique (solution de cuir chevelu)	<u>3</u>	<u>9</u>	0,3	0,02
			12	36	1,1	0,09
			30	90	2,8	0,23
			90	270	8,4	0,68
			120	360	11,2	0,91
			180	540	16,8	1,36
Rat (13 semaines)	860224T4	Dermique (éthanol)	<u>6</u>	<u>36</u>	0,6	0,09
			18	108	1,7	0,27
			54	324	5,0	0,82
Rat (13 semaines)	91013	Dermique (pommade)	<u>5</u>	<u>30</u>	0,5	0,08
			15	90	1,4	0,23
			60	360	5,6	0,91

Pourceau miniature (6 mois)	91-001	Dermique (pommade)	<u>10</u>	<u>350</u>	0,9	0,88
			25	875	2,3	2,21
			50	1750	4,7	4,42
Pourceau miniature (12 mois)	92-613	Dermique (pommade)	1	35	0,1	0,09
			5	175	0,5	0,44
			<u>15</u>	<u>525</u>	1,4	1,33
Rat (4 semaines)	860210T3	Oral (propylène glycol)	<u>6</u>	<u>36</u>	0,6	0,09
			18	108	1,7	0,27
			54	324	5,0	0,82
Rat (13 semaines).	LOP/052	Oral (propylène glycolée)	<u>3</u> / 3 ^d	<u>18</u> / 18 ^d	0,3	0,05
			15	90	1,4	0,23
			75	450	7,0	1,14
Rat (26 semaines)	880212T2	Oral (propylène glycol)	4	24	0,4	0,06
			12	72	1,1	0,18
			36	216	3,4	0,55
Chien ^c (6 semaines)	860616T6	Oral (éthanol)	0,1	2	0,01	0,01
			<u>0,3</u>	<u>6</u>	0,03	0,02
			0,9→1,8→3,6	18→36→72	0,08→0,17→0,34	0,05→0,09→0,18
Pourceau miniature ^c (26 semaines)	880111T1	Oral (propylène glycol)	1	35	0,1	0,09
			<u>3</u>	<u>105</u>	0,3	0,27
			6→9→18	210→315→630	0,6→0,8→1,7	0,53→0,80→1,59
Humain		Dermique	<u>10,7</u> ^a	<u>396</u>	-	-

Les doses **NOAEL** sont en gras/soulignées pour chaque étude. Si aucune dose n'est en gras/soulignée, une NOAEL n'a pas été identifiée dans l'étude.

a – Sur la base d'une dose topique maximale de pommade DOVONEX de 15 g (100 g par semaine)

b – Calculé selon le tableau 1 du CDER Guidance for Industry : Estimation de la dose de départ maximale sans danger dans les essais cliniques initiaux thérapeutiques chez des volontaires sains adultes à l'aide des facteurs de conversion suivants : Souris = 3, Rat = 6, Chien = 20, Pourceau miniature = 35, Humain = 37.

c – Une flèche indique que le niveau de dose a été augmenté au cours de l'étude

d – hommes/femmes

Pour le calcul des ratios de sécurité pour la pommade DOVONEX, le modèle animal le plus pertinent est considéré comme le pourceau miniature principalement en raison de la similitude de cette espèce avec l'homme dans la structure de la peau, l'absorption transdermique et la capacité expérimentale à empêcher l'ingestion orale pour garantir l'exposition topique prévue.

Après 3 mois de traitement par le calcipotriol (50 µg/g) à des doses de 0,2 g (10 µg), 0,5 g (25 µg) ou 1,0 g (50 µg d'actif)/kg/jour, aucun signe distinct ou cohérent lié au traitement des changements a été observé dans le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la chimie du sang ou les données d'analyse d'urine (étude n° 91-001).

L'examen microscopique des tissus a révélé des changements confinés au site d'application et consistait en une irritation locale minime caractérisée par une hyperkératose et une acanthose minime. Après

6 mois de traitement de pourceau miniatures avec du calcipotriol (50 µg/g de pommade) aux mêmes niveaux de dose, aucun changement distinct ou cohérent lié au traitement n'a été observé dans le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie ou les données d'analyse d'urine. Une toxicité systémique, c'est-à-dire une augmentation des taux de calcium sérique et des modifications rénales, a été notée et concordait avec l'activité pharmacologique connue de type vitamine D du matériel d'essai. Les trois niveaux de dose de calcipotriol (en formulation de pommade) représentent env. 0,9, 2,3 et 4,7 fois, respectivement, les marges par rapport à la dose cutanée humaine maximale prévue (environ 10,7 µg/kg), lorsqu'elle est exprimée en mg/kg (tableau 19). Lorsqu'elles sont exprimées en mg/surface corporelle, les valeurs sont respectivement de 0,88, 2,21 et 4,42.

Le calcipotriol (50 µg/g de pommade) à une dose de 0,3 g de pommade/kg était modérément irritant pour la peau de pourceau miniatures lorsqu'il a été administré quotidiennement pendant 1 an (étude n° 92-613). Aucune autre toxicité cutanée ou systémique n'a été observée après l'administration topique de 0,02, 0,1 ou 0,3 g de calcipotriol (50 µg/g de pommade)/kg correspondant à des expositions au calcipotriol de 1, 5 et 15 µg/kg. Les trois niveaux de dose de calcipotriol (en formulation de pommade) représentent env. 0,1, 0,5 et 1,4 fois, respectivement, les marges par rapport à la dose cutanée humaine maximale prévue, lorsqu'elle est exprimée en mg/kg (tableau 20). Lorsqu'elles sont exprimées en mg/surface corporelle, les valeurs sont respectivement de 0,09, 0,44 et 1,33.

La marge entre la NOAEL observée chez les pourceaux miniatures après 3, 6 et 12 mois de traitement et la dose humaine maximale a été établie. Bien que le facteur de sécurité soit étroit dans l'étude de 12 mois, la confiance dans les résultats des études non cliniques est rassurée par le fait que la toxicité observée était constante pour toutes les espèces testées et présentait une relation dose-réponse claire. De plus, l'exposition dans les études à long terme sur les pourceaux miniatures est généralement beaucoup plus élevée que chez l'homme qui est généralement traité pendant des périodes plus courtes.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr DOVONEX®

Pommade au calcipotriol

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **DOVONEX** et à chaque renouvellement. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur **DOVONEX**.

Pour quoi DOVONEX est-il utilisé?

- DOVONEX est utilisé chez les enfants (âgés de 2 à 14 ans) et les adultes (âgés de 14 à 65 ans) pour le traitement topique (pour la peau) du psoriasis sur votre corps. Le psoriasis est une maladie chronique de la peau.
- DOVONEX peut être utilisé avec des corticostéroïdes topiques modérés à très puissants, de la cyclosporine A (orale) ou de l'acitrétine (orale).

DOVONEX ne doit pas être utilisé sur le visage.

Comment fonctionne DOVONEX?

DOVONEX contient l'ingrédient médicamenteux calcipotriol. Le calcipotriol provient de la vitamine D naturelle. Le psoriasis est une maladie lorsque les cellules de votre peau se développent trop. Cela peut provoquer la formation de plaques (squameuses, plaques rouges) sur la peau. Le calcipotriol, comme la vitamine D, contrôle la croissance des cellules de votre peau. On pense que le calcipotriol agit en réduisant la croissance des cellules de la peau à un niveau normal.

Quels sont les ingrédients de DOVONEX?

Ingrédients médicinaux : calcipotriol

Ingrédients non médicinaux : édétate disodique, phosphate disodique dihydraté, DL- α -tocophérol, paraffine liquide, éther polyoxyéthylène-(2)-stéarylique, propylène glycol, eau purifiée, paraffine molle blanche.

DOVONEX se présente sous les formes posologiques suivantes :

Pommade (50 mcg/g)

N'utilisez pas DOVONEX si :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de DOVONEX ou aux composants du contenant.
- Vous avez des niveaux élevés ou faibles de calcium dans votre corps (trouble du métabolisme du calcium).
- Vous êtes enceinte

DOVONEX ne doit pas être utilisé dans vos yeux.

Vous pouvez prendre DOVONEX avec d'autres médicaments pour traiter le psoriasis. Veuillez lire les renseignements sur les médicaments destinés au patient de ces médicaments particuliers. Les

renseignements sur les médicaments du patient pour ces médicaments doivent être pris en compte et suivis lors de la prise de DOVONEX.

Pour trouver ces renseignements :

- accédez à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-produits/medicaments-database.html>

-communiquez avec votre professionnel de santé

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre DOVONEX. Parlez de tout problème de santé ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, notamment si :

- Vous souffrez de psoriasis sévère ou de grandes zones du corps atteintes de psoriasis. L'utilisation de DOVONEX peut ne pas être recommandée en raison du risque de développer une hypercalcémie (taux élevés de calcium dans le sang). Vous êtes plus susceptible d'avoir des niveaux élevés de calcium dans votre sang si vous utilisez plus que la dose hebdomadaire recommandée prescrite par votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé examinera les taux de calcium avant et pendant le traitement par DOVONEX. Votre professionnel de la santé peut mettre fin à votre traitement par DOVONEX si vos analyses de sang indiquent que vous avez des taux élevés de calcium.
- Vous avez d'autres types de psoriasis (p. ex., en gouttes, érythrodermique, pustuleux)
- Vous utilisez la photothérapie ou tout autre traitement contre le psoriasis.
- Vous utilisez des lits de bronzage ou des lampes solaires.

Autres avertissements à connaître :

Rayonnement ultraviolet (UV)

DOVONEX lorsqu'il est utilisé avec des rayons ultraviolets (UV) peut augmenter votre risque de développer un cancer de la peau causé par les rayons UV. Votre professionnel de la santé peut vous recommander de limiter le temps d'exposition à la lumière naturelle ou artificielle (p.ex., les lits de bronzage, les lampes solaires, etc.).

Peau :

N'appliquez pas DOVONEX sur votre visage, car il pourrait irriter la peau de votre visage ou entrer accidentellement dans vos yeux. Lavez-vous les mains après avoir utilisé DOVONEX pour réduire le risque d'irritation du visage et des yeux. Utilisez la pommade avec précaution sur les zones du corps présentant des plis cutanés, comme les aisselles ou sous les seins. Si l'air ne peut pas atteindre la peau sous le pli, cette zone peut devenir irritée si elle est traitée avec DOVONEX.

Enfants

Les enfants âgés de 2 à 14 ans ne doivent appliquer DOVONEX que sous la surveillance d'adultes. Ne pas utiliser DOVONEX chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Grossesse et allaitement :

Si vous êtes enceinte, capable de tomber enceinte, pensez être enceinte ou allaitez, il existe des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé. Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez, si vous êtes enceinte ou si vous devenez enceinte pendant votre traitement. Si votre professionnel de la santé vous a autorisé à allaiter, n'appliquez pas DOVONEX sur la région du sein.

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

Comment prendre DOVONEX :

- Votre professionnel de la santé vous dira la quantité de DOVONEX à utiliser ou à donner à votre enfant. Prenez DOVONEX exactement comme indiqué par le professionnel de la santé.
- Retirez le capuchon. Vérifiez que le joint en aluminium n'a pas été brisé avant de l'utiliser pour la première fois. Pour briser le sceau, utilisez l'autre extrémité du capuchon pour percer le sceau.

Comment appliquer DOVONEX :

- Frottez doucement DOVONEX sur les zones de votre peau affectées par le psoriasis. Lavez-vous les mains après utilisation pour éviter d'en avoir sur le visage ou dans les yeux. Vous pouvez porter vos vêtements habituels, et aucun habillement ou couverture spécial n'est nécessaire.
- Si vous répandez accidentellement DOVONEX sur la peau saine environnante, rincez-le immédiatement.

À ne pas faire :

- DOVONEX peut irriter votre peau pendant une courte période après son application, en particulier dans les plis cutanés (c'est-à-dire les aisselles et sous les seins). Essayez de ne pas rayer la zone.
- N'utilisez pas DOVONEX sur votre visage car il pourrait irriter cette zone plus sensible de la peau. Si vous en avez accidentellement sur le visage, rincez-les immédiatement.
- N'utilisez pas plus que la quantité maximale de DOVONEX en une semaine pour votre groupe d'âge (voir le tableau ci-dessous).

Dose habituelle :

Âge (années)	Dovonex total par semaine (g)
2 à 5	25
6 à 10	50
11 à 14	75
Adultes (plus de 14 ans)	100

DOVONEX utilisé comme seul traitement pour le psoriasis :

Au début de votre traitement, DOVONEX doit être frotté sur les zones de peau affectées deux fois par jour (matin et soir). Une fois que votre psoriasis s'améliore, votre professionnel de la santé peut réduire la dose à une fois par jour.

DOVONEX utilisé avec d'autres médicaments pour le traitement du psoriasis :

Utilisez chaque médicament une fois par jour et à différents moments de la journée (c'est-à-dire DOVONEX le matin, l'autre médicament le soir).

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez utilisé trop de DOVONEX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

Si vous oubliez d'utiliser DOVONEX au bon moment, utilisez-le dès que vous vous en souvenez. Revenez ensuite au programme de dosage régulier.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de DOVONEX?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de l'utilisation de DOVONEX. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de DOVONEX peuvent inclure :

- Irritation du visage et du cuir chevelu. Cet effet secondaire est généralement lié au transfert accidentel de DOVONEX d'autres parties de votre corps
- Douleur et décoloration de la peau au site d'application
- Problèmes de peau tels que démangeaisons, brûlures, éruptions cutanées, urticaire, irritation et rougeur
- Petites bosses rouges ou boutons à tête blanche autour des follicules pileux

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre des médicaments et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Fréquents			
Aggravation du psoriasis (les symptômes de l'état de la peau s'aggravent) : plaques rouges de la peau recouvertes d'écailles épaisses et argentées, peau sèche et craquelée pouvant saigner, démangeaisons, brûlures ou douleurs		✓	
Moins fréquents			

Photosensibilité (sensibilité au soleil) : démangeaisons, peau rouge lorsqu'elle est exposée au soleil		✓	
Réaction allergique : démangeaisons, brûlures, éruption cutanée, urticaire, irritation et rougeur			✓
Rares			
Hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) : fatigue, dépression confusion mentale, anorexie, nausées, vomissements, constipation, augmentation de la miction, troubles du rythme cardiaque.			✓
Hypercalciurie (taux élevé de calcium dans les urines) : Douleur à la miction, besoin d'aller en urgence ou fréquemment, sang dans les urines, douleurs à l'estomac.			✓

Si vous avez un symptôme gênant ou effet secondaire qui n'est pas répertorié ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, informez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada.html>) pour connaître la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Appelez sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). À utiliser dans les 6 mois suivant la première ouverture

du tube.

Peut être réfrigéré. Pour une application facile à utiliser à température ambiante.

- Conservez DOVONEX dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Gardez DOVONEX loin de vos animaux de compagnie. Les chiens aiment le goût de DOVONEX, mais le médicament peut être mortel pour les chiens s'il est ingéré. Si votre chien mange DOVONEX, contactez immédiatement un vétérinaire.
- N'utilisez pas DOVONEX après la date de péremption indiquée au fond du tube.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur DOVONEX :

- Parler à votre professionnel de la Santé
- Trouvez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces renseignements sur les médicaments du patient en visitant le Site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-produits/medicaments-database.html>; le site du constructeur www.leo-pharma.ca, ou en composant le 1-800-263-4218].

Ce dépliant a été préparé par LEO Pharma Inc.

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

Dernière révision : 13 décembre 2021