

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrENSTILAR®**

Mousse d'aérosol de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone

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

Agent antipsoriasique topique  
Analogue de la vitamine D et corticostéroïde  
DO5AX52

LEO Pharma Inc.  
Toronto, Ontario  
M2H 3S8  
[www.leo-pharma.ca](http://www.leo-pharma.ca)

Date d'approbation initiale :  
8 septembre 2016  
Date de révision :  
12 mai 2022

® Marque de commerce de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 259599

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3,1 Dose recommandée et modification posologique	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	04/2022

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, CONDITIONNEMENT....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - Enfants.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	12

8.3.1	Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques - Enfants.....	13
8.5	Effets indésirables après commercialisation.....	13
8.6	Autres effets indésirables associés aux médicaments.....	13
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>14</b>
9.1	Interactions médicament-médicament .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	14
10.3	Pharmacocinétique .....	17
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>22</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	22
14.2	Résultats de l'étude.....	25
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

ENSTILAR (calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes jusqu'à quatre semaines.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité d'ENSTILAR pour le traitement du psoriasis vulgaire léger à grave a été établie chez les enfants âgés de 12 à 17 ans traités une fois par jour pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines (consulter les sections EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). L'efficacité chez les enfants âgés de 12 à 17 ans est appuyée par des données sur l'efficacité provenant d'études adéquates et bien contrôlées dans la population adulte âgée de 18 ans et plus. L'innocuité et l'efficacité d'ENSTILAR chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été évaluées. L'utilisation d'ENSTILAR chez les patients âgés de moins de 12 ans n'est pas recommandée (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

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

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### *Dose de traitement*

ENSTILAR doit être appliqué sur la surface atteinte, une fois par jour pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines. Le traitement une fois par jour doit être interrompu lorsque le contrôle est atteint. Si aucune amélioration n'est constatée dans les 4 semaines, une réévaluation peut être nécessaire.

S'il est nécessaire de reprendre le traitement après cette période en raison de signes de rechute, on peut recommencer un traitement une fois par jour pendant 4 semaines au maximum.

Une application pendant deux secondes fournit environ 0,5 g lorsque l'actionneur est complètement enfoncé. À titre informatif, 0,5 g de mousse est suffisant pour couvrir une zone de peau correspondant approximativement à la surface de la paume de la main d'un patient (qui est aussi l'équivalent d'approximativement 1 % de la surface corporelle touchée par le psoriasis).

Lors des essais cliniques (LP0053-1001, LEO 90100-7, LEO 90100-35), la quantité moyenne d'ENSTILAR appliquée était d'environ 30 g par semaine chez les sujets présentant une atteinte moyenne d'environ 7 % de la surface corporelle au début de l'étude.

#### *Dose d'entretien*

Les patients qui ont répondu au traitement par ENSTILAR (une fois par jour pendant un maximum de 4 semaines) peuvent continuer à utiliser ENSTILAR comme traitement d'entretien : application deux fois par semaine, à 2 ou 3 jours d'intervalle, sur les zones précédemment atteintes par le psoriasis vulgaire, pendant un maximum de 52 semaines.

Si des signes de rechute apparaissent, il faut reprendre le traitement une fois par jour pendant 4 semaines au maximum, comme décrit ci-dessus. Les patients qui répondent au traitement une fois par jour peuvent continuer avec un traitement d'entretien deux fois par semaine.

#### *Dose maximale*

La dose quotidienne maximale d'ENSTILAR ne devrait pas dépasser 15 g, c'est-à-dire qu'un contenant de 60 g durerait au moins quatre jours de traitement. La quantité de 15 g correspond à la mousse libérée de la canette lorsque l'actionneur est complètement enfoncé pendant environ une minute.

Pour la dose de traitement, la dose hebdomadaire maximale ne doit pas dépasser 100 g. Lorsque l'on utilise en concomitance d'autres produits contenant du calcipotriol, la dose maximale de l'ensemble de ces produits, y compris ENSTILAR, ne doit pas dépasser 100 g par semaine. La surface totale traitée sur l'ensemble du cuir chevelu et du corps ne doit pas dépasser 30 % de la surface du corps.

#### ***Enfants (< 18 ans)***

L'innocuité d'ENSTILAR a été établie chez les enfants âgés de 12 à 17 ans traités une fois par

jour pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines (consulter les sections EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). L'efficacité chez les enfants âgés de 12 à 17 ans est appuyée par des données sur l'efficacité provenant d'études adéquates et bien contrôlées dans la population adulte âgée de 18 ans et plus. Les enfants peuvent être plus susceptibles que les adultes d'éprouver des effets indésirables reliés à l'absorption générale de corticostéroïdes, en raison de la plus grande proportion de la surface de la peau traitée, par rapport au poids corporel, comparativement aux adultes. L'innocuité et l'efficacité d'ENSTILAR chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été évaluées. L'utilisation d'ENSTILAR chez les patients âgés de moins de 12 ans n'est pas recommandée.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité d'ENSTILAR entre les patients âgés et les sujets plus jeunes.

## **4.4 Administration**

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

## **4.5 Dose oubliée**

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

## **5 SURDOSAGE**

L'utilisation d'ENSTILAR à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une hausse de la calcémie, mais qui devrait se normaliser à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie comprennent la polyurie, la constipation, la faiblesse musculaire, la confusion

et le coma.

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement.

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

### Description

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

**Propulseurs** : butane, oxyde de diméthyle

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

**Boîtes** : 60 g et 2 x 60 g. Toutes les boîtes peuvent ne pas être commercialisées.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes pourrait augmenter le risque de réactions locales et d'effets généraux indésirables. En présence d'effets indésirables associés à l'usage à long terme

de corticostéroïdes, on doit cesser le traitement (consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Endocrinien et 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, l'utilisation chez les enfants et l'utilisation en présence d'une insuffisance hépatique.

L'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment ENSTILAR, doit être évitée sur de grandes surfaces de peau éraflée (c.-à-d. des plaies ouvertes), sur des muqueuses, dans des plis cutanés ou sous des pansements occlusifs. L'application d'un pansement occlusif peut augmenter la pénétration du médicament dans la couche cornée, ce qui accroît le risque d'effets indésirables.

Chez certains patients, l'absorption générale de corticostéroïdes topiques peut aussi provoquer des manifestations du syndrome de Cushing et des effets sur la régulation métabolique du diabète sucré (p. ex. hyperglycémie, glycosurie) ainsi que révéler un diabète sucré latent.

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

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

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Surveillance et tests de laboratoire**



Un traitement par ENSTILAR qui respecte les quantités recommandées (consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) n'entraîne généralement pas de modifications aux constantes biologiques. Cependant, chez les patients présentant un risque d'hypercalcémie, on recommande de mesurer la calcémie avant le début du traitement, puis à nouveau pendant le traitement, à intervalles convenables. En cas de hausse de la calcémie, l'administration d'ENSTILAR doit être interrompue et la calcémie doit être mesurée une fois par semaine jusqu'à son retour à la normale.

Une provocation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut être utile en vue de déceler une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Si l'on confirme une inhibition de l'axe HHS, on doit tenter d'arrêter graduellement l'application du médicament, de réduire la fréquence des applications ou de remplacer le médicament par un corticostéroïde moins puissant. Des manifestations d'insuffisance surrénalienne peuvent nécessiter l'administration d'un supplément de corticostéroïdes à action générale. La réactivation de l'axe HHS est généralement rapide et complète à l'arrêt du traitement par corticostéroïdes topiques (consulter les sections Endocrinien et métabolisme, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Ophthalmologique**

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

### **Système rénal**

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

### **Peau**

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

ENSTILAR ne doit pas être appliqué sur le visage, les aisselles, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux. On doit expliquer au patient l'usage correct d'ENSTILAR afin d'éviter un transfert ou une application accidentels dans ces régions ou sur la bouche, sur les muqueuses ou dans les yeux. Il faut se laver les mains après chaque application afin d'éviter un transfert accidentel sur ces endroits, de même que l'absorption non prévue du médicament sur les mains (consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

traitement.

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

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

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

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité d'ENSTILAR pour le traitement du psoriasis vulgaire a été établie chez les enfants âgés de 12 à 17 ans traités une fois par jour pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines (consulter les sections EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). L'efficacité chez les enfants âgés de 12 à 17 ans est appuyée par des données sur l'efficacité provenant d'études adéquates et bien contrôlées dans la population adulte âgée de 18 ans et plus. Les enfants peuvent être plus susceptibles que les adultes d'éprouver des effets indésirables reliés à l'absorption générale de corticostéroïdes, en raison de la plus grande proportion de la surface de la peau traitée, par rapport au poids corporel, comparativement aux adultes. L'innocuité et l'efficacité d'ENSTILAR

chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été évaluées. L'utilisation d'ENSTILAR chez les patients âgés de moins de 12 ans n'est pas recommandée.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Sur l'ensemble des sujets traités par ENSTILAR lors d'études cliniques contrôlées (LP0053-1001, LEO 90100-7, LEO 90100-35), 97 étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 21 étaient âgés de 75 ans ou plus.

Dans une étude clinique post-approbation (LP0053-1004), l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien à long terme avec ENSTILAR ont été évaluées. Au total, 134 patients de la phase initiale ouverte et 63 patients affectés au groupe du traitement d'entretien ENSTILAR étaient âgés de 65 ans ou plus.

Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité d'ENSTILAR entre les patients de ces groupes d'âge et les sujets plus jeunes.

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables sont observés lors des essais cliniques; par conséquent, ils 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 informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments en contexte réel.

Les taux d'effets indésirables chez des sujets adultes ont été obtenus lors de trois essais cliniques multicentriques, prospectifs, à répartition aléatoire, à contrôle par témoin actif ou témoin excipient (LP0053-1001, LEO 90100-7, LEO 90100-35), auprès de plus de 1 100 sujets atteints de psoriasis vulgaire. Au total 564 sujets ont été traités par ENSTILAR une fois par jour pendant une période allant jusqu'à quatre semaines et la dose hebdomadaire médiane d'ENSTILAR était de 24,8 g (moyenne de 30,9 g).

Aucun effet indésirable ne s'est produit chez ≥ 1 % des sujets adultes traités par ENSTILAR pendant une période allant jusqu'à quatre semaines.

### **Essai d'entretien**

Une étude clinique post-approbation (LP0053-1004) a été effectuée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien. Au total, 650 patients de la phase ouverte ont été traités par ENSTILAR une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 4 semaines. Dans la phase d'entretien, 545 patients ont été randomisés pour recevoir ENSTILAR (N=272) ou l'excipient de mousse (N=273) deux fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Les deux groupes ont été traités avec ENSTILAR une fois par jour pendant les rechutes.

Aucun effet indésirable n'est survenu chez  $\geq 1$  % des sujets traités par ENSTILAR, tant dans la phase ouverte que dans la phase d'entretien.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - Enfants**

Dans un essai clinique prospectif ouvert et non contrôlé, un total de 106 sujets âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis vulgaire sur le corps et le cuir chevelu ont été traités avec ENSTILAR une fois par jour pendant une période allant jusqu'à quatre semaines. La dose hebdomadaire médiane et moyenne d'ENSTILAR utilisée était similaire à la dose utilisée par les sujets adultes dans les essais cliniques.

Aucune différence d'importance clinique entre les profils d'innocuité des populations adultes et adolescentes n'a été observée. Aucun effet indésirable ne s'est produit chez  $\geq 1$  % des enfants traités par ENSTILAR pendant une période allant jusqu'à quatre semaines.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

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

**Infections et infestations** : Folliculite

**Troubles du système immunitaire** : Hypersensibilité

**Troubles nutritionnels et métaboliques** : Hypercalcémie

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Hypopigmentation de la peau

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Prurit au niveau du site d'application, irritation au niveau du site d'application, douleur au niveau du site d'application, y compris brûlure au niveau du site d'application, effet de rebond

#### **Essai d'entretien**

Dans la phase ouverte, les effets indésirables moins fréquents ( $< 1$  %) incluaient l'acné, le psoriasis et la douleur au site d'application. Dans la phase d'entretien, les effets indésirables moins fréquents ( $< 1$  %) incluaient trouble de la pigmentation, folliculite et chorioretinopathie dans le groupe ENSTILAR (recevant le traitement d'entretien); et psoriasis de rebond, psoriasis, trouble de la pigmentation, prurit et folliculite dans le groupe excipient de mousse (traitement actif utilisé seulement pendant la rechute).

### 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques - Enfants

Les effets indésirables peu courants ont été les suivants : acné, érythème, douleur au site d'application et réactions cutanées (0,9 % chacun).

### 8.5 Effets indésirables après commercialisation

Les effets indésirables suivants, qui ne figurent pas dans la section des effets indésirables des essais cliniques de la monographie de produit, ont été signalés. Puisque ces événements sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : érythème au site d'application.

### 8.6 Autres effets indésirables associés aux médicaments

Les taux d'effets indésirables ont aussi été obtenus d'un autre essai clinique multicentrique, prospectif, à répartition aléatoire, à contrôle par témoin actif et témoin excipient (LP0053-1003), auprès de 463 sujets adultes atteints de psoriasis vulgaire. Au total, 185 sujets ont été traités par ENSTILAR une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 semaines.

Le seul effet indésirable signalé pour  $\geq 1$  % des sujets traités par ENSTILAR pendant une période allant jusqu'à 12 semaines était le prurit (2,7 %). Les effets indésirables moins fréquents (<1 %) comprenaient le psoriasis, l'enflure de la peau, l'infection cutanée, le prurit au site d'application, des calculs aux glandes salivaires, l'hyperglycémie et l'aggravation de la résistance à l'insuline.

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

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

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

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

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

cutané), sur une grande surface ou pendant de longues périodes peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables généraux et n'est donc pas recommandée (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicament-médicament

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

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

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

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

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Études précliniques

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

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

Le dipropionate de bêtaméthasone que renferme ENSTILAR est un corticostéroïde synthétique. Les corticostéroïdes inhibent le système immunitaire, en particulier les cytokines et les chimiokines pro-inflammatoires, inhibant ainsi l'activation des cellules T. Au niveau moléculaire, les corticostéroïdes agissent par l'intermédiaire du récepteur des glucocorticoïdes intracellulaire et l'activité anti-inflammatoire provient de la transrépression des facteurs de transcription proinflammatoires comme le facteur nucléaire  $\kappa$ B, la protéine activatrice-1 et le facteur régulateur d'interféron-3.

### **Études cliniques**

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

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

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

Les effets d'une application quotidienne d'ENSTILAR pendant 12 semaines sur le métabolisme calcique ont été étudiés chez 185 sujets adultes atteints de psoriasis vulgaire. Des concentrations de calcium sérique supérieures à la normale ont été observées chez un sujet à la semaine 4 et se sont normalisées aux semaines 8 et 12. Un rapport calcium/créatinine urinaire

supérieur à la normale est apparu chez 1 sujet à la semaine 4 (qui s'est normalisé aux semaines 8 et 12), 5 sujets à la semaine 8 et 6 sujets à la semaine 12. Aucune différence significative sur le plan clinique du calcium sérique moyen corrigé par l'albumine ou du rapport calcium/créatinine urinaire ponctuel n'a été observée.

#### *Traitement d'entretien*

Dans la phase ouverte, un sous-ensemble de 66 sujets a été évalué pour la réponse surrénalienne à la provocation par l'ACTH. Ces sujets présentaient un psoriasis vulgaire modéré à grave et l'étendue moyenne de leur psoriasis était de 15,0 % (plage : 10,0 - 30,0 %) de la surface corporelle. Après quatre semaines de traitement une fois par jour avec ENSTILAR, la suppression de l'axe HHS (un taux de cortisol  $\leq 18$  mcg/dL à 30 minutes après la provocation par l'ACTH), a été observée chez 1 patient (1,5 %). Durant la phase d'entretien, les sujets qui ont obtenu le succès thérapeutique (score PGA indiquant la maladie « disparue » ou « pratiquement disparue » avec une amélioration d'au moins 2 grades par rapport aux valeurs de départ), ont été randomisés pour recevoir ENSTILAR ou l'excipient de mousse deux fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Les sujets présentant une rechute ont été traités par ENSTILAR une fois par jour pendant 4 semaines. Les sujets qui ont retrouvé un score PGA de maladie « disparue » ou « pratiquement disparue » ont continué le traitement randomisé. Un total de 40 sujets dans le groupe de traitement d'entretien (ENSTILAR ou l'excipient deux fois par semaine) ont été évalués pour la suppression de l'axe HHS. La suppression de l'axe HHS (un taux de cortisol  $\leq 18$  mcg/dL à 30 minutes après la provocation par l'ACTH), a été observée chez 2 patients (9,5 %) dans le groupe ENSTILAR et 1 patient (5,3 %) dans le groupe excipient de mousse à la semaine 52.

Aucun effet cliniquement pertinent sur le calcium sérique ou urinaire n'a été observé dans cet essai.

#### **Enfants**

Dans un essai clinique prospectif ouvert et non contrôlé de phase 2 chez des adolescents, un total de 106 sujets âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis vulgaire sur le corps et le cuir chevelu ont été traités avec ENSTILAR une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 4 semaines. L'âge moyen était de 14,2 ans. La majorité des sujets présentaient la forme modérée de la maladie. L'étendue totale moyenne du psoriasis sur le corps était au départ de 10,4 % de la surface corporelle et pour le cuir chevelu, de 50,6 % de la surface du cuir chevelu.

Les effets sur le métabolisme du calcium ont été étudiés chez les 106 sujets adolescents à la semaine 4. Aucun cas d'hypercalcémie et aucun changement pertinent sur le plan clinique du calcium sérique ou urinaire n'ont été signalés.

L'effet sur l'axe HHS a été évalué par la réponse surrénale à une provocation par l'ACTH dans un sous-ensemble de 33 patients atteints de psoriasis modéré et sans limite de dose hebdomadaire. L'étendue totale moyenne du psoriasis sur le corps était au départ de 16,3 % de la surface corporelle et pour le cuir chevelu, de 55,5 % de la surface du cuir chevelu. La quantité moyenne d'ENSTILAR appliquée était de 47 g par semaine. Après quatre semaines de traitement avec ENSTILAR, la suppression de l'axe HHS (un taux de cortisol  $\leq 18$  mcg/dL à 30 minutes après la provocation par l'ACTH), a été observée chez 3 patients (9 %). Aucun de ces cas n'a présenté



de manifestations cliniques.

### 10.3 Pharmacocinétique

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

Les concentrations plasmatiques de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone, ainsi que de leurs métabolites principaux, ont été mesurées après quatre semaines d'une application quotidienne d'ENSTILAR sur 15 à 30 % de la surface du corps ( cuir chevelu et corps). Le calcipotriol était quantifiable chez un des 35 sujets (2,9 %), tandis que son métabolite principal, le MC1080, était quantifiable chez trois des 35 sujets (8,6 %). Les concentrations plasmatiques de calcipotriol et de MC1080 se situaient, respectivement, entre <50 et 55,9 pg/mL et entre <20 et 26,6 pg/mL. Le dipropionate de bêtaméthasone était quantifiable chez cinq des 35 sujets (14,3 %) et son principal métabolite, le 17-propionate de bêtaméthasone (B17P), était quantifiable chez 27 des 35 sujets (77,1 %). Les concentrations plasmatiques de dipropionate de bêtaméthasone et de B17P se situaient, respectivement, entre <30 et 81,1 pg/mL et <30 et 1 133 pg/mL, respectivement.

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

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

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

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

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

### Études précliniques

***In vivo :*** L'absorption orale de calcipotriol était, approximativement, de 60 % chez le rat et de 40 % chez le pourceau miniature. La demi-vie du calcipotriol était de 12 minutes chez le rat et de 60 minutes chez le pourceau miniature. Le métabolite principal du calcipotriol, MC1080, était

présent dans le premier échantillon plasmatique, prélevé après 5 minutes; sa demi-vie était de 54 minutes chez le rat et de 1,8 heure chez le pourceau miniature. Une radioactivité associée au médicament a été excrétée dans l'urine et les selles; l'élimination a été considérée comme étant presque exclusivement métabolique, car moins de 5 % de la radioactivité administrée était excrétée au moment où toute trace de calcipotriol avait disparu du plasma. Cependant, des études autoradiographiques effectuées sur des rats ont révélé que les concentrations du calcipotriol étaient à leur plus haut niveau dans le foie, les reins et les intestins. Aucune radioactivité associée au médicament n'a été décelée 24 heures après l'administration du 3H-calcipotriol.

Après administration par voie orale à des rats à raison de 0,02, de 0,06 et de 0,2 mg/kg/jour, la concentration de dipropionate de bêtaméthasone était inférieure à la limite inférieure de quantification (75 pg/mL) dans tous les échantillons. Les valeurs de C<sub>max</sub> du principal métabolite, le 17-propionate de bêtaméthasone, étaient de 3 à 5 fois plus élevées chez les rats femelles que chez les rats mâles et les valeurs d'ASC<sub>inf</sub> étaient en général 5 fois plus élevées chez les rats femelles que chez les rats mâles. Dans tous les groupes et pour les deux sexes, le t<sub>max</sub> du 17-propionate de bêtaméthasone était de 0,5 heure et la demi-vie était de 0,28 à 0,46 heure sans différence entre les sexes.

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

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver ENSTILAR entre 15° et 30 °C.

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

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

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

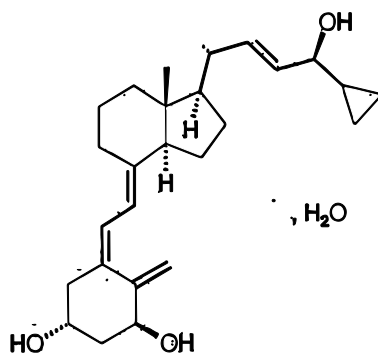
### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

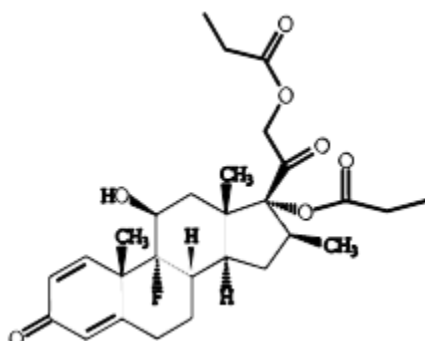
Nom propre (D.C.I.) :	<u>Monohydrate de calcipotriol</u>	<u>Dipropionate de</u>
Nom chimique :	9,10-Secochola-5,7,10(19),22-tétraène-1,3,24-triol, 24-cyclopropyl-, monohydrate, (1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,5Z,7E,22E,24S)	<u>bêtaméthasone</u> 9-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione 17,21-dipropionate
Nom chimique de substitution :	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'(E)-ényl)-..1(S),3(R)-dihydroxy-9-10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-triène, hydraté	Pregna-1,4-diène-3,20-dione,9-fluoro-11-hydroxy-16-méthyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 $\beta$ ,16 $\beta$ )
Désignation en laboratoire :	MC 903, hydraté MC 903, H <sub>2</sub> O	
Formule moléculaire :	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	433 ou 433/M C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> FO <sub>7</sub>
Masse moléculaire :	430,6	504,6
Chiralité :	La molécule de calcipotriol est constituée d'un seul stéréoisomère. La configuration absolue des centres chiraux des atomes de carbone numéros 1, 3, 13, 14, 17, 20 et 24 est représentée dans la formule semi-développée ci-dessous.	

Formule semi-développée :

Monohydrate de calcipotriol



### Dipropionate de bêtaméthasone



#### Propriétés

physicochimiques :

*Forme physique :*

*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 propylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'huile de paraffine.  
Solubilité dans l'eau :  
0,6 µg/mL.

166-168 °C

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

Le calcipotriol est un dérivé de la vitamine D. Il est notoirement connu qu'en solution, la vitamine D produit un équilibre réversible dépendant de la température entre la vitamine D et la pré-vitamine D (décrit dans [i.e.] J Pharm Sci, 1968; 57:1326). De même, les solutions de calcipotriol

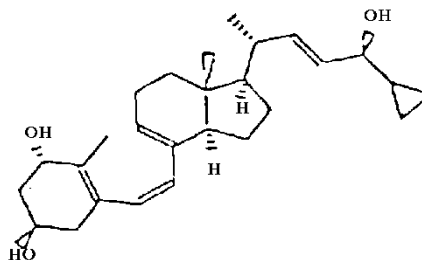
#### Dipropionate de bêtaméthasone

Poudre cristalline inodore 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.

176-180 °C

établissent un équilibre avec le « précalcipotriol ». La formule semi-développée du « pré-calcipotriol » est illustrée comme suit :



## 14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de l'utilisation d'ENSTILAR une fois par jour ont été étudiées dans le cadre de quatre essais cliniques à répartition aléatoire et à double insu ou à l'insu du chercheur, chez les adultes (Tableau 1, étude N° LP0053-1001, LEO 90100-7, LEO 90100-35 et LP0053-1003).

### *Traitement d'entretien*

L'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien par Enstilar ont été étudiées dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, en double aveugle, contrôlé par un véhicule (Tableau 1, étude N° LP0053-1004)-. Les sujets ont été traités une fois par jour pendant 4 semaines avec ENSTILAR dans le cadre d'un essai ouvert.- Les sujets ayant répondu au traitement ont ensuite été répartis de façon aléatoire pour recevoir ENSTILAR ou un excipient de mousse deux fois par semaine pendant un maximum de 52 semaines. Les sujets des deux groupes de traitement qui ont connu une rechute ont été traités une fois par jour avec ENSTILAR pendant 4 semaines, et ceux ayant répondu au traitement ont ensuite poursuivi le traitement en étant répartis de façon aléatoire (Tableau 1).

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

#### Tableau 1. Résumé des caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LP0053-1001	Étude multicentrique de phase III, aléatoire (3:1), à double insu et à deux volets comparant ENSTILAR avec l'excipient de mousse	Application topique sur le corps, une fois par jour, pendant quatre semaines	426 (323 ont utilisé ENSTILAR, 103 ont utilisé l'excipient)	50,0 ans (18-87 ans)	H 253 F 173
LEO 90100-7	Étude multicentrique de validation de phase III, aléatoire (1:1:1), à double insu et à trois volets comparant ENSTILAR avec le DBM* et avec le calcipotriol	Application topique sur le corps et le cuir chevelu, une fois par jour, pendant quatre semaines	302 (100 ont utilisé ENSTILAR, 101 ont utilisé le DBM dans l'excipient de mousse; 101 ont utilisé le calcipotriol dans l'excipient de mousse)	49,0 ans (20-85 ans)	H 170 F 132
LEO 90100-35	Étude multicentrique de phase II, comparative, aléatoire (3:1:3:1), à l'insu du chercheur et à quatre volets : ENSTILAR avec l'excipient de mousse, avec l'onguent Dovobet® et avec l'excipient d'onguent	Traitement topique sur le corps, une fois par jour, pendant quatre semaines	376 (141 ont utilisé ENSTILAR, 49 ont utilisé l'excipient de mousse; 135 ont utilisé l'onguent Dovobet®; 51 ont utilisé l'excipient d'onguent)	50,4 ans (21-88 ans)	H 234 F 142

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LP0053-1003	Étude multicentrique de phase III, aléatoire (4:4:1:1), à l'insu du chercheur et à quatre volets : ENSTILAR avec le gel Dovobet®, avec l'excipient de mousse et avec l'excipient de gel	Traitement topique sur le corps, une fois par jour, pendant 12 semaines	463 (185 ont utilisé ENSTILAR; 188 ont utilisé le gel Dovobet®; 47 ont utilisé l'excipient de mousse; 43 ont utilisé l'excipient de gel)	54,1 ans (18–86 ans)	H 295 F 168
LP0053-1004	Étude d'entretien multicentrique internationale de phase III à deux volets, de 52 semaines, -aléatoire, contrôlée par un véhicule, en double aveugle-, en groupe parallèle	Phase initiale ouverte : traitement topique, une fois par jour, sur le tronc et/ou les membres, pendant quatre semaines Phase d'entretien : randomisée dans un rapport 1:1 des sujets ayant obtenu un succès thérapeutique à la semaine 4 : topique, deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle, durée de 52 semaines avec phase de suivi de 8 semaines. Médicament de secours une fois par jour pendant 4 semaines en cas de rechute confirmée.	650 (ont utilisé Enstilar dans la phase ouverte; 623 ont terminé la phase) 545 (sur 623 ont été randomisés pour recevoir Enstilar ou l'excipient dans la phase d'entretien; 251 ont terminé la phase)	Phase ouverte : 51,8 ans (19-84 ans) Phase d'entretien : 52,2 ans (19-84 ans)	Phase ouverte : H : 424 F : 226 Phase d'entretien : H : 372 F : 173

\*DBM : dipropionate de bêtaméthasone

Les populations de patients incluses dans les quatre essais cliniques qui confirment l'efficacité et l'innocuité d'ENSTILAR étaient des sujets adultes atteints de psoriasis vulgaire sur le corps (c'est-à-dire le tronc et les membres) dans les essais LP0053-1001, LEO 90100-7, LEO 90100-35, LP0053-1003, également sur le cuir chevelu dans l'essai LEO 90100-7, alors que de 2 à 30 % de la surface corporelle était atteinte.

Chacun des quatre essais a inclus des sujets présentant différents niveaux de gravité de la maladie au début de l'étude, allant de « léger » à « grave » selon l'évaluation globale par le médecin (PGA) de la gravité de la maladie. La PGA est réalisée selon une échelle en cinq points



(maladie disparue, maladie pratiquement disparue, légère, modérée et grave) à partir d'une lésion psoriasique typique. Environ 64 à 75 % des sujets dans l'ensemble des essais présentaient une maladie « modérée » (PGA) sur le corps au début de l'étude, tandis que moins de 10 % des sujets avaient une maladie « grave ». Dans les quatre essais cliniques, la surface de peau moyenne atteinte par le psoriasis au début de l'étude était à peu près de 7 %. Les sujets avaient également obtenu un indice modifié de surface et de gravité du psoriasis (m-PASI) de 2 ou plus. L'indice m-PASI est un score composite qui évalue la gravité (érythème, squames et induration) et la région atteinte (excluant le visage et les replis cutanés).

Le critère d'évaluation principal pour les essais LP0053-1001, LEO 90100-7 et LEO 90100-35 était des sujets présentant un « succès thérapeutique » selon la PGA à la semaine 4, (à savoir la maladie « disparue » ou « pratiquement disparue » pour les sujets ayant au moins une maladie de gravité modérée au début de l'étude, et « disparue » pour les sujets ayant une maladie légère au début de l'étude). Le critère d'évaluation principal pour l'essai LP0053-1003 était des sujets présentant un « succès thérapeutique » selon la PGA à la semaine 4 pour ENSTILAR et à la semaine 8 pour le gel Dovobet®.

#### Traitement d'entretien

L'essai LP0053-1004 incluait des sujets âgés de  $\geq 18$  ans présentant un psoriasis vulgaire depuis au moins 6 mois sur le tronc et/ou les membres impliquant de 2 à 30 % de la surface corporelle et un PGA au moins léger. Les caractéristiques de base des sujets de la phase d'entretien sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2. Caractéristiques de départ liées à la maladie**

	LP0053-1001 (N=426)	LEO 90100-7 (N=302)	LEO 90100-35 (N=376)	LP0053-1003 (N=463)	LP0053-1004 (N=545) *
Gravité de la maladie au départ (PGA)					
Légère	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)	122 (26,3 %)	58 (10,6 %)
Modérée	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)	295 (63,7 %)	447 (82,0 %)
Grave	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)	46 (9,9 %)	40 (7,3 %)
SC moyenne (plage)	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5 % (2-30 %)	7,3 % (2-30 %)	8,3 (1,0-38,0)
Score m-PASI moyen (plage)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)	7,0 (2,0-28,0)	7,8 (2,0-28,0)

\*Sujets randomisés.

## 14.2 Résultats de l'étude

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

**Tableau 3. Pourcentage de sujets présentant un « succès thérapeutique » selon la PGA sur le corps à la semaine 4.**

	ENSTILAR	Excipient de mousse	DBM* dans excipient mousse	Calcipotriol dans excipient mousse	Onguent Dovobet®	Excipient d'onguent	Gel Dovobet®	Excipient gel Dovobet®
LP0053-1001	(N=323) 53,3 %	(N=103) 4,8 %	-	-	-	-	-	-
LEO 90100-7	(N=100) 45,0 %	-	(N=101) 30,7 %	(N=101) 14,9 %	-	-	-	-
LEO 90100-35	(N=141) 54,6 %	(N=49) 6,1 %	-	-	(N=135) 43,0 %	(N=51) 7,8 %	-	-
LP0053-1003	(N=185) 38,3 %	(N=47) 4,3 %	-	-	-	-	(N=188) 22,5 % <sup>#</sup>	(N=32) 0 %

\*DBM : dipropionate de bétaméthasone

<sup>#</sup>Succès du traitement à la semaine 8

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

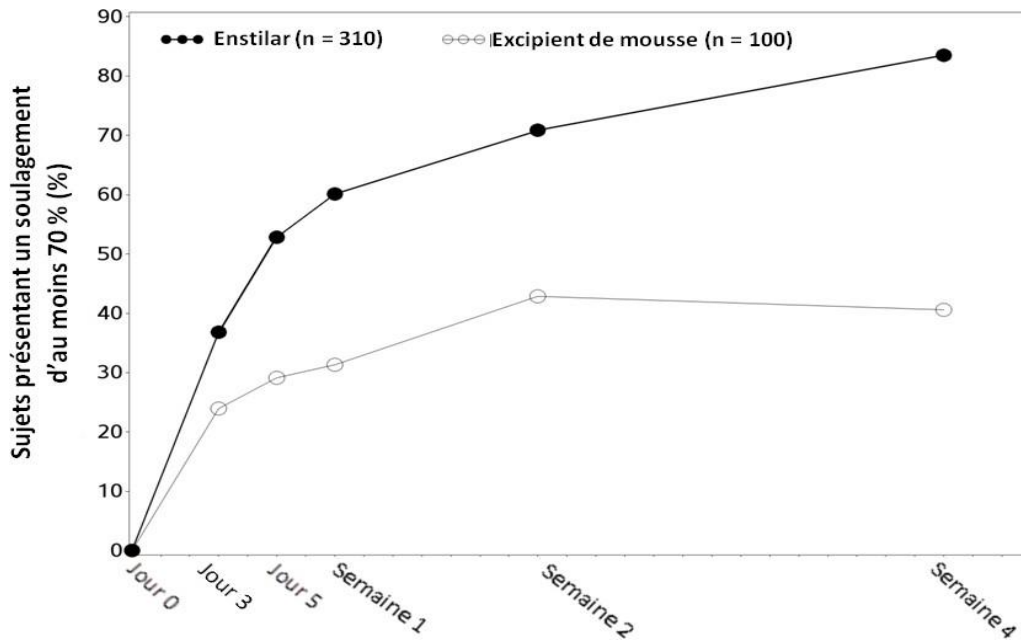
**Tableau 4. Pourcentage de sujets présentant un « succès thérapeutique » selon la PGA sur le cuir chevelu à la semaine 4.**

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

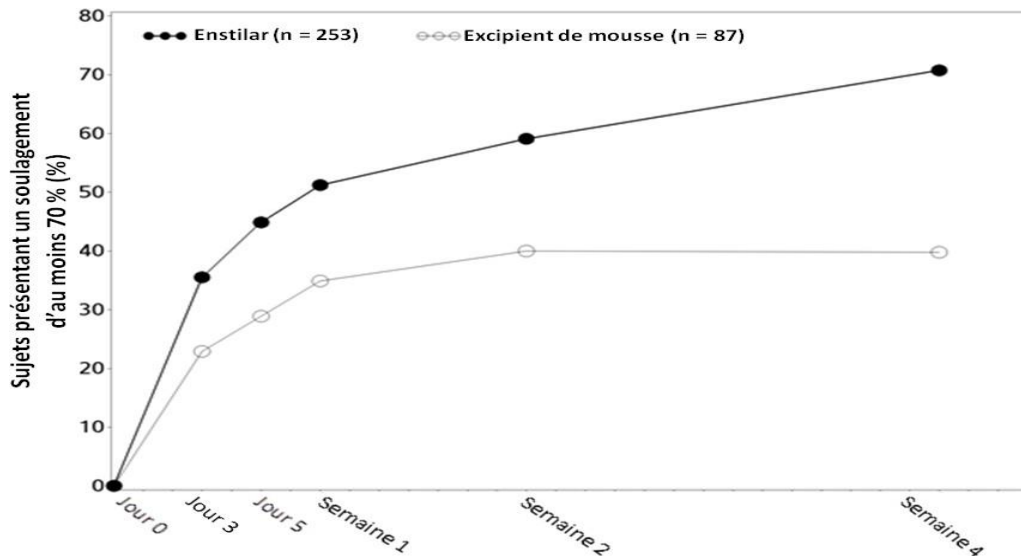
ENSTILAR était significativement plus efficace, sur le plan statistique, que le calcipotriol et affichait également un taux de succès thérapeutique plus élevé que le DBM, mais ces résultats n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

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

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



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



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

Dans les trois essais cliniques (LP0053-1001, LEO 90100-7, LEO 90100-35), la quantité moyenne d'ENSTILAR appliquée était d'environ 30 g par semaine. Dans l'essai P0053-1003, la quantité moyenne d'ENSTILAR appliquée durant les quatre premières semaines de traitement était d'environ 24 g par semaine.

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

#### Traitement d'entretien

Les sujets (ayant répondu à la semaine 4 de la phase ouverte) sous traitement d'entretien avec Enstilar présentaient un délai plus long avant la survenue de la première rechute, une plus grande proportion de jours en rémission pendant l'essai et moins de rechutes que les sujets utilisant l'excipient de mousse. Le tableau ci-dessous présente un aperçu de l'effet sur les rechutes dans cet essai.

**Tableau 4. Résumé de l'efficacité jusqu'à 52 semaines du traitement d'entretien dans l'étude LP0053-1004.**

Critère d'évaluation	Données observées dans l'essai		Résultats de l'analyse statistique (N=521)*	
	Entretien + traitement des rechutes (N=256)	Excipient + traitement des rechutes (N=265)	Estimations [IC à 95 %]	Valeur p
<b>Primaire : Délai de survenue de la première rechute</b>	Délai médian de survenue de la première rechute = 56 jours	Délai médian de survenue de la première rechute = 30 jours	RR=0,57 [0,47; 0,69] (Réduction de 43 % [31 %; 53 %])	p<0,001
<b>Secondaire : Proportion de jours de rémission</b>	Proportion médiane de jours = 69,3 %	Proportion médiane de jours = 56,6 %	DP=11% [8%;14%] (Augmentation de 41 [29; 53] jours)	p<0,001
<b>Secondaire : Nombre de rechutes</b>	Taux de rechute (rechutes pour 100 années-patients d'exposition) =300,4 Nombre médian de rechutes : 2,0	Taux de rechute (rechutes pour 100 années-patients d'exposition)= 468,4 Nombre médian de rechutes : 3,0	RT= 0,54 [0,46; 0,63] (Réduction de 46 % [37 %; 54 %])	p<0,001

\*L'analyse statistique a comparé le traitement d'entretien + le traitement des rechutes avec l'excipient + le traitement des rechutes

IC : Intervalle de confiance; DP : Différence en proportion de jours par an RR : rapport de risques; N : nombre de sujets dans l'ensemble d'analyse complet; RT : ratio des taux; PYE : années-patients d'exposition

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie aiguë et à long terme

**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. Ceci a été fait pour assurer une exposition maximale à la substance. Ces études ont montré que la toxicité associée à l'administration de doses pharmacologiquement excessives de calcipotriol était causée par l'activité calcitropique de la substance. Les doses maximales étaient de 54 µg/kg/jour chez le rat, de 18 µg/kg/jour chez le pourceau miniature et de 3,6 µg/kg/jour chez le chien. Lors des études sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique, les principaux signes de la toxicité étaient une perte de poids corporel, des augmentations des taux sériques ou plasmatiques du calcium, de la créatinine et de l'urée, une toxicité rénale et des calcifications des tissus mous. Ces modifications découlaient de l'absorption exagérée de calcium et de phosphore de l'intestin et sont caractéristiques d'une surdose de vitamine D. Le rein était le principal organe cible de la toxicité; des lésions et des calcifications tubulaires étaient apparentes chez toutes les espèces étudiées après une hypercalcémie prolongée.

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

**Calcipotriol et dipropionate de bêtaméthasone** : Deux études d'une durée de quatre semaines et de neuf mois, respectivement, ont été menées afin d'évaluer la toxicité cutanée locale et générale chez le pourceau miniature. Lors des deux études, les pourceaux miniatures ont reçu une application locale quotidienne d'un onguent de calcipotriol et de bêtaméthasone, à des doses de 2/20, 10/100 ou 50/500 µg/g. On a principalement observé un érythème d'une gravité

variable, essentiellement chez le groupe recevant la dose élevée. On n'a observé aucun effet général après quatre semaines, mais après neuf mois, l'absorption générale a entraîné une atrophie de la peau non traitée.

### **Tolérance locale**

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

### **Reproduction et tératogénicité**

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

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

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

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

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

Il a été démontré que les corticostéroïdes ont des effets tératogènes sur les animaux de laboratoire, lorsqu'ils sont administrés de façon générale à des doses relativement faibles. Le dipropionate de bêtaméthasone s'est révélé tératogène chez la souris et le lapin lorsqu'il est

administré par voie sous-cutanée à des doses de 156 µg/kg/jour et de 2,5 µg/kg/jour, respectivement. Les anomalies observées comprenaient l'hernie ombilicale, l'exencéphalie, des malformations du squelette et la fente palatine.

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

### **Mutagénicité**

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

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

### **Cancérogénicité**

**Calcipotriol** : Une étude sur la cancérogénicité cutanée menée sur des souris n'a révélé aucun signe d'augmentation des risques cancérogènes. On a appliqué localement une solution de calcipotriol pendant une période allant jusqu'à 24 mois à des doses de 3, 10 et 30 µg/kg/jour. La dose la plus élevée a été considérée comme étant la dose maximale tolérée pour le traitement de la peau de souris par le calcipotriol. Le taux de survie diminuait à 10 et 30 µg/kg/jour, surtout chez les mâles. La diminution du taux de survie était associée à une incidence accrue d'uropathie obstructive, probablement causée par des changements de la composition urinaire liés au traitement. Il s'agit d'un effet prévisible du traitement avec des doses élevées de calcipotriol ou d'autres analogues de la vitamine D. On n'a observé aucun effet cutané ni de cancérogénicité cutanée ou générale.

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

**Dipropionate de bêtaméthasone** : Lorsque le dipropionate de bêtaméthasone a été appliqué

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

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



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### PrENSTILAR®

#### Mousse d'aérosol de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone

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

#### Pour quoi Enstilar® est-il utilisé?

Enstilar® sert à traiter les adultes atteints d'une condition de peau appelée psoriasis vulgaire.

#### Comment Enstilar® agit-il?

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

Le psoriasis provoque des zones de peau enflammée où les cellules cutanées se développent trop rapidement. Cela provoque l'apparition de plaques de peau rouges, squameuses et épaisses.

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

#### Quels sont les ingrédients dans Enstilar®?

Ingrédients médicinaux : calcipotriol (sous forme de monohydrate) et bêtaméthasone (sous forme de dipropionate).

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

Propulseurs : butane, oxyde de diméthyle.

#### Enstilar® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Mousse d'aérosol : 50  $\mu$ g de calcipotriol (sous forme de monohydrate)/g et 0,5 mg de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate)/g.

Après vaporisation, la mousse a une apparence non expansive et se dissout graduellement. Le produit est sans alcool et n'a aucune odeur.

#### Ne prenez pas Enstilar® si :

- vous êtes allergique à un des ingrédients entrant dans la composition d'Enstilar® ou du contenant (aluminium)
- vous êtes atteint(e) d'une affection qui perturbe les taux de calcium

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Enstilar® afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous souffrez du diabète
- vous avez une infection cutanée ou les zones de peau atteintes de psoriasis se sont infectées
- vous prenez d'autres médicaments contenant des corticostéroïdes ou du calcipotriol
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez
- vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.

**Autres mises en garde à connaître :**

- N'appliquez pas Enstilar® sur votre visage, sous les aisselles, dans la région de l'aîne, dans les replis cutanés ou sur des zones de peau éraflée.
- Après l'application d'Enstilar®, ne couvrez, n'enveloppez ou ne pansez pas la zone de peau traitée.
- L'utilisation d'Enstilar® n'est pas recommandée chez les enfants.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Enstilar® :**

L'utilisation d'Enstilar® avec d'autres médicaments n'a pas été étudiée. Toutefois, puisque les


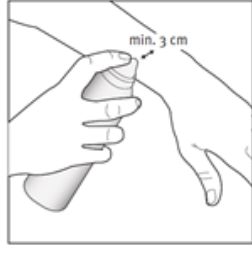


médicaments peuvent interagir entre eux, avertissez votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments pour le traitement du psoriasis. En particulier, avertissez-les si vous prenez des médicaments qui contiennent des corticostéroïdes.

**Comment utiliser Enstilar® :**


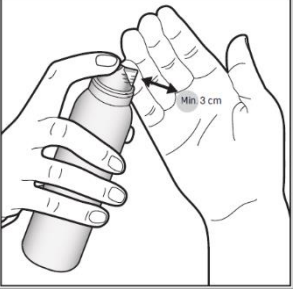

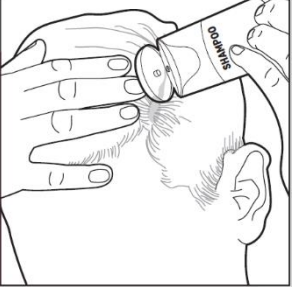
**Utilisation appropriée :**

- Utilisez seulement sur les zones de la peau atteintes de psoriasis. Si vous appliquez involontairement de la mousse sur la peau saine, essuyez-la avant qu'elle ne se répande.
- Lavez ou rincez la mousse appliquée accidentellement sur les régions suivantes :
  - Les yeux, la bouche, la région génitale ou les seins (si vous allaitez).
- Utilisez Enstilar® dans un endroit bien ventilé et évitez de le respirer.
- Vaporiser Enstilar® pendant environ 2 secondes suffit pour couvrir une zone de peau qui correspond approximativement à la paume de la main d'un adulte.
- Remplacez le capuchon sur le contenant après l'application du médicament. Cela évite d'en vaporiser par accident lorsque vous ne l'utilisez pas.
- Laissez les zones traitées à l'air libre. N'appliquez pas de bandage sur la peau; ne la couvrez pas et ne l'enveloppez pas. Vous devez laisser Enstilar® sur le corps jusqu'à ce qu'il soit complètement absorbé. Pour un effet optimal, ne prenez pas de douche ou de bain immédiatement après l'application de la mousse.
- Après l'application de la mousse, évitez tout contact avec des tissus qui sont facilement tachés par de la graisse (p. ex. la soie).

### A. Lorsqu'utilisé sur le corps :

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

## B. Lorsqu'utilisé sur le cuir chevelu :

1. Peignez vos cheveux secs afin de faire tomber les squames qui se détachent.	
2. Agitez le contenant pendant quelques secondes avant l'utilisation.	
3. Tenez le contenant à au moins 3 cm de la peau. Vaporisez directement dans la paume de la main. On peut vaporiser la mousse en tenant le contenant dans n'importe quelle position, sauf sur le côté.  Le produit peut entraîner une sensation de froid lorsque vaporisé sur la peau, à cause des propulseurs qui s'évaporent.	
4. Prenez la mousse avec le doigt et appliquez-la directement sur les zones atteintes. Minimisez l'application dans les cheveux pour que le produit soit plus facile à enlever. Frottez délicatement la mousse sur le cuir chevelu.	
5. Lavez-vous bien les mains après l'utilisation d'Enstilar®. Cette mesure permettra de ne pas mettre de la mousse accidentellement sur d'autres endroits du corps (en particulier le visage, la bouche et les yeux).	
<b>Lorsque vous vous lavez les cheveux, les instructions suivantes peuvent être utiles :</b>	
1. Appliquez un shampoing léger et non médicamenteux sur les <b>cheveux secs</b> , surtout aux endroits où la mousse a été appliquée.  Il est plus facile d'enlever Enstilar® lorsque le shampoing est appliqué sur les cheveux secs. L'eau dilue l'effet nettoyant du shampoing.	

2. Massez le shampooing sur les <b>cheveux secs/cuir chevelu</b> . Laissez le shampooing sur le cuir chevelu pendant quelques minutes avant de rincer.
3. Rincez à fond avec de l'eau.
4. Répétez un shampooing normal si nécessaire.

### Dose habituelle :

Il existe deux schémas posologiques différents pour Enstilar®. La dose de traitement sert à traiter votre psoriasis et la dose d'entretien sert à retarder ou à réduire le risque de réapparition (récidive) de votre psoriasis après le traitement.

### Dose de traitement :

- Appliquez une fois par jour sur les surfaces atteintes pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines. Vaporiser Enstilar® pendant environ 2 secondes suffit pour couvrir une zone de peau qui correspond approximativement à la paume de votre main. Cela équivaut à environ 0,5 g.
- **Ne pas** utiliser plus de 15 g/jour du produit. 15 g correspondent à la quantité de mousse libérée lorsque Enstilar® est vaporisé pendant environ une minute. Un contenant de 60 g peut durer au moins quatre jours. La dose maximale d'Enstilar® (y compris d'autres produits contenant du calcipotriol) est de 100 g par semaine.
- Cessez d'utiliser Enstilar® lorsque vous êtes satisfait des résultats. Si aucune amélioration n'est constatée après quatre semaines de traitement, consultez votre médecin. **Ne pas** utiliser Enstilar® pendant plus de quatre semaines consécutives, sauf sur avis contraire de votre médecin.
- Si votre psoriasis réapparaît, vous pouvez reprendre Enstilar® comme indiqué ci-dessus et contacter votre médecin dès que possible pour revoir votre traitement.

### Dose d'entretien :

- Lorsque votre psoriasis a complètement ou presque disparu, votre médecin peut vous recommander de continuer à utiliser Enstilar® deux fois par semaine pendant une période allant jusqu'à un an. Entre les applications, il doit y avoir 2 à 3 jours sans traitement (par exemple, appliquer le lundi et le jeudi). **Ne pas** utiliser plus de 15 g/jour du produit les jours d'application.
- Si les symptômes réapparaissent, utilisez Enstilar® une fois par jour comme indiqué ci-dessus (dose de traitement) et contactez votre médecin dès que possible pour revoir votre traitement. Si votre psoriasis disparaît complètement ou presque, recommencez à utiliser Enstilar® deux fois par semaine (dose d'entretien).

### Surdosage :

Si vous pensez que vous-même, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de Enstilar®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

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

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Enstilar<sup>®</sup>?

En utilisant Enstilar<sup>®</sup>, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de l'utilisation d'Enstilar<sup>®</sup> peuvent comprendre les suivants :

- démangeaisons, irritation ou douleur
- sécheresse ou rougeur de la peau
- sensation de brûlure ou de piqûre
- divers types d'éruptions cutanées (dermite)
- acné
- petites taches blanches
- amincissement de la peau, vergetures ou veines superficielles
- rougeur et enflure des follicules pileux
- modification de la pilosité
- infection cutanée
- éclaircissement de la couleur de la peau
- enflure du visage avec éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Aggravation du psoriasis :</b> plaques de peau rouges, squameuses et épaisses		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Psoriasis pustuleux :</b> frissons, malaise, fièvre, mal de tête, arthralgie, perte de l'appétit, nausées, plaque rouge avec boutons jaunâtres			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Atteinte surrénalienne :</b> fatigue, augmentation des mictions ou de la soif, difficulté à maîtriser la glycémie, faiblesse, perte de poids		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réaction allergique :</b> étourdissements, démangeaisons, éruption cutanée, enflure, difficulté à respirer			✓
<b>Hypercalcémie</b> (taux élevé de calcium dans votre sang) : constipation, dépression, fatigue, augmentation des mictions ou de la soif, confusion mentale, nausées, vomissements			✓

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

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



**Entreposage :**

- Conservez Enstilar® à une température comprise entre 15° et 30 °C.
- Une fois ouvert, il faut conserver le produit à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et l'utiliser dans les 6 mois et avant la date de péremption.
- Contenu sous pression. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, poêles ou autres sources de chaleur. Ne pas percer le contenant, ni le jeter au feu, ni le conserver à des températures dépassant 50 °C. Ce produit est très inflammable. Ne pas utiliser en présence d'une flamme nue ou d'étincelles.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant [www.leo-pharma.ca](http://www.leo-pharma.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-263-4218.

Le présent dépliant a été rédigé par LEO Pharma Inc.

Enstilar® est une marque de commerce de LEO Pharma A/S utilisée sous licence par LEO Pharma Inc. Canada

Dernière révision : le 12 mai 2022