

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL

pommade de bétaméthasone/calcipotriol

0,5 mg/g de bétaméthasone (sous forme de dipropionate)
et 50 mcg/g de calcipotriol

Antipsoriasique topique
Analogue de la vitamine D / Corticostéroïde

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 5 octobre 2016

N^{os} de contrôle de la présentation : 165693, 196018

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	14
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES.....	17
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

Pr TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL
pommade de bétaméthasone/calcipotriol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Topique	Pommade 0,5 mg/g de bétaméthasone (sous forme de dipropionate) et 50 mcg/g de calcipotriol	Aucun <i>Pour la liste complète, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL (dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol) est indiquée pour le traitement topique du psoriasis vulgaire, traitement qui ne doit pas dépasser 4 semaines.

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne doit pas être utilisé sur le visage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau).

Personnes âgées : (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans.

Enfants : (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL (dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol), à tout ingrédient de la préparation ou aux constituants du tube (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Hypersensibilité aux autres corticostéroïdes.
- Emploi ophtalmique.
- Trouble connu du métabolisme du calcium.
- Lésions cutanées virales (p. ex. herpès ou varicelle), infections cutanées fongiques ou

bactériennes, infections parasitaires, manifestations cutanées liées à la tuberculose ou à la syphilis.

- Dermatite périorale, atrophie cutanée, vergetures, fragilité des veines cutanées, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères, plaies, varicelle et éruptions cutanées causées par une vaccination.
- Psoriasis érythrodermique, exfoliatif ou pustuleux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Étant donné que ce produit contient du calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir si la dose administrée dépasse la dose quotidienne maximale recommandée. Toutefois, la calcémie retourne à la normale à l'arrêt du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Surveillance et épreuves de laboratoire).

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne doit pas être appliqué sur le visage, les aisselles, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau). L'application sur de grandes surfaces de peau lésée, dans les plis de la peau ou sous un pansement ou un bandage imperméable à l'air doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

On doit recommander aux patients d'aviser tous les médecins qu'ils consultent de l'emploi préalable de corticostéroïdes.

On a observé des cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie et de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) lors de l'utilisation de la pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Pouvoir carcinogène et mutagène

Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des rayons ultraviolets (RUV), le calcipotriol peut amplifier les effets carcinogènes connus des RUV sur la peau. Ce risque potentiel est fondé sur les résultats d'études précliniques chez la souris qui montrent une diminution du temps écoulé entre l'exposition à long terme aux RUV et la formation de tumeurs liée à l'application topique de calcipotriol (voir TOXICOLOGIE, Pouvoir carcinogène).

Les patients qui appliquent la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sur une peau exposée doivent éviter une exposition excessive à la lumière du soleil naturelle et artificielle (p. ex. photothérapie, lits de bronzage et lampes solaires) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La région cutanée traitée doit être protégée de la lumière du soleil et des rayons UV (en utilisant un écran solaire et/ou en couvrant la région avec un vêtement)

Appareil cardiovasculaire

Des précautions appropriées doivent être prises si TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL est utilisé en présence de dermatite de stase ou d'autres affections cutanées associées à des troubles de la circulation.

L'application de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL en périphérie d'ulcères chroniques de la jambe peut être associée à une augmentation de la fréquence de réactions d'hypersensibilité locales et du risque d'infection locale.

Systeme endocrinien et métabolisme

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL contient un puissant stéroïde du groupe III, aussi l'administration concomitante d'autres stéroïdes doit-elle être évitée.

L'absorption générale des corticostéroïdes topiques peut provoquer une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) susceptible d'entraîner une insuffisance clinique en glucocorticoïdes. Cette situation peut se produire durant le traitement ou à l'arrêt du traitement par un corticostéroïde topique.

Les facteurs qui prédisposent un patient traité par un corticostéroïde topique à une inhibition de l'axe HHS comprennent l'utilisation de corticostéroïdes plus puissants, l'application sur de grandes surfaces, l'utilisation sur des périodes prolongées, l'application de pansements occlusifs sur le produit, l'utilisation sur une barrière cutanée altérée et l'utilisation en présence d'une insuffisance hépatique.

On doit donc éviter l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, sur de grandes surfaces de peau éraflée (plaies ouvertes), sur les muqueuses, dans les 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. Il ne faut pas appliquer de pansements occlusifs si la température corporelle est élevée.

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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

On a observé des cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lors de l'utilisation de la pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol. Si une hypercalcémie ou une hypercalciurie survient, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres relatifs au métabolisme calcique se soient normalisés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

L'administration topique de produits contenant des corticostéroïdes, comme TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, peut donner lieu à n'importe lequel des effets secondaires associés à la corticothérapie par voie générale (y compris la suppression surrénalienne), en particulier chez les enfants (voir Populations et cas particuliers – Enfants).

L'administration de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL dans le traitement du psoriasis peut comporter un risque de psoriasis pustuleux généralisé ou d'effets rebond après l'interruption du traitement. Par conséquent, les patients doivent continuer à faire l'objet d'un suivi médical une fois le traitement terminé.

Système immunitaire

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut augmenter le risque infectieux, et notamment aggraver une infection cutanée, masquer une infection ou favoriser une surinfection.

En cas de surinfection, les lésions affectées doivent être traitées au moyen d'antimicrobiens, mais si l'infection s'aggrave, l'administration de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL doit être interrompue.

Yeux

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas destinée à l'usage ophtalmique. Elle peut provoquer une irritation oculaire. Il faut éviter tout contact avec les yeux ou les conjonctives.

Sensibilité

En cas de réaction d'hypersensibilité, mettre fin à l'utilisation de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et administrer un traitement approprié.

Peau

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL contient un puissant corticostéroïde de classe III, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé

(OMS), et on doit éviter de l'appliquer en même temps que d'autres corticostéroïdes sur une même surface de traitement.

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne doit pas être appliquée sur le visage, les aisselles, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux. La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut augmenter les démangeaisons et l'érythème facial. On doit expliquer au patient comment utiliser correctement la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL (p. ex. se laver les mains après chaque application) afin d'éviter un transfert ou une application accidentels sur ces régions ou sur la bouche, sur les muqueuses ou dans les yeux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si, malgré ces précautions, une dermatite faciale apparaît, le traitement par la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL doit être interrompu.

En cas d'usage à long terme, le risque de réactions indésirables locales et générales associées aux corticostéroïdes est plus élevé. Le traitement doit être interrompu en cas de réactions indésirables liées à l'utilisation à long terme de la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de psoriasis nécessitant l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, y compris la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, pendant une période prolongée, il est recommandé d'interrompre le traitement périodiquement. Il existe un risque d'apparition d'un psoriasis pustuleux généralisé ou d'un psoriasis de rebond lors de l'arrêt d'un traitement par des corticostéroïdes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, la supervision médicale doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du traitement.

On doit traiter les infections cutanées concomitantes par un antimicrobien approprié. Si l'infection s'aggrave, on doit cesser l'application la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL jusqu'à ce que l'infection soit convenablement traitée. TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut entraîner des stries ou une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés. Le cas échéant, le traitement par TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL doit être interrompu. TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne devrait pas être utilisée sur les lésions de l'aine ou des aisselles, car ces régions du corps sont plus propices aux changements atrophiques.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : L'innocuité du calcipotriol et/ou des corticostéroïdes topiques durant la grossesse n'a pas été établie. Bien que les essais sur des animaux de laboratoire n'aient pas démontré d'effets tératogènes se rapportant au calcipotriol, des études ont révélé que les

corticostéroïdes produisent des effets tératogènes. L'utilisation de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL durant la grossesse n'est pas recommandée.

Femmes qui allaitent : L'innocuité du calcipotriol et/ou des corticostéroïdes topiques n'a pas été établie durant l'allaitement. On ignore si le calcipotriol est excrété dans le lait maternel. La bétaméthasone est excrétée dans le lait maternel, mais on ignore si l'application topique de produits contenant un corticostéroïde, notamment TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, peut entraîner une absorption suffisante dans la grande circulation pour produire des quantités détectables dans le lait maternel. L'utilisation de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent, y compris son utilisation sur le sein.

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'a pas été étudiée chez les personnes âgées.

Les personnes âgées sont plus susceptibles de développer une absorption générale suffisante pour produire des effets systémiques.

Étant donné que les cas de dysfonctionnement cardiaque, hépatique ou rénal, de maladies concomitantes et de polypharmacie sont plus fréquents chez les personnes âgées, et compte tenu du fait que la peau de ces patients est plus fragile, les corticostéroïdes topiques doivent généralement être utilisés avec prudence dans cette population. La fréquence plus élevée de diminution de la fonction rénale ou hépatique chez les personnes âgées peut retarder l'élimination en cas d'absorption générale.

Enfants (< 18 ans) : TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'a pas fait l'objet d'essais cliniques chez les enfants. Étant donné que le rapport entre la surface cutanée et le poids corporel est plus élevé chez les enfants que chez les adultes, les enfants peuvent être plus sensibles aux effets indésirables liés aux stéroïdes généraux. TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale ou hépatique : L'innocuité de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

En cas d'absorption générale, le métabolisme et l'élimination peuvent être retardés, d'où une augmentation du risque de toxicité générale.

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'ayant fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, ces patients doivent recevoir la plus faible dose possible, pendant la plus courte période possible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande, chez les patients présentant un risque d'hypercalcémie, de mesurer le calcium sérique avant le début du traitement, puis à intervalles appropriés par la suite. En cas de hausse des concentrations sériques de calcium, interrompre l'administration de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et mesurer la calcémie une fois par semaine jusqu'à ce que les taux redeviennent normaux. Les patients chez qui les taux de calcium ne sont que légèrement au-dessus de la normale peuvent recevoir TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, à condition toutefois que leur calcémie soit surveillée à intervalles appropriés.

L'épreuve de stimulation par l'ACTH peut être utile pour évaluer la suppression éventuelle de l'axe HHS. Si l'inhibition de l'axe HHS est confirmée, il faut tenter d'arrêter graduellement l'application du médicament ou de réduire la fréquence des applications ou 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 des corticostéroïdes topiques (voir Système endocrinien et métabolisme et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'effet indésirable ayant été associé le plus fréquemment au dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol dans les essais cliniques est le prurit. Généralement léger, le prurit n'a obligé aucun patient à abandonner le traitement.

Le calcipotriol est associé à des réactions locales telles qu'une lésion passagère et une irritation périlésionnelle. De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Une hypercalcémie peut se développer, mais est généralement due à une administration excessive (c.-à-d. une quantité supérieure aux 100 g de pommade ou aux 5 mg de calcipotriol recommandés par semaine – voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les corticostéroïdes topiques peuvent donner lieu au même spectre d'effets indésirables que celui associé à la corticothérapie par voie générale, qui comprend entre autres les manifestations suivantes : suppression surrénalienne, caractéristiques cushingoïdes (p. ex., faciès lunaire, obésité centrale), prise de poids/obésité, retard de croissance/gain pondéral tardif chez les enfants, diminution des taux de cortisol endogène, hyperglycémie/glycosurie, hypertension, ostéoporose, syndrome de sevrage de stéroïdes, cataractes, glaucome.

Au cours d'une étude d'innocuité à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, des patients atteints de psoriasis à un degré au moins modéré (N = 207) ont, sous surveillance médicale, traité leurs lésions par application intermittente — c'est-à-dire « au besoin » — de

pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol. Ces patients ont été suivis pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines. La quantité médiane de pommade utilisée s'est élevée à 15,4 grammes/semaine. Cette étude n'a pas examiné les effets de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol sur le métabolisme du calcium. Quant aux effets de la pommade sur la fonction surrénalienne, ils n'ont pas été évalués adéquatement. Par contre, les effets secondaires suivants, observés chez ≥ 1 % des patients, ont été rapportés : prurit (5,8 %), psoriasis (5,3 %), atrophie cutanée (d'après l'évaluation visuelle d'un dermatologue) (1,9 %), folliculite (1,9 %), sensation de brûlure de la peau (1,4 %), dépigmentation de la peau dans la zone d'application (1,4 %) et érythème (1,0 %). Un cas de poussée grave de psoriasis a été signalé.

Autres effets indésirables associés au médicament

Les effets indésirables observés avec l'utilisation du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone sont décrits ci-dessous.

Dipropionate de bétaméthasone

Des réactions locales peuvent se produire après une application topique, particulièrement lors d'un usage prolongé. Elles comprennent : sécheresse, démangeaisons, brûlure, irritation locale, atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés, télangiectasie, stries, folliculite, hyperpigmentation de la peau, hypertrichose, dermatite périorale, dermatite de contact allergique, dépigmentation, milium colloïde, miliaire, macération de la peau et infection secondaire. Si le dipropionate de bétaméthasone est appliqué au niveau du visage, une dermatite périorale ou de l'acné rosacée peuvent apparaître. En cas de traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes topiques et suite à la diminution ou à l'interruption du traitement, on a signalé des cas d'apparition de psoriasis pustuleux chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique.

Chez les adultes, des réactions générales associées à l'usage de produits topiques contenant un corticostéroïde, y compris TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, se produisent rarement, mais elles peuvent être graves. Une inhibition corticosurrénale, une cataracte, des infections, des répercussions sur la régulation métabolique du diabète sucré et une augmentation de la pression intraoculaire peuvent se produire, surtout après un traitement à long terme. L'application de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sous un pansement, 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Calcipotriol

Les effets indésirables comprennent : réactions au point d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse cutanée, érythème, éruption cutanée, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité, y compris de très rares cas d'œdème de Quincke et d'œdème facial. On a également signalé de très rares cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucun des essais cliniques n'a été spécifiquement conçu pour évaluer les interactions potentielles entre TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL d'une part, et les médicaments, les aliments, les herbes médicinales et les épreuves de laboratoire d'autre part.

On a montré toutefois que l'administration concomitante de médicaments pouvant inhiber le CYP3A4 (p. ex., ritonavir, itraconazole) inhibe le métabolisme des corticostéroïdes, ce qui entraîne une augmentation de l'exposition générale. Sur le plan clinique, la pertinence de cette interaction dépend de la dose et de la voie d'administration du corticostéroïde, et de la puissance de l'inhibiteur du CYP3A4.

En cas de traitement concomitant, TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut augmenter les effets carcinogènes connus du rayonnement ultraviolet sur la peau (voir TOXICOLOGIE – Pouvoir carcinogène). TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne doit être utilisé avec le rayonnement ultraviolet que si les avantages potentiels surpassent les risques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Pouvoir carcinogène et mutagène).

Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La région affectée doit être propre et sèche. TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL doit être appliqué localement sur les zones affectées, une fois par jour pendant 4 semaines tout au plus. Après l'obtention d'une amélioration satisfaisante, l'emploi du médicament peut être interrompu. Le médicament peut être appliqué de nouveau en cas de récurrence après la fin du traitement.

La dose maximale quotidienne de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et/ou d'autres produits contenant du calcipotriol ne doit pas excéder 15 g et la dose maximale hebdomadaire ne doit pas excéder 100 g. La zone traitée ne doit pas excéder 30 % de la surface corporelle.

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit appliquer la dose de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL dès qu'il se rend compte de son omission, et poursuivre ensuite son traitement comme d'habitude.

Administration

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

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne doit pas être appliquée directement sur le visage, les yeux, les plis de flexion, les aines ou les organes génitaux (voir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Yeux et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL doit être appliquée délicatement sur les zones atteintes par le psoriasis. Il faut se laver les mains après avoir utilisé la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL afin d'éviter tout contact avec le visage. Aucun pansement ou bandage particulier n'est nécessaire.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Étant donné que TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL (dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol) renferme du calcipotriol, l'utilisation d'une quantité excessive (c.-à-d. supérieure aux 100 g recommandés par semaine) peut causer une augmentation des taux sériques de calcium, hausse qui devrait disparaître toutefois à l'arrêt du traitement. Le cas échéant, on recommande de surveiller les taux de calcium une fois par semaine jusqu'à ce qu'ils retournent à la normale. Les symptômes d'une hypercalcémie comprennent une polyurie, la constipation, une faiblesse musculaire, la confusion et le coma.

L'utilisation excessive et prolongée de produits topiques contenant un corticostéroïde, y compris la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, peut inhiber la fonction hypophyso-surrénalienne, entraînant ainsi une insuffisance surrénalienne secondaire et des manifestations d'hypercorticisme, incluant le syndrome de Cushing, habituellement réversible. Si cela se produit, on doit traiter les symptômes. Dans les cas de toxicité chronique, on doit mettre fin graduellement au traitement par la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL est une association médicamenteuse constituée de dipropionate de bétaméthasone et d'un analogue de la vitamine D, le calcipotriol.

Les corticostéroïdes topiques, comme le dipropionate de bétaméthasone, ont des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Bien qu'en général le mécanisme de leur action anti-inflammatoire ne soit pas très bien compris, on pense que les corticostéroïdes induisent la synthèse de protéines qui inhibent la phospholipase A₂, empêchant ainsi la libération d'acide arachidonique et, en fin de compte, la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation.

Le calcipotriol est un agent antipsoriasique non stéroïdien dérivé de la vitamine D naturelle. Le calcipotriol exerce un effet semblable à celui de la vitamine D en lui disputant la liaison au récepteur de la 1,25(OH)₂D₃. Le calcipotriol est aussi puissant que la 1,25(OH)₂D₃ — forme active naturelle de la vitamine D — en ce qui a trait à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, mais ses effets sur le métabolisme du calcium sont beaucoup plus modestes. Le calcipotriol induit la différenciation des kératinocytes, mais supprime leur

prolifération (sans aucun signe d'effet cytotoxique), contrecarrant de ce fait les changements cellulaires anormaux survenant au cours du psoriasis. L'objectif thérapeutique visé par le traitement par le calcipotriol est donc la normalisation de la croissance de l'épiderme.

Pharmacologie clinique

Un vaste essai clinique mené à double insu dans plusieurs centres chez des patients répartis aléatoirement a montré que l'administration biquotidienne de pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol (0,5 mg/g de bétaméthasone [sous forme de dipropionate] plus 50 mcg/g de calcipotriol) est plus efficace et commence à agir plus rapidement que chacun des deux constituants individuels (dipropionate de bétaméthasone ou calcipotriol) administrés séparément dans le traitement du psoriasis en plaques. Ces observations ont été étayées par un deuxième essai multicentrique de grande envergure mené à double insu chez des patients répartis aléatoirement, chez lesquels les effets de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol administrée deux fois par jour ont été comparés avec ceux du dipropionate de bétaméthasone et du calcipotriol, administrés tous deux dans la forme pharmaceutique dans laquelle ils sont commercialisés. Un troisième essai multicentrique, mené lui aussi à double insu chez un important nombre de patients répartis aléatoirement, rapporte que l'administration unquotidienne de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol est plus efficace que l'administration biquotidienne de l'excipient seul et du calcipotriol (la bétaméthasone seule n'a pas été évaluée dans cet essai). On a également montré que pour ce qui est de la plupart des critères d'efficacité, l'administration unquotidienne de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol donne des résultats comparables à l'administration biquotidienne de chacun des constituants séparément. Dans les trois études, l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a réduit avec efficacité le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index [Indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis]) et l'épaisseur des lésions cibles. Qui plus est, une proportion significative des patients ayant reçu l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a connu une amélioration marquée ou une résolution de leurs symptômes à la fin des 4 semaines de traitement. Les symptômes cliniques se sont rapidement améliorés, si bien que moins d'une semaine après le début du traitement, l'amélioration était nettement significative. L'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a été bien tolérée, l'effet secondaire le plus fréquemment observé étant un léger prurit. Dans une étude additionnelle, des patients ont reçu l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol une fois par jour pendant 8 semaines, traitement qui a donné des résultats optimaux entre la 4^e et la 5^e semaines. L'utilisation de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a pour objectif thérapeutique de fournir un agent topique efficace à début d'action rapide pour le traitement initial du psoriasis et/ou celui des poussées.

Pharmacodynamie

La réponse surrénalienne à la provocation par l'ACTH a été estimée par la mesure du taux de cortisol sérique chez des patients atteints de psoriasis étendu à la fois sur le cuir chevelu et sur le corps qui utilisaient jusqu'à 106 g par semaine d'une association de gel de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol (sur le cuir chevelu) et de pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol (sur le corps) (Étude A). On a observé une diminution limite de la réponse du cortisol, 30 minutes après une provocation par l'ACTH, chez 5 des 32 patients (soit 15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 des 11 patients (soit 18,2 %) ayant poursuivi le

traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, 60 minutes après la provocation par l'ACTH, le taux sérique de cortisol était normal. On n'a observé aucun signe de changement du métabolisme calcique chez ces patients.

En outre, on a évalué l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) chez 43 adultes atteints de psoriasis étendu touchant de 15 à 30 % de la surface du corps (y compris le cuir chevelu) (Étude B). Le traitement consistait en une application quotidienne de gel de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol sur le corps et le cuir chevelu, pendant une période maximale de 8 semaines. On a observé une inhibition surrénalienne, déterminée par un taux de cortisol ≤ 18 mcg/dL, 30 minutes après la stimulation, chez trois des 43 patients (7 %) après 4 semaines de traitement et chez aucun des 36 patients ayant fourni des données après 8 semaines de traitement.

Pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique a montré que, 12 heures après l'application d'une pommade de calcipotriol, l'absorption générale apparente du stéroïde équivaut à environ 5,5 % de la dose chez les sujets normaux et les patients atteints de psoriasis. L'application topique de corticostéroïdes sur une peau saine n'entraîne qu'une absorption minimale. En effet, seule une petite quantité de médicament atteint le derme et pénètre dans la circulation générale. L'absorption des corticostéroïdes peut cependant être plus importante en cas d'application sur certaines régions particulières (comme les aisselles ou le scrotum), ou si l'épiderme est lésé par suite d'une maladie ou d'une inflammation. En outre, compte tenu de la rétention du médicament dans la couche cornée, l'absorption des corticostéroïdes peut se poursuivre même après lavage de la zone d'application. Le fait que le dipropionate de bétaméthasone et le calcipotriol soient présents ensemble dans la pommade combinée n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique individuelle de chacun de ces constituants. Dans des conditions normales d'utilisation, aucun effet ne devrait découler de l'absorption générale de dipropionate de bétaméthasone et/ou de calcipotriol en provenance de cette association.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver ce produit entre 15 °C et 25 °C. Utiliser ce produit dans les 12 mois suivant l'ouverture initiale du tube.

Ne pas réfrigérer, afin de faciliter l'application et d'éviter que la peau délicate ne subisse d'étirement.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme pharmaceutique

Pommade (de couleur blanc cassé à jaunâtre)

Composition

Un gramme de pommade contient 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate) et 50 mcg de calcipotriol.

Ingrédients non médicinaux : Butylhydroxytoluène, éther de polyoxypropylène-15-stéaryle, paraffine liquide, paraffine molle blanche.

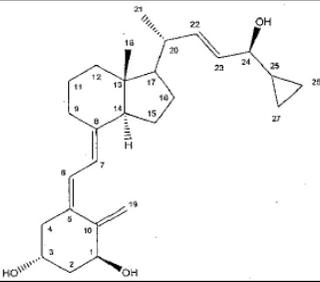
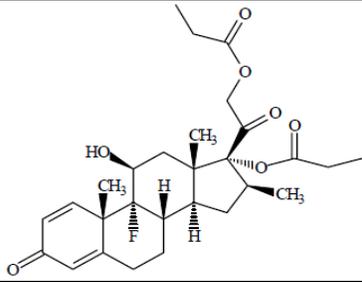
Conditionnement

Tubes de 30 g, 60 g et 120 g.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune (DCI)	Calcipotriol anhydre	Dipropionate de bétaméthasone
Dénomination systématique	(1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10,(19),22-tétraène-1,3,24-triol	17,21-Dipropionate de 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione
Variante		Pregna-1,4-diène-3,20-dione, 9-fluoro-11-hydroxy-16-méthyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 β ,16 β)
Formule moléculaire	C ₂₇ H ₄₀ O ₃	C ₂₈ H ₃₇ FO ₇
Masse moléculaire	412,6	504,59
Formule développée		
Propriétés physicochimiques		
<i>Aspect physique</i>	Cristaux ou poudre cristalline blancs à blanc cassé.	Poudre blanche ou presque blanche.
<i>Solubilité à la température ambiante</i>	Soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane, l'acétone, le formiate de méthyle, l'acétate d'éthyle, le DMSO, le glycérol et les autres solvants organiques. Pratiquement insoluble dans l'eau.	Entièrement soluble dans l'acétone, le dioxane, le dichlorométhane et le chloroforme; soluble dans le méthanol; modérément soluble dans l'éthanol; légèrement soluble dans l'éther; insoluble dans l'eau et dans l'hexane.
<i>Point de fusion</i>	166 °C – 168 °C	179 °C

ESSAIS CLINIQUES

Un vaste essai clinique mené à double insu dans plusieurs centres chez des patients répartis aléatoirement a montré que l'administration biquotidienne de pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol (0,5 mg/g de bétaméthasone [sous forme de dipropionate] plus 50 mcg/g de calcipotriol [sous forme de monohydrate]) est plus efficace et commence à agir plus rapidement que chacun des deux constituants individuels (dipropionate de bétaméthasone ou calcipotriol) administrés séparément dans le traitement du psoriasis en plaques. Ces observations ont été étayées par un deuxième essai multicentrique de grande envergure mené à double insu chez des patients répartis aléatoirement, chez lesquels les effets de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol administrée deux fois par jour ont été comparés avec ceux du dipropionate de bétaméthasone et du calcipotriol, administrés tous deux dans la forme pharmaceutique dans laquelle ils sont commercialisés. Un troisième essai multicentrique, mené lui aussi à double insu chez un important nombre de patients répartis aléatoirement, rapporte que l'administration unquotidienne de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol est plus efficace que l'administration biquotidienne de l'excipient seul et du calcipotriol (le dipropionate de bétaméthasone seul n'a pas été évalué dans cet essai). On a également montré que pour ce qui est de la plupart des critères d'efficacité, l'administration unquotidienne de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol donne des résultats comparables à l'administration biquotidienne de chacun des constituants séparément. Dans les trois études, l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a réduit avec efficacité le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index [Indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis]) et l'épaisseur des lésions cibles. Qui plus est, une proportion significative des patients ayant reçu l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a connu une amélioration marquée ou une résolution de leurs symptômes à la fin des 4 semaines de traitement. Les symptômes cliniques se sont rapidement améliorés, si bien que moins d'une semaine après le début du traitement, l'amélioration était nettement significative. L'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a été bien tolérée, l'effet secondaire le plus fréquemment observé étant un léger prurit. Dans une étude additionnelle, des patients ont reçu l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol une fois par jour pendant 8 semaines, traitement qui a donné des résultats optimaux entre la 4^e et la 5^e semaines. L'utilisation de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol a pour objectif thérapeutique de fournir un agent topique efficace à début d'action rapide pour le traitement initial du psoriasis et/ou celui des poussées.

Au cours d'une étude d'innocuité à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, des patients atteints de psoriasis à un degré au moins modéré (N = 207) ont, sous surveillance médicale, traité leurs lésions par application intermittente — c'est-à-dire « au besoin » — de pommade de dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol. Ces patients ont été suivis pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines. La quantité médiane de pommade utilisée s'est élevée à 15,4 grammes/semaine. Cette étude n'a pas examiné les effets de l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol sur le métabolisme du calcium. Quant aux effets de la pommade sur la fonction surrénalienne, ils n'ont pas été évalués adéquatement. Par contre, les effets secondaires suivants, observés chez ≥ 1 % des patients, ont été rapportés : prurit (5,8 %), psoriasis (5,3 %), atrophie cutanée (d'après l'évaluation visuelle d'un dermatologue) (1,9 %), folliculite (1,9 %), sensation de brûlure de la peau (1,4 %), dépigmentation de la peau dans la zone d'application (1,4 %) et érythème (1,0 %). Un cas de poussée grave de psoriasis a été signalé.

Études spéciales

Les effets sur la fonction surrénalienne et sur le métabolisme calcique ont fait l'objet d'une étude *au su* portant sur 35 patients atteints de psoriasis étendu à la fois sur le cuir chevelu (au moins 30 % de la surface du cuir chevelu) et sur le corps (de 15 à 30 % de la surface corporelle). Les patients utilisaient en moyenne 23,7 g/semaine de gel de bétaméthasone et de calcipotriol sur le cuir chevelu et 40,2 g/semaine de pommade de bétaméthasone et de calcipotriol sur le corps. La réponse surrénalienne à l'ACTH a été estimée par la mesure du taux de cortisol sérique, 30 et 60 minutes après la provocation par l'ACTH. On a observé une diminution limite de la réponse du cortisol, 30 minutes après la provocation par l'ACTH, chez 5 des 32 patients (soit 15,6 %) pouvant être évalués après 4 semaines de traitement et chez deux des 11 patients (soit 18,2 %) ayant poursuivi le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, 60 minutes après la provocation par l'ACTH, le taux sérique de cortisol était normal. On n'a observé aucun signe de variation du métabolisme calcique chez ces patients.

Les effets sur la fonction surrénalienne et sur le métabolisme calcique ont également fait l'objet d'une étude *au su* portant sur 43 adultes atteints de psoriasis étendu touchant de 15 à 30 % de la surface corporelle, y compris le cuir chevelu. Le traitement consistait en une application quotidienne de gel de bétaméthasone et de calcipotriol sur le corps et le cuir chevelu, jusqu'à concurrence de 8 semaines. La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée par la mesure du taux de cortisol sérique, 30 et 60 minutes après la provocation par l'ACTH. L'étendue moyenne du psoriasis au début de l'étude était de 20,6 % de la surface corporelle. La quantité moyenne du médicament à l'étude utilisée durant toute la période du traitement était de 52,3 g/semaine (plage de 7,6 g/semaine à 92,9 g/semaine).

À la semaine 4, trois (7,0 %) sujets présentaient un taux de cortisol sérique ≤ 18 mcg/dL, 30 minutes après la provocation par l'ACTH. Aucun des 36 sujets qui ont continué le traitement jusqu'à la semaine 8 et pour qui l'on disposait de résultats ne présentait un taux de cortisol sérique ≤ 18 mcg/dL, 30 minutes après la provocation par l'ACTH. L'inhibition surrénalienne a été considérée comme étant limite chez deux de ces sujets, car le résultat après 30 minutes se situait légèrement en deçà de la valeur-seuil définie et le résultat après 60 minutes traduisait une réponse convenable. Un sujet manifestait des signes évidents d'inhibition surrénalienne, son taux de cortisol étant inférieur à la valeur-seuil, à la fois après 30 et 60 minutes. On n'a observé aucune variation cliniquement pertinente des taux moyens de calcium sérique ou urinaire. On a observé une hypercalciurie chez deux patients (un à la semaine 4 et un à la semaine 8).

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
01/10/C PT/TP3	<p><u>Plan</u> Étude comparative, multicentrique, avec groupes parallèles, témoins placebo et actif, menée à double insu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparaison de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité relatives de la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL (Teva Canada Limitée) avec celles de la pommade de marque Dovobet^{MD} (calcipotriol 50 mcg/g, bétaméthasone 0,5 mg/g (Leo Laboratories Limited, R.-U.). • Vérification de la supériorité du produit test sur une pommade placebo (excipient). <p><u>Critères d'inclusion</u> Psoriasis en plaques justiciable d'un traitement topique.</p> <p><u>Période de traitement</u> Application topique une fois par jour (en soirée) pendant 4 semaines. La période de traitement a été suivie d'une période de 4 semaines sans traitement, mais sans levée de l'insu, afin d'évaluer les récives et les effets rebond.</p> <p><u>Groupes de traitement</u> Produit test : Pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL 0,5 mg/g + 50 µg/g (Teva Canada Limitée) (285 patients) Comparateur actif : Pommade Dovobet^{MD} Calcipotriol + bétaméthasone 50 µg/g+ 0,5 mg/g (Leo</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> L'efficacité a été évaluée chez 650 sujets lors de chaque visite, à l'aide d'une version modifiée du score PASI : Visite 1 (semaine 1/jour 1); visite 2 (semaine 3/jour 15); visite 3 (semaine 5/jour 29); visite 4 (semaine 9/jour 57)</p> <p>Constituaient les variables secondaires la proportion de sujets chez lesquels un score a été attribué aux lésions cibles (érythème, desquamation, épaisseur des plaques), les patients ayant un score ISGA et l'évaluation globale par le sujet lui-même.</p> <p>L'innocuité a été évaluée d'après les effets indésirables (EI) et les taux de calcium sériques observés chez 652 patients.</p> <p>Remarque : PASI = Psoriasis Area and Severity Index [Indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis] ISGA = Investigator's Static Global Assessment [Évaluation globale statique par le chercheur]</p> <p><u>Résultats</u> L'évaluation primaire de l'efficacité a donné les résultats suivants : réduction moyenne du score PASI modifié (entre le début et la fin du traitement) de : -65,4 % dans le groupe Teva; -67,7 % dans le groupe Dovobet; -25,0 % dans le groupe Excipient seul. La différence entre le tacitement par la pommade de Teva et la pommade Dovobet n'était pas statistiquement significative (2,09 % [IC₉₅ % : -2,08 % – 6,26 %], satisfaisant aux critères prédéfinis d'équivalence thérapeutique. La différence entre la pommade de Teva et l'excipient (-40,73 % [IC₉₅ % : -46,68 % – -34,79 %]) et entre la pommade Dovobet et l'excipient (-42,82 % [IC₉₅ % : -48,79 % – -36,86 %]) était statistiquement</p>

	Pharmaceutical Laboratories) (276 patients) Placebo : Pommade sans ingrédient actif (91 patients)	<p>significative. Les résultats des analyses de sensibilité et des critères d'efficacité secondaires appuient les conclusions de l'analyse primaire.</p> <p>La fréquence d'EI était très limitée et semblable dans les trois groupes de traitement. Les pommades TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et Dovobet^{MD} ont tous deux été bien tolérées.</p>
--	--	---

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9903 DE	<p><u>Plan</u> Répartition aléatoire des sujets, double insu, comparaison des avant-bras gauche et droit. <u>Critères d'inclusion</u> : Volontaires en bonne santé. <u>Période de traitement</u> : Application topique biquotidienne pendant 4 semaines (28 jours).</p> <p><u>Groupes de traitement</u> Phase I : (1) Pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg bétaméthasone [sous forme de dipropionate]); (2) Pommade de dipropionate de bétaméthasone (0,5 mg/g). (n = 30) Phase II : (1) Pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg bétaméthasone) [sous forme de dipropionate] (2) Pommade placebo. (n = 15)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Une échographie a été effectuée le jour 1. Des évaluations échographiques et cliniques de l'atrophie, des télangiectasies et de l'érythème ont été effectuées les jours 8, 15, 22 et 29. Le jour 29, des biopsies cutanées ont été effectuées chez 10 sujets, à des fins d'évaluation morphométrique de l'épaisseur de l'épiderme et du derme, ainsi que des couches cellulaires épidermiques. Les évaluations échographiques et cliniques ont été répétées 2 semaines après le traitement (jour 43) chez les sujets qui n'avaient pas subi de biopsie.</p> <p><u>Résultats</u> Aucun signe clinique d'atrophie, de télangiectasies ou d'irritation (érythème) n'a été observé. L'échographie a montré qu'après 4 semaines de traitement, l'amincissement cutané produit par la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone (12,3 %) était plus important que celui produit par le placebo, mais semblable à celui produit par la bétaméthasone (13,2 %). Sur le plan histologique, aucune différence n'a été observée entre la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone et le dipropionate de bétaméthasone eu égard l'épaisseur de l'épiderme ou du derme.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9902 FR</p>	<p><u>Plan</u> Étude de bioéquivalence à répartition aléatoire et double insu menée dans un seul centre selon les lignes directrices de la FDA pour l'évaluation des vasoconstricteurs.</p> <p><u>Critères d'inclusion:</u> Volontaires en bonne santé.</p> <p><u>Période de traitement</u> Phase pilote : Application unique de 10 µL sur la face antérieure de l'avant-bras pendant 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4 et 6 heures, suivie d'une période d'observation allant jusqu'à 24 heures.</p> <p>Phase pivot : (1) Application unique de 10 µL de pommade de calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone et de pommade de dipropionate de bétaméthasone (Diprosone*) à une durée de dose correspondant à la DE₅₀ (64 min) sur 2 zones par avant-bras. (2) Le dipropionate de bétaméthasone a également été appliqué sur deux zones par avant-bras à des durées de dose correspondant à 0,5 fois la DE₅₀ (32 min) et à 2 fois la DE₅₀ (128 min).</p> <p><u>Traitement</u> Phase pilote : Diprosone* (0,5 mg/g de bétaméthasone sous forme de dipropionate). (n = 12) Phase pivot : (1) Pommade calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg/g bétaméthasone [sous forme de dipropionate]) ; (2) Diprosone* (0,5 mg/g de bétaméthasone [sous forme de dipropionate]). (n = 90)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Blanchiment cutané (vasoconstriction) évalué par chromamétrie (valeur a*) et appréciation visuelle.</p> <p><u>Résultats</u> Phase pilote : La pommade de dipropionate de bétaméthasone (Diprosone*) produit une vasoconstriction dépendante de la durée de la dose, pour laquelle la DE₅₀ (50 % de la réponse maximale), la D₁ (0,5 fois la DE₅₀) et la D₂ (2 fois la DE₅₀) ont été de respectivement 64, 32 et 128 minutes. Parmi tous les sujets inclus, 67 % étaient des « détecteurs » (ASC à D₁ équivalant à au moins 1,25 fois l'ASC à D₂).</p> <p>Phase pivot : Le dipropionate de bétaméthasone contenu dans la pommade combinée dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol est bioéquivalent au produit de référence, la pommade Diprosone*, car l'IC_{90 %} du rapport de la réponse (blanchiment cutané) obtenue avec le produit testé à celle obtenue avec le produit de référence est de [0,81 – 1,04], ce qui est compris dans l'intervalle [0,80 – 1,25] défini dans les critères de la FDA.</p> <p>* Marque de commerce déposée de Schering-Plough Itée.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9801 NL	<p><u>Plan</u> Étude ouverte sur l'absorption topique multiple (2 zones sur la cuisse), menée en centre unique dans une population de patients répartis aléatoirement</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Volontaires en bonne santé.</p> <p><u>Période de traitement</u> : Application unique de 12 heures.</p> <p><u>Traitement</u> Pommade calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg/g dipropionate de bétaméthasone) contenant du ³H-calcipotriol. (n = 4)</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Paramètres pharmacocinétiques : Récupération de la radioactivité (³H) dans les tampons de gaze, les gants, les écouvillons et les vêtements; excrétion urinaire et fécale de la radioactivité (³H); radioactivité (³H) sérique. Paramètres d'innocuité : Effets indésirables, tolérabilité locale, signes vitaux, ÉCG et biochimie clinique.</p> <p><u>Résultats</u> Les données concernant l'excrétion et la récupération de la radioactivité suggèrent que l'absorption générale du calcipotriol est tout au plus minime. La pommade a été bien tolérée.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9901 NL</p>	<p><u>Plan</u> Étude ouverte sur l'absorption topique multiple (2 zones sur la cuisse), menée en centre unique dans une population de patients répartis aléatoirement</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Volontaires en bonne santé.</p> <p><u>Période de traitement</u> : Application unique de 12 heures de pommade marquée au ³H et application unique de 12 heures après 4 semaines d'application topique quotidienne de pommade non marquée.</p> <p><u>Groupes de traitement</u></p> <p>Groupe I : Application unique de 12 heures de 2,5 g d'onguent Dovonex (50 mcg/g calcipotriol) contenant du ³H-calcipotriol. Deux applications par jour de Dovonex non marqué pendant 4 semaines (28 jours). Le jour 36, application additionnelle unique de 12 heures de Dovonex contenant du ³H-calcipotriol. (n = 6)</p> <p>Groupe II : Application unique de 12 heures de 2,5 g de pommade de calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg/g dipropionate de bétaméthasone) contenant du ³H-calcipotriol. Deux applications par jour de pommade de calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone non marquée pendant 4 semaines (28 jours). Le jour 36, application additionnelle unique de 12 heures de pommade de calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone contenant du ³H-calcipotriol. (n = 6)</p> <p>Groupe III : Application unique de 12 heures de 2,5 d'excipient de la pommade de calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone contenant du ³H-calcipotriol.</p> <p>Groupe IV : Application unique de 12 heures de 2,5 de pommade de calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone contenant du dipropionate de ³H-bétaméthasone.</p> <p>Groupe V : Application unique de 12 heures de 2,5 d'excipient de la pommade de calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone contenant du dipropionate de ³H-bétaméthasone.</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u></p> <p>Paramètres pharmacocinétiques : Récupération de la radioactivité (³H) dans les tampons de gaze, les gants, les écouvillons et les vêtements; excrétion urinaire et fécale de la radioactivité (³H); radioactivité (³H) sérique. Paramètres d'innocuité : Effets indésirables, tolérabilité locale, signes vitaux, ÉCG et biochimie clinique.</p> <p><u>Résultats</u></p> <p>L'absorption du calcipotriol observée après une application unique de la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone est similaire à celle observée après l'application de l'autre préparation commerciale de calcipotriol (c.-à-d. Dovonex^{MD}, 50 µg/g de calcipotriol [sous forme de monohydrate]). Par conséquent, le profil d'innocuité de Dovonex peut s'appliquer à la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone. Le dipropionate de bétaméthasone contenu dans la pommade combinée n'a pas d'incidence sur le taux d'absorption du calcipotriol et, réciproquement, le calcipotriol ne modifie pas l'absorption du dipropionate de bétaméthasone. L'absorption du calcipotriol après 4 semaines de traitement la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone est semblable à celle obtenue après une seule application.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9802 INT	<p><u>Plan</u> Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par excipient.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques justiciable d'un traitement topique.</p> <p><u>Période de traitement</u> : Application topique biquotidienne du traitement actif pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes de traitement</u> (1) Pommade combinée (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg dipropionate de bétaméthasone; calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone), (n = 301); (2) Pommade de calcipotriol (50 mcg/g), (n = 308); (3) Pommade de dipropionate de bétaméthasone (0,5 mg/g), (n = 313); (4) Excipient de la pommade, (n = 108).</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Variation du score PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (variation du score PASI après 1 semaine de traitement), variation de l'épaisseur de la plaque d'une lésion cible, évaluation globale de la réponse (disparition ou amélioration marquée des lésions) à la fin du traitement selon l'appréciation du chercheur, évaluation de la réponse globale au traitement et de l'acceptabilité du traitement selon l'appréciation du patient, effets secondaires et biochimie sérique.</p> <p><u>Résultats</u> Efficace, le traitement par la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone a commencé à agir plus rapidement que chacun de ses constituants individuels (calcipotriol ou dipropionate de bétaméthasone). Après 1 semaine de traitement et à la fin des 4 semaines, la réduction du score PASI était de 48 % et 73 % avec la pommade combinée, de 28 % et 49 % avec le calcipotriol, de 41 % et 63 % avec le dipropionate de bétaméthasone et de 22 % et 29 % avec l'excipient ($p < 0,001$). Les réductions les plus prononcées de l'épaisseur d'une lésion cible ont été observées avec la pommade combinée. En effet, la réduction de l'épaisseur de la plaque a été de 79 % avec la pommade de calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone, comparativement à 54 % avec le calcipotriol, à 67 % avec le dipropionate de bétaméthasone et à 27 % avec l'excipient ($p < 0,001$). Selon l'évaluation globale du chercheur, la meilleure réponse a également été observée dans le groupe traité par la pommade combinée. En effet, la proportion de patients chez lesquels les lésions ont disparu ou se sont nettement améliorées s'est élevée à 76 % dans le groupe sous pommade combinée, comparativement à 33 %, 56 % et 8 % respectivement dans les groupes sous calcipotriol seul, dipropionate de bétaméthasone seul et excipient ($p < 0,001$). Les réactions indésirables associées à la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone étaient semblables à celles associées à la bétaméthasone. La plus fréquente a été un léger prurit.</p>

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9904 INT</p>	<p><u>Plan</u> Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par excipient. <u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques justiciable d'un traitement topique. <u>Période de traitement</u> : Phase 1 : Application topique biquotidienne du traitement actif (double insu) pendant 4 semaines. Phase 2 : Traitement d'entretien (ouvert) biquotidien par Dovonex^{MD} pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes de traitement</u> Phase 1 : (1) Pommade calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg dipropionate de bétaméthasone), (n = 369); (2) Onguent Dovonex^{MD} (50 mcg/g calcipotriol, Leo Pharmaceutical Products), (n = 365); (3) Pommade Diprosone* (0,5 mg/g dipropionate de bétaméthasone, Schering-Plough Itée), (n = 363)</p> <p>Phase 2 : Substitution de l'onguent Dovonex^{MD} chez les patients de chacun des groupes ci-dessus (n = 344, 332 et 344, respectivement).</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Phase 1 : Variation du score PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (variation du score PASI après 1 semaine de traitement), variation de l'épaisseur de la plaque d'une lésion cible, évaluation globale de la réponse (disparition ou amélioration marquée des lésions) à la fin du traitement selon l'appréciation du chercheur, évaluation de la réponse globale au traitement selon l'appréciation du patient, variation de la rougeur et de la desquamation d'une lésion cible, effets secondaires et biochimie sérique. Phase 2 : Évaluation générale du passage au traitement d'entretien par Dovonex^{MD}.</p> <p><u>Résultats</u> Efficace, le traitement par la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone a commencé à agir plus rapidement que chacun de ses constituants individuels dans les préparations commerciales (Dovonex^{MD} et Diprosone*). Après 1 semaine de traitement et à la fin des 4 semaines, la réduction du score PASI était de 47 % et 74 % avec la pommade combinée, de 31 % et 55 % avec Dovonex^{MD} et de 40 % et 61 % avec Diprosone* ($p < 0,001$). Les réductions les plus prononcées de l'épaisseur d'une lésion cible ont été observées avec la pommade combinée. En effet, la réduction de l'épaisseur de la plaque a été de 79 % avec la pommade de calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone, comparativement à 63 % avec Dovonex^{MD} et à 62 % avec Diprosone* ($p < 0,001$). Selon l'évaluation globale du chercheur, la meilleure réponse a également été observée dans le groupe traité par la pommade combinée. En effet, la proportion de patients chez lesquels les lésions ont disparu ou se sont nettement améliorées s'est élevée à 68 % dans le groupe sous pommade combinée, comparativement à 39 % et 47 % respectivement dans les groupes sous Dovonex^{MD} et sous Diprosone* ($p < 0,001$). Les réactions indésirables associées à la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone étaient prévisibles, d'après les constituants individuels. La plus fréquente a été un léger prurit. Le</p>

		passage au traitement d'entretien par Dovonex ^{MD} s'est fait en toute innocuité.
--	--	--

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 9905 INT</p>	<p><u>Plan</u> Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par excipient. <u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques justiciable d'un traitement topique.</p> <p><u>Période de traitement</u> : Traitement actif topique quotidien ou biquotidien pendant 4 semaines. Les patients sous traitement quotidien ont reçu l'excipient le matin et le médicament à l'étude le soir, de telle sorte que l'insu ne soit pas rompu.</p> <p><u>Groupes de traitement</u> (1) Pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg dipropionate de bétaméthasone) une fois par jour, (n = 150); (2) Pommade calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone deux fois par jour, (n = 234); (3) Onguent Dovonex^{MD} (50 mcg/g calcipotriol) deux fois par jour, (n = 227); (4) Excipient de la pommade, deux fois par jour, (n = 207).</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Variation du score PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (variation du score PASI après 1 semaine de traitement), variation de l'épaisseur de la plaque d'une lésion cible, évaluation globale de la réponse (disparition ou amélioration marquée des lésions) à la fin du traitement selon l'appréciation du chercheur, évaluation de la réponse globale au traitement et de l'acceptabilité du traitement selon l'appréciation du patient, variation de la rougeur et de la desquamation d'une lésion cible, effets secondaires et biochimie sérique.</p> <p><u>Résultats</u> L'application unique quotidienne de pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone a été aussi efficace que l'application biquotidienne, mais plus que l'application biquotidienne de Dovonex^{MD}. Après 1 semaine de traitement et à la fin des 4 semaines, la diminution du score PASI se chiffrait à respectivement 46 % et 69 % avec le traitement unique quotidien calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone, à 34 % et 59 % avec l'application de Dovonex^{MD} deux fois par semaine et à 20 % et 27 % avec l'utilisation biquotidienne de l'excipient ($p < 0,001$). Après 4 semaines d'application biquotidienne de pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone, la réduction du score PASI (74 %) était semblable à celle obtenue avec l'application unique quotidienne de la même pommade ($p = 0,052$). La réponse est survenue à peu près aussi rapidement avec l'administration biquotidienne de la pommade combinée qu'avec l'administration unique quotidienne, la réduction du score PASI s'établissant à 48 % au bout d'une semaine. Les réductions les plus prononcées de l'épaisseur d'une lésion cible ont été observées avec la pommade combinée, dont les effets ont été semblables en application unique quotidienne (74 %) et biquotidienne (78 %). Selon l'évaluation globale du chercheur, la meilleure réponse a également été</p>

		<p>observée dans le groupe traité par la pommade combinée, l'administration biquotidienne étant favorisée par rapport à l'administration unique. Les réactions indésirables associées à la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone étaient prévisibles, d'après les constituants individuels. La plus fréquente a été un léger prurit.</p>
--	--	--

RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES (suite)

CODE DE L'ÉTUDE	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
<p>MCB 0003 INT</p>	<p><u>Plan</u> Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par excipient.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : Psoriasis en plaques justiciable d'un traitement topique.</p> <p><u>Période de traitement</u> : Traitement actif topique quotidien pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes de traitement</u> (1) Pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone (50 mcg/g calcipotriol [sous forme de monohydrate] plus 0,5 mg dipropionate de bétaméthasone) une fois par jour, (n = 490); (2) Pommade de calcipotriol (50 mcg/g calcipotriol) une fois par jour, (n = 480); (3) Pommade de dipropionate de bétaméthasone (0,5 mg/g dipropionate de bétaméthasone) une fois par jour, (n = 476); (4) Excipient de la pommade, une fois par jour, (n = 157).</p>	<p><u>Critères d'évaluation</u> Variation du score PASI après 4 semaines de traitement, maîtrise de la maladie après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (variation du score PASI après 1 semaine de traitement), succès du traitement et effets indésirables.</p> <p><u>Résultats</u> L'application de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone une fois par jour sous forme de pommade combinée a été plus efficace que l'application univoque de chacun des constituants pris individuellement ou de l'excipient. Après 1 semaine de traitement et à la fin des 4 semaines, la réduction du score PASI atteignait respectivement 39 % et 71 % avec la pommade combinée, 23 % et 46 % avec le calcipotriol, 33 % et 57 % avec le dipropionate de bétaméthasone et 18 % et 23 % avec l'excipient ($p < 0,001$). La proportion de patients chez qui la maladie était maîtrisée à la fin du traitement s'établissait à 56 % dans le groupe sous calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone, et à 22 %, 37 % et 10 % chez les patients ayant respectivement reçu le calcipotriol, le dipropionate de bétaméthasone et l'excipient ($p < 0,001$). Le traitement a été couronné de succès chez 65 % des patients traités par la pommade combinée, chez 29 % des patients sous calcipotriol, chez 46 % des patients sous bétaméthasone et chez 10 % des patients ayant reçu l'excipient ($p < 0,001$). Les réactions indésirables associées à la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone étaient prévisibles, d'après les constituants individuels. La plus fréquente a été un léger prurit.</p>

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

Pharmacodynamie du calcipotriol chez l'animal : Les études pharmacodynamiques du calcipotriol avaient pour objectif d'évaluer l'activité de ce composé dans la régulation de la différenciation et de la prolifération des cellules possédant le récepteur de la forme active de la vitamine D₃, la 1,25(OH)₂D₃. En effet, en raison de l'hyperprolifération épidermique et de la différenciation incomplète des kératinocytes qui caractérisent cette affection, ces études s'avèrent pertinentes pour l'usage clinique prévu de cet agent chez les patients souffrant de psoriasis.

Les autres agents thérapeutiques courants agissent principalement par le biais d'effets cytostatiques/cytotoxiques non spécifiques sur les cellules en prolifération, ou en inhibant les réactions inflammatoires et immunologiques sous-jacentes. Le calcipotriol, au contraire, induit, comme on l'a montré, une différenciation des cellules peu différenciées de lymphome histiocytaire humain, des cellules cutanées de souris nouveau-nés et des kératinocytes humains. En outre, il inhibe la prolifération sans entraîner d'effets cytotoxiques apparents. L'objectif thérapeutique de l'utilisation du calcipotriol est donc la normalisation de la croissance épidermique.

On a également découvert que le calcipotriol inhibe la prolifération cellulaire induite par l'interleukine-1, mais non celle induite par d'autres médiateurs cellulaires. L'interleukine-1 est produite et par les kératinocytes de l'épiderme, et par les macrophages activés du derme. On croit que le rôle qu'elle joue, dans pathogenèse du psoriasis, consiste en l'activation des kératinocytes et des cellules immunitaires. Par conséquent, l'inhibition, par le calcipotriol, des effets induits par l'interleukine-1 dans la peau des patients souffrant de psoriasis pourrait constituer un moyen de régulariser les interactions épidermiques/dermiques dans les régions cutanées affectées.

Les études pharmacodynamiques effectuées *in vitro* ont montré que l'activité du calcipotriol est très semblable à celle de la 1,25(OH)₂D₃, tant du point de vue qualitatif que quantitatif. Cette observation n'a rien d'étonnant si l'on songe que ces deux substances ont une structure semblable et que le calcipotriol se lie aux récepteurs de la 1,25(OH)₂D₃ avec la même affinité que la 1,25(OH)₂D₃ elle-même. Cependant, les effets *in vivo* du calcipotriol sont nettement différents de ceux de la 1,25(OH)₂D₃. Cette dernière, forme active de la vitamine D₃, exerce un puissant effet sur le métabolisme du calcium et, en doses excessives, entraîne une hypercalcémie et une hypercalciurie.

D'après les études menées chez le rat, il ressort que le calcipotriol a un effet au moins 100 à 200 fois plus faible sur le métabolisme du calcium que la 1,25(OH)₂D₃. Cette faible activité du calcipotriol sur le métabolisme du calcium pourrait être une propriété intrinsèque de cette molécule, mais des études pharmacocinétiques suggèrent qu'elle résulte plutôt de la dégradation métabolique rapide du composé actif.

Pharmacocinétique du calcipotriol chez l'animal : Cette section présente un résumé succinct des études pharmacocinétiques, tandis que les tableaux de la section suivante détaillent les résultats chez diverses espèces animales. Les études pharmacocinétiques réalisées avec du calcipotriol tritié ont été menées chez le rat et le porc miniature.

In vivo : L'absorption orale du calcipotriol s'est élevée à environ 60 % chez le rat et 40 % chez le porc miniature. La demi-vie du calcipotriol a été de 12 minutes chez le rat et de 60 minutes chez le porc miniature. Le premier échantillon plasmatique, prélevé 5 minutes après l'administration du produit, contenait du MC1080, principal métabolite du calcipotriol, dont la demi-vie s'est chiffrée à 54 minutes chez le rat et à 1,8 heure chez le porc miniature. Une émission de radioactivité d'origine médicamenteuse a été décelée dans l'urine et les fèces, mais comme moins de 5 % de la radioactivité administrée avait été excrétée au moment où il ne restait plus aucune trace de calcipotriol dans le plasma, on a conclu que la clairance était presque exclusivement métabolique. Bien que la distribution tissulaire du calcipotriol ait été compliquée à établir en raison de la formation d'eau tritiée ($^3\text{H-H}_2\text{O}$) issue de la dégradation métabolique du ^3H -calcipotriol, des autoradiographies effectuées chez le rat ont permis d'établir que les organes où le calcipotriol se concentre le plus sont le foie, les reins et les intestins. Vingt-quatre heures après l'administration du ^3H -calcipotriol, plus aucune trace de radioactivité d'origine médicamenteuse n'était présente.

In vitro : L'incubation de calcipotriol dans le surnageant d'un homogénat de foie de rat a donné lieu à la formation de deux métabolites principaux — le MC1046 et le MC1080 — qui ont été isolés, puis synthétisés. Tous deux ont également été observés dans le surnageant d'homogénat de foie de porc miniature, de lapin et d'être humain, ainsi que dans des échantillons plasmatiques prélevés chez le rat et le porc miniature. Bien que l'étude du métabolisme du calcipotriol chez l'homme ne soit pas possible en raison des doses très élevées qu'il faudrait administrer, les données dont on dispose suggèrent fortement que celui-ci est qualitativement semblable chez le rat, le porc miniature, le lapin et l'Homme. En outre, ces deux métabolites avaient perdu la majorité de l'activité biologique associée au calcipotriol, ce qui indique que leur formation constitue une voie de désactivation du médicament.

PHARMACOCINÉTIQUE *IN VIVO* DU CALCIPOTRIOL

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS PRINCIPAUX ET INTERPRÉTATION
(1) Administration aiguë de ³ H-MC903 par voies i.v. et orale chez le rat	Des femelles ont reçu des doses de ³ H-MC903 de 0,10 mg/kg i.v. ou de 0,20 mg/kg p.o. Dans l'expérience 1, le sacrifice des rates a eu lieu à des moments différents, afin de permettre la mesure de la radioactivité dans le plasma et les tissus. Dans l'expérience 2, les mêmes doses ont été administrées et la radioactivité a été mesurée dans l'urine et les fèces au cours des premières heures et pendant plusieurs jours ensuite. Six animaux ont été utilisés par dose et par voie d'administration.	<p><i>Métabolisme</i> rapide du MC903, avec demi-vie de 12 min après l'administration i.v. Métabolite principal : MC1080 dans le premier échantillon plasmatique, après 5 min; demi-vie du MC1080 : 54 min. Concentrations beaucoup moins élevées après l'administration orale. Pour les deux voies d'administration : déclin lent lors de la phase tardive, en raison d'une dégradation métabolique subséquente menant à la formation de ³H-H₂O. MC903 également métabolisé en MC1046, puis en composés plus polaires [formation possible de glucuronides et de sulfates, et métabolisme hypothétique entraînant la formation d'acide calcitronique, décrit dans l'étude 5 (ci-dessous)].</p> <p><i>Excrétion rénale</i> : 16 % (voie orale) et 26 % (voie i.v.) de la dose administrée, culminant le jour 1, entre 6 et 24 h (voies orales et i.v.); déclin lent, cadrant avec la taille importante de la substance volatile, ³H-H₂O.</p> <p><i>Excrétion fécale</i> : 43 % (voie orale) et 40 % (voie i.v.), également plus importante le premier jour pour les deux voies d'administration. Radioactivité totale excrétée : 59 % (voie orale) et 67 % (voie i.v.); < 100 %, possiblement en raison de l'exhalation de substances volatiles. <i>Absorption calculée</i> du MC903 : environ 60 %, d'après le rapport de l'excrétion urinaire après administration orale et après administration i.v. <i>Concentrations tissulaires</i> : Taux les plus élevés dans le foie, les reins et les intestins; substance également présente dans le tissu adipeux, les muscles et la rate. Premières mesures plus fiables, c.-à-d. avant la formation composés radioactifs volatils.</p>
(2) Administration topique aiguë de ³ H-MC903 chez le rat et le lapin	Application locale unique de ³ H-MC903 à raison de 21 – 25 µg/kg chez 6 rats et de 9 – 10 µg/kg chez 2 lapins. Recueil des urines et des fèces toutes les 24 h pendant 144 h. Retrait du surplus de pommade après 4 h, afin de prévenir le léchage. Prélèvements d'échantillons de sérum, de foie, de peau traitée, d'urine et de fèces.	Surplus de pommade essuyé après 4 heures représentant environ 60 % de la radioactivité. À 4 h et 144 h : récupération de moins de 2 % (au total) de la radioactivité à partir des cages. À 144 h : Petite quantité de radioactivité résiduelle <i>dans la peau</i> (0,5 % – 3,1 %), représentant environ 30 (rat) et 200 (lapin) fois les taux observés après l'administration i.v. <i>Concentrations sériques</i> de ³ H-MC903 : 0,2 – 0,6 ng•Éq/mL, par comparaison avec les 17 ng•Éq/mL observés après l'administration i.v. de 0,1 mg/kg (voir l'étude ci-dessus chez le rat). <i>Absorption percutanée</i> , d'après la quantité totale récupérée dans l'urine et les fèces : 17 % (rat mâle), 27 % (rat femelle), 10 % (lapin femelle). <i>Concentrations hépatiques</i> de ³ H-MC903 : 0,4 – 1,1 ng•Éq/g.
3) Administration	Administration orale chez 5 rats et i.v. chez 6 rats, 2 témoins.	<i>Voie i.v.</i> : Faible taux de radioactivité, distribué uniformément dans la plupart des tissus, dont le tissu cérébral. Taux plus élevés dans les organes excréteurs, les canaux biliaires

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS PRINCIPAUX ET INTERPRÉTATION
aiguë de ³ H-MC903 par voies i.v. et orale chez le rat et autoradiographie du corps entier	Sacrifice à différents moments après l'administration. Distribution du composé non volatil radiomarqué évaluée par examen de films radiographiques après ≈ 7 mois d'exposition aux coupes tissulaires.	et, dans une moindre mesure, les reins. <i>Voie orale</i> : Semblable à l'administration i.v., à l'exception d'un taux de radioactivité plus élevé dans la cavité buccale, l'œsophage et l'estomac. À noter que le MC903 traverse la barrière hématoencéphalique après l'administration orale ou i.v., que l'excrétion biliaire est évidente après 15 minutes dans le cas des deux voies d'administration et qu'aucune sécrétion dans l'estomac par la muqueuse gastrique n'a été observée. Vingt-quatre heures après l'administration, les concentrations de substances non volatiles apparentées au MC903 étaient très faibles et il n'y avait aucun signe d'accumulation.

PHARMACOCINÉTIQUE *IN VIVO* DU CALCIPOTRIOL (suite)

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS PRINCIPAUX ET INTERPRÉTATION
(4) Administration aiguë de ³ H-MC903 par voies i.v. et orale chez le porc miniature	2 porcs/dose (1 M, 1 F), doses de 0,1 mg/kg i.v., 0,2 mg/kg p.o. et placebo. Prélèvements sanguins à des moments précis et recueil d'échantillons urinaires et fécaux pendant 10 jours. Substitution, 6 semaines plus tard, de l'autre schéma thérapeutique chez les femelles, examen des urines, des fèces et de certains tissus (à l'exception du sang) à la recherche de MC903.	<i>Absorption</i> de la dose orale rapide, mais incomplète (≈ 40 %). Absence de phase de distribution claire après l'administration i.v. Courte <i>demi-vie d'élimination</i> (1 h) de la substance mère. <i>Métabolite</i> MC1080 apparent après 5 minutes, demi-vie de 1,8 h. Aucune phase tardive d'élimination n'a été observée, ce qui indique que l'accumulation de MC903 est peu probable après l'administration de doses répétées. Rebond des taux observé chez 1 porc après 4 heures, indiquant probablement une recirculation entéro-hépatique de la substance mère et du métabolite. Diminution du taux de radioactivité après 12 heures, avec une demi-vie de ≈ 2,6 jours, vraisemblablement due à la formation de ³ H ₂ O. Élimination du MC903 et du métabolite MC1080 plasmatiques en moins de 24 h, dont 4 % seulement par les reins, ce qui indique que l' <i>élimination</i> est principalement métabolique. <i>Excrétion</i> : Récupération cumulative totale de 16 % dans les urines et de 44 % dans les fèces. Radioactivité <i>tissulaire</i> (foie et reins principalement) après 10 jours due surtout au ³ H ₂ O [voies métaboliques hypothétiques décrites dans l'étude 5 ci-dessous].
(5) Rats et porcs miniatures traités comme ci-dessus (cf. 1 et 4). Étude plus poussée du métabolisme.	Obtention d'échantillons synthétiques de MC1080, MC1046, MC1024 et MC1235. Prélèvement d'échantillons de plasma chez les rats et les porcs miniatures après administration telle que décrite ci-dessus en (1) et (4). Analyse des prélèvements par CLHP.	Disparition rapide du MC903 plasmatique chez les deux espèces, avec une demi-vie de ≈ 12 min (rat) et de 60 min (porc). Des <i>métabolites</i> du MC903, le MC1080 surtout, ont été observés dans le premier échantillon, prélevé 5 minutes après l'administration i.v. Chez les deux espèces, le MC903, le MC1080 et le MC1046 représentaient la majorité de la radioactivité des prélèvements au cours de la première heure après l'administration. La distribution entre la substance mère et les métabolites était semblable à celle observée dans les études <i>in vitro</i> ; chez le rat, le MC1046 était plus prévalent après l'administration orale que l'administration i.v., possiblement en raison de l'effet de premier passage. Des métabolites mineurs plus polaires que le MC1046 ont été observés chez les deux espèces. Le taux de radioactivité dans l'éluat a augmenté rapidement avec le temps; ainsi, chez les deux espèces, > 80 % de la radioactivité était observée dans cette fraction 6 heures après l'administration par l'une et l'autre voies. Cette augmentation était probablement due à la formation de ³ H ₂ O. Le métabolisme du MC903 en MC1080 et en MC1046 implique une oxydation à la position 24, similaire à l'oxydation de la

		1,25-dihydroxyvitamine D ₃ , forme active de la vitamine D ₃ . Il est probable que, tout comme la 1,25-dihydroxyvitamine D ₃ , le MC903 soit métabolisé en acide calcitronique.
--	--	--

PHARMACOCINÉTIQUE *IN VITRO* DU CALCIPOTRIOL

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS PRINCIPAUX ET INTERPRÉTATION
(1) Identification du métabolite du MC903 dans des homogénats de foie de rat.	Prélèvement du surnageant après homogénéisation et centrifugation de foies de rat vieux de 6 semaines, et incubation à 37 °C avec du MC903. Élucidation de la structure du métabolite par ¹ H-RMN et spectrométrie de masse.	L'élucidation de la structure par ¹ H-RMN et spectrométrie de masse a montré que le <i>métabolite</i> est identique au MC1080 détecté dans les études <i>in vivo</i> .
(2) Identification des métabolites dans des homogénats de foie de rat, de porc miniature, de lapin et d'être humain.	Surnageants préparés à partir d'échantillons de foie de rat, de porc miniature, de lapin et d'être humain. Incubation avec du MC903 marqué ou non.	<i>Métabolite</i> identifié chez le rat comme étant le MC1080. Également formé en quantités importantes dans le surnageant de foie provenant du porc, de l'être humain et du lapin. Pic additionnel chez l'être humain et le lapin, en raison du métabolite MC1046, de formation moins importante chez le porc et le rat. Le MC1080 et le MC1046 représentaient, avec le MC903 (substance mère), 71 % à 73 % de la radioactivité chez le rat, le porc et l'être humain; 7 % à 15 % due à des métabolites plus polaires. Malgré les différences quantitatives observées d'une espèce à l'autre, le profil métabolique était semblable chez toutes.

Pharmacologie clinique

Le pouvoir atrophogène de la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone et la tolérance du derme face à cette préparation ont été comparés avec ceux d'une pommade de 0,5 mg/g de bétaméthasone (sous forme de dipropionate) et d'une pommade de placebo lors d'une étude (MCB 9903 DE) à répartition aléatoire et double insu avec comparaison des avant-bras gauche et droit. L'échographie a montré un amincissement de la peau plus prononcé avec la pommade combinée calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone qu'avec la pommade de placebo après 4 semaines d'application biquotidienne. Cependant, l'amincissement produit par la pommade combinée (12,3 %) était similaire à celui produit par le dipropionate de bétaméthasone seul (13,2 %). Aucun signe clinique d'atrophie, de télangiectasies ou d'irritation (érythème) n'a été observé. Sur le plan histologique, aucune différence n'a été observée entre la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone et le dipropionate de bétaméthasone eu égard l'épaisseur de l'épiderme ou du derme.

Le rapport entre l'absorption et l'excrétion du dipropionate de ³H-bétaméthasone et du ³H-calcipotriol a été évalué après application unique de pommade combinée dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol radiomarké à des volontaires en bonne santé (étude MCB 9901 NL). Les sujets ont également été traités pendant 4 semaines par la pommade combinée, puis l'absorption et l'excrétion ont encore été évaluées après une seule application de pommade combinée radiomarké. L'absorption du calcipotriol observée après une application unique de la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone est similaire à celle observée après l'application de l'autre préparation commerciale de calcipotriol (c.-à-d. DOVONEX^{MD}, 50 µg/g de calcipotriol). Par conséquent, le profil d'innocuité de DOVONEX^{MD} peut s'appliquer à la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone. Le dipropionate de bétaméthasone contenu dans la pommade combinée n'a pas d'incidence sur le taux d'absorption du calcipotriol et, réciproquement, le calcipotriol ne modifie pas l'absorption du dipropionate de bétaméthasone. L'absorption du calcipotriol après 4 semaines de traitement par la pommade de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone est semblable à celle obtenue après une seule application.

Une étude de bioéquivalence (MBC 9902 FR) entre le dipropionate de bétaméthasone contenu dans la pommade combinée dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol et celui de la pommade Diprosone^{MD} (Schering-Plough ltée) a été menée chez des volontaires en bonne santé selon les lignes directrices de la FDA pour l'évaluation des vasoconstricteurs. Le dipropionate de bétaméthasone est bioéquivalent dans les deux préparations, car l'IC₉₀ % du rapport de la réponse (blanchiment cutané) obtenue avec le produit testé à celle obtenue avec le produit de référence est de [0,81 – 1,04], ce qui est compris dans l'intervalle [0,80 – 1,25] défini dans les critères de la FDA.

TOXICOLOGIE

Cette section présente un résumé succinct des études de toxicologie, tandis que les tableaux de la section suivante détaillent les résultats chez diverses espèces animales.

Toxicité générale du calcipotriol

En dépit du fait que le calcipotriol soit destiné à l'usage topique dans le traitement du psoriasis, la plupart des études de toxicologie ont été effectuées par voie orale, afin que l'exposition au

composé soit maximale. Ces études ont montré que la toxicité associée à l'administration de doses pharmacologiquement excessives est due à l'activité calciotrope du composé. Les doses maximales ont été de 54 mcg/kg/jour chez le rat, de 18 mcg/kg/jour chez le porc miniature et de 3,6 mcg/kg/jour chez le chien. Les principaux signes de toxicité observés lors des études sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique étaient une perte de poids corporel, une augmentation du calcium, de la créatinine et de l'urée plasmatiques ou sériques, une toxicité rénale et une calcification des tissus mous. Ces altérations résultent de l'absorption intestinale excessive de calcium et de phosphore et sont caractéristiques du surdosage de vitamine D. Le principal organe cible était le rein et, après une hypercalcémie prolongée, des lésions et des calcifications tubulaires étaient apparentes chez toutes les espèces examinées. Ce type de modifications n'est toutefois pas considéré comme un indice de risque chez l'être humain, car le taux d'absorption percutanée du calcipotriol est inférieur à 1 % chez l'homme, et nul signe d'effet calciotrope n'est observé à la dose prescrite en thérapeutique humaine.

Toxicité dermique du calcipotriol

La toxicité dermique du calcipotriol s'est limitée à une irritation cutanée légère ou modérée. Les études effectuées avec la pommade de calcipotriol ont montré que la fréquence et la gravité de l'irritation cutanée étaient légèrement plus faibles dans le groupe traité par la pommade de calcipotriol que dans le groupe témoin placebo. La formulation de l'excipient de la pommade est analogue à celle employée dans de nombreuses préparations de stéroïdes employées pour le traitement du psoriasis. L'amincissement cutané, observé avec l'application de stéroïdes, n'a pas été observé avec la pommade de calcipotriol.

Tolérance du derme envers l'association dipropionate de bétaméthasone plus calcipotriol (0,5 mg/g de bétaméthasone [sous forme de dipropionate] plus 50 mcg/g de calcipotriol [sous forme de monohydrate]) : Deux études sur la tolérance dermique ont été menées chez le lapin. Aucune irritation cutanée n'a été observée dans la première, tandis que dans la deuxième, seule une légère irritation attribuée principalement au calcipotriol a été notée. Une réduction graduelle de l'épaisseur de la peau a été observée sur une période de 6 semaines, laquelle a été attribuée au dipropionate de bétaméthasone. Il faut cependant remarquer que la couche cornée est beaucoup plus mince chez le lapin que chez l'être humain et que cet animal est très sensible aux irritants cutanés.

Pouvoir mutagène du calcipotriol et effets sur la reproduction

Les études sur la reproduction ont montré que le calcipotriol n'a pas d'effet sur la fécondité des rats et des rates, ni sur les descendants de la génération F₁. D'autre part, aucun signe d'effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin lors d'études sur les effets toxiques et tératogènes du calcipotriol sur le fœtus. Les études sur le développement périnatal et postnatal ont indiqué que le calcipotriol n'a pas d'effet toxique chez les animaux des générations F₁ ou F₂. Enfin, le calcipotriol n'a présenté aucun signe de pouvoir mutagène ou clastogène.

Pouvoir carcinogène du calcipotriol

Aucun signe d'augmentation du risque de cancer n'a été observé chez la souris lors d'une étude sur le pouvoir carcinogène cutané du calcipotriol. Une solution de calcipotriol a été appliquée localement sur la peau des animaux pendant 24 mois, en doses de 3, 10 et 30 mcg/kg/jour (ce qui

équivalent à 9, 30 et 90 mcg/m²/jour). La dose élevée a été considérée comme étant la dose maximale tolérée pour le traitement dermique. Une diminution de la survie a été observée aux doses de 10 et 30 mcg/kg/jour, en particulier chez les mâles. Cette réduction de la survie a été associée à une augmentation de la fréquence des cas d'uropathie obstructive, probablement causée par des modifications de la composition de l'urine entraînées par le médicament. Cet effet est une manifestation prévisible du traitement lorsque les doses de calcipotriol ou d'autres analogues de la vitamine D sont élevées. Aucun effet dermique ni effet carcinogène dermique ou systémique n'ont été observés.

Pouvoir photo(co)carcinogène :

Calcipotriol : Lors d'une étude au cours de laquelle des souris albinos glabres ont été exposées à plusieurs reprises et à des rayons ultraviolets (RUV) et à du calcipotriol appliqué localement pendant 40 semaines aux mêmes doses que celles utilisées dans l'étude susmentionnée sur le pouvoir cancérigène cutané, on a observé une réduction du temps nécessaire à l'induction de tumeurs cutanées (statistiquement significative chez les mâles uniquement) par les RUV, ce qui laisse supposer que le calcipotriol peut potentialiser l'effet des RUV dans l'induction de tumeurs cutanées. On ignore la pertinence clinique de ces observations.

Dipropionate de bétaméthasone : Aucune étude sur le pouvoir carcinogène ou photocarcinogène du dipropionate de bétaméthasone n'a été effectuée.

TOXICITÉ AIGUË DU CALCIPOTRIOL

COMPOSÉ ÉTUDIÉ	ANIMAL	VOIE D'ADMINISTRATION/POSOLOGIE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Calcipotriol (MC903)	Souris Rat	Orale 0-20 mg/kg I.P. 0-20 mg/kg Orale 0-40 mg/kg I.P. 0-60 mg/kg	DL ₅₀ po et ip chez la souris et DL ₅₀ po chez le rat : ≈ 20 mg/kg. DL ₅₀ ip chez le rat : ≈ 40 mg/kg. Symptômes cliniques dus à l'hypercalcémie; calcification subséquente des tissus mous principalement. Cause du décès : insuffisance rénale. Organes touchés : reins, cœur, thymus et foie chez le rat (≥ 20 mg/kg) et reins chez la souris (≥ 5mg/kg).
MC1046 & MC1080 (principaux métabolites du MC903)	Rat	Orale 0-80 mg/kg I.P. 0-80 mg/kg pour les deux composés	DL ₅₀ po et ip pour le MC1046 : ≈ 45 mg/kg. DL ₅₀ po pour le MC1080 : ≈ 35 mg/kg et ≈ 2 fois plus par voie i.p. Symptômes cliniques dus à l'hypercalcémie; calcification subséquente des tissus mous principalement. Cause du décès : insuffisance rénale. Organes touchés : reins, cœur, tractus GI, poumons et testicules (≥ 20 mg/kg).

TOLÉRANCE LOCALE AU CALCIPOTRIOL

EFFET ÉTUDIÉ	ANIMAL	DOSE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Test d'irritation cutanée	Lapin (n = 6)	5 mcg/jour pendant 3 semaines	Seules des réactions cutanées mineures ont été observées.
Test d'irritation cutanée	Lapin (n = 6 /groupe)	25 mcg/jour de pommade c. placebo pendant 6 semaines	Le traitement a causé des réactions cutanées cliniquement bien définies à modérées, tout comme la pommade placebo. Les réactions ont été considérées comme étant liées au propylèneglycol contenu dans l'excipient de la pommade. Aucune altération histopathologique indésirable n'a été observée.
Test d'irritation cutanée	Lapin (n = 6)	100 mg de crème à 50 mcg/g c. placebo pendant 6 semaines	Apparition d'une légère irritation seulement. L'irritation s'est produite plus rapidement dans le groupe sous calcipotriol que dans le groupe sous placebo. L'ampleur des réactions était similaire dans les deux groupes.
Test d'irritation cutanée	Lapin (n = 6)	100 µL de lotion pour le cuir chevelu à 50 mcg/mL c. placebo	Apparition d'une très légère irritation seulement. Un épaissement de l'épiderme a été observé dans les zones traitées par le calcipotriol.

EFFET ÉTUDIÉ	ANIMAL	DOSE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
		pendant 6 semaines	
Irritation oculaire aiguë	Lapin (n = 3)	Dose unique de 5 mcg de pommade	Seul un œdème transitoire complètement réversible de la conjonctive a été observé.
Test de maximalisation du pouvoir allergène	Cobaye (n = 10, placebo; n = 20, MC903)	0,5 – 5 mcg/mL	Le MC903 a été classé comme étant un allergène potentiel faible.

TOXICITÉ À LONG TERME DU CALCIPOTRIOL

COMPOSÉ ÉTUDIÉ	ANIMAL	VOIE D'ADMINISTRATION/POSOLOGIE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Orale 0 (témoin), 6,18 et 54 mcg/kg/jour pendant 4 semaines.	Mise à part la fréquence plus élevée de calcifications focales de la jonction cortico-médullaire rénale chez les animaux ayant reçu la dose élevée, aucun autre effet indésirable n'a été observé. Cette calcification focale peut être attribuée à l'effet pharmacologique du MC903. Aucun décès n'a été constaté.
Calcipotriol (MC903)	Chien (4/dose)	Orale 0 (témoin), 0,1, 0,3 et 0,9 mcg/kg/jour pendant les 4 premières semaines, ≤ 1,8-3,6 mcg/kg/jour pendant les 2 dernières semaines. Durée totale : 6 semaines.	Aucune altération n'a été observée jusqu'à concurrence de 0,9 mcg/kg/jour pendant 4 semaines, mais l'augmentation de la dose à 1,8 mcg/kg/jour à la semaine 5 et à 3,6 mcg/kg/jour à la semaine 6 a causé des variations morphologiques rénales ainsi qu'une augmentation du fonctionnement des reins et des taux de calcium plasmatique, tous effets qui ont été attribués à l'activité pharmacologique du MC903. Aucun décès n'a été constaté.
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Cutanée 0 (témoin) 6, 18 et 54 mcg/kg/jour pendant 13 semaines.	Treize semaines de traitement topique ont donné lieu à de légères réactions cutanées ainsi qu'à quelques variations mineures des paramètres de chimie clinique. La calcification focale minimale observée dans les reins des animaux de tous les groupes de traitement est une altération mineure attribuable à l'effet calciotrope du MC903. Les mêmes altérations surviennent spontanément chez le rat de laboratoire. La fréquence des altérations notées chez les animaux du groupe à faible dose cadrait avec la fréquence d'apparition spontanée.
Calcipotriol (MC903)	Rat (40/dose)	Orale 0 (témoin), 4, 12 et 36 mcg/kg/jour pendant 26 semaines.	Le rein a été identifié comme étant l'organe cible. Les principales modifications de la chimie clinique ont été une augmentation dose-dépendante du calcium sérique, témoin de l'effet calciotrope du MC903. Cet effet a été confirmé à l'autopsie, qui a révélé une augmentation du poids des reins, une coloration de l'organe plus pâle qu'à la normale, une augmentation de la minéralisation osseuse et une calcification

			des reins et des tissus mous, focale dans le cas du rein. Une femelle du groupe à faible dose est décédée le jour 77; sa mort n'a pas été considérée comme liée au traitement.
Calcipotriol (MC903)	Porc miniature (6/dose)	Orale 0 (témoin), 1, 3 et 6 mcg/kg/jour pendant les 20 premières semaines, puis jusqu'à 9-18 mcg/kg/jour pendant les 6 dernières semaines. Durée totale : 26 semaines.	Aucune altération n'a été observée chez les animaux des groupes à doses faible et intermédiaire. Le passage à la forte dose a rapidement affecté les animaux, entraînant détresse, léthargie et perte de poids corporel. Ces altérations ont été accompagnées d'une légère diminution, toujours dans les limites de la normale, de l'Hb, de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite. Le calcium et l'urée sériques ont accusé une augmentation, tandis que les phosphates inorganiques sériques ont chuté. L'autopsie des animaux ayant reçu la dose élevée a révélé une hypertrophie rénale ainsi que, sur la surface d'incision, la formation de stries prononcées dans la médulla. Des calculs urinaires ont été observés chez 1 animal. Une nécrose tubulaire et une calcification des reins et des parotides ont été observées lors de l'examen histopathologique des animaux ayant reçu la dose élevée. Aucun décès n'a été constaté.

POUVOIR MUTAGÈNE DU CALCIPOTRIOL

SYSTÈME	TEST	DOSE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Test de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	0,01-1 mg/boîte de Pétri	Au niveau de dose testé, le MC903 n'a pas présenté de pouvoir mutagène dans ce test bactérien <i>in vitro</i> .
Mutations au locus TK de cellules lymphomateuses de souris	Cellules lymphomateuses de souris L5178Y (TK+/-)	1-40 mcg/mL	Aucun signe de pouvoir mutagène du MC903 n'a été observé dans ce test <i>in vitro</i> .
Analyse des chromosomes en métaphase	Lymphocytes humains	2-1000 mcg/mL	Aucun signe d'activité clastogène du MC903 n'a été observé dans ce système de test cytogénétique <i>in vitro</i> .
Test des micronoyaux	Moelle osseuse de souris	1 mg/kg p.o.	Dans les conditions de ce test <i>in vivo</i> , le MC903 n'a pas présenté de pouvoir mutagène.

POUVOIR TÉRATOGENÈNE DU CALCIPOTRIOL ET EFFETS SUR LA REPRODUCTION

ÉTUDE	ANIMAL	DOSE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Fécondité et performance générale de reproduction	Rat (20M, 40F)	6-54 mcg/kg/jour p.o.	Le traitement par le MC903 n'a donné lieu à aucune anomalie majeure chez les rejets et n'a pas affecté le comportement, ni la performance de reproduction, le développement morphologique ou la fonction auditive ou visuelle.
Développement fœtal	Rat (32/dose)	6-54 mcg/kg/jour p.o.	Quelques anomalies mineures ont été observées chez les rates gravides ayant reçu du MC903 par voie orale du jour 6 au jour 15 de la gestation, déviations attribuables à l'effet pharmacologique du MC903 sur le métabolisme du calcium. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Tératologie	Lapin (18/dose)	4-36 mcg/kg/jour p.o.	Une toxicité maternelle a été observée à la dose de 36 mcg/kg/jour administrée du jour 6 au jour 18 de la gestation, caractérisée par les effets suivants : décès, perte de poids corporel, diminution de la consommation alimentaire, augmentation des pertes

ÉTUDE	ANIMAL	DOSE DE MC903	OBSERVATIONS IMPORTANTES
			après implantation, diminution du poids moyen des fœtus et augmentation de la fréquence des altérations mineures de l'ossification. De légers signes de toxicité maternelle (perte de poids corporel, diminution de la consommation alimentaire, décès de la mère ou avortement chez 2 animaux sur 18) ainsi qu'une réduction du poids moyen des fœtus ont été observés à la dose de 12 mcg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les mères et les fœtus à la dose de 4 mcg/kg/jour.
Développement périnatal et postnatal	Rat (32/dose)	6-54 mcg/kg/jour p.o.	L'administration de MC903 à des rates gravides du jour 15 de la gestation au jour 20 du post-partum n'a eu aucun effet indésirable significatif sur le développement fœtal tardif, le travail et l'accouchement, l'allaitement, la viabilité des nouveau-nés et la croissance des petits. Elle n'a en outre donné lieu à aucune anomalie majeure.

TOLÉRANCE LOCALE À LA POMMADE COMBINÉE CALCIPOTRIOL PLUS DIPROPIONATE DE BÉTAMÉTHASONE (50 mcg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bétaméthasone [sous forme de dipropionate])

ÉTUDE	ANIMAL	CALCIPOTRIOL ET DIPROPIONATE DE BÉTAMÉTHASONE	OBSERVATIONS IMPORTANTES
Tolérance cutanée	Lapin (n = 6)	Application quotidienne de 100 mg de pommade de calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone et de 100 mg de l'excipient de la pommade pendant 6 semaines sur des surfaces cutanées différentes.	Aucune irritation cutanée n'a été observée. Les modifications histopathologiques constatées consistaient en une métaplasie squameuse du tissu pilocébacé et une activité comédogène attribuables à l'excipient de la pommade.
Tolérance cutanée	Lapin (n = 6)	Application quotidienne de 100 mg de pommade de calcipotriol plus dipropionate de bétaméthasone, de calcipotriol (50 mcg/g), de bétaméthasone (0,5 mg/g) et d'excipient de la pommade pendant 6 semaines sur des surfaces cutanées différentes.	Une légère irritation cutanée attribuée principalement au calcipotriol a été observée. Les modifications histopathologiques constatées consistaient en une métaplasie squameuse du tissu pilocébacé et une activité comédogène principalement attribuables à l'excipient de la pommade.

RÉFÉRENCES

1. Arndt. KA. Psoriasis. In: Arndt KA, editor. Manual of dermatologic therapeutics. 4th ed. New York (NY): Little Brown; 1989. p. 119-27.
2. Bell NH. Vitamin D endocrine system. *J Clin Invest* 1986;76:1-6.
3. Binderup L. MC903, a novel vitamin D analogue with potent effects on cell proliferation and cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Gringoleit HG, Herrath DV, editors. Vitamin D molecular, cellular and clinical endocrinology. Berlin, Germany: Walter de Gruyter; 1988. p 300-9.
4. Binderup L, Bramm E. Effect of a novel vitamin D analogue calcipotriol on cell proliferation and differentiation in-vitro and on calcium metabolism in-vivo. *Biochem Pharmacol* 1988;37:889-95.
5. BMS-181161 (calcipotriol): Dermal carcinogenicity study in mice (Study no. CTOX0101), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
6. BMS-181161 (calcipotriol) solution: 12-month photocarcinogenesis study with ultraviolet radiation in hairless mice (Study no. CTOX0102), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
7. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite analogue. *Tetrahedron* 1987;43:4609-19.
8. Clapp MJL. The effect of diet on some parameters measured in toxicological studies in the rat. *Lab Anim* 1980;14:253-61.
9. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135:390-3.
10. Engstrom GW, Littledike ET. Vitamin D metabolism in the pig. In: Tumbleson ME, editor. Swine in biomedical research. New York (NY): Plenum Press;1986.
11. Haddad JG Jr, Min C, Mendelsohn M, Slatopolsky E, Hahn TJ. Competitive protein- binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol* 1971;33:992-5.
12. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. *JAMA* 1982;247(6):841-4.
13. Hayashi S, Sakaguchi T, Ozawa H. Pharmacokinetic investigation of 17 α - desoxymethasone (A41304) in rats. *Chem Pharm Bulletin* 1974;22:2771-7.

14. Holliday MA, Egan TJ. Renal function in man, dog and rat. *Nature* 1962;193:748-50.
15. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 . *Endocrinol* 1983;113:1950-7.
16. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR. Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D_2/D_3 and $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_2/D_3 . *J Clin Invest* 1976;58:61-70.
17. Jones G, Vriezen D, Lohnes D, Palda V, Edwards NS. Side chain hydroxylation of vitamin D_3 and its physiological implications. *Steroids* 1987;49:29-53.
18. Kato T, Rokugo M, Terui T, Tagami H. Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D_3 analogue, $1\alpha,24$ -dihydroxy-cholecalciferol. *Br J Dermatol* 1986;115:431-3.
19. Kawaura A, Tanida N, Sawada K, Oda M, Shimoyama T. Supplemental administration of 1α -hydroxyvitamin D_3 inhibits promotion by intrarectal instillation of lithocholic acid in N-methyl-N-nitrosourea-induced colonic tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 1989;10:647-9.
20. Koeffler HP, Hirji K, Itri L. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 - in-vivo and in-vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treatment Reports* 1985;65:1399-1407.
21. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989; 125:1647-52.
22. Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D_3 analogue (MC903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988;119:223-30.
23. Kragballe K, Wildfan IL. Calcipotriol, a non-calcitropic vitamin D_3 analogue stimulates differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:164-7.
24. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998;139:649-54.
25. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52- week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two- compound product (Dovobet^{MD}/Daivobet^{MD}/Taclonex^{MD}) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1155-1160.
26. Kumar R. Metabolism of $1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 . *Physiol Rev* 1984;64:478-504.
27. Lynfield YL, Schechter S. Choosing and using a vehicle. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:56-9.

28. Makita T, Uotani Y, Izawa Y, Kawashima H, Hashimoto Y. Toxicologic studies of the hormonal form of vitamin D₃: acute and subacute toxicity of 1 α -hydroxycholecalciferol. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1976;36:323-9.
29. Morrissey R. Urinary system. In: Bennington JL, Beckwith JB, editors. *Monograph on pathology of laboratory animals*. Berlin, Germany: Springer Verlag;1986. p. 361-4.
30. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al. An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986;115:421-9.
31. Nguyen HT, Woodard JC. Intranephronic calculosis in rats. *Am J Pathol* 1980;100:39-56.
32. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-308.
33. Ristow HJ. A major factor contributing to epidermal proliferation in inflammatory skin diseases appears to be interleukin 1 or a related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:1940-4.
34. Shelley WB, Shelley ED. Psoriasis. In: Shelley WB, Shelley ED, editors. *Advanced dermatologic therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 94-5.
35. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:709-14.
36. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis -oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be safe and effective therapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:516-28.
37. Sorensen H, Binderup L, Calverley MJ, Hoffmeyer L, Andersen NR. In-vitro metabolism of calcipotriol (MC903), a vitamin D analogue. *Biochem Pharmacol* 1990;39:391-3.
38. Stagbert B, Roed-Petersen J, Menne T. Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue. *Acta Derm Venereol* 1989;69:147-50.
39. Trees S, Marks R. An explanation for the placebo effect of bland ointment bases. *Br J Dermatol* 1975;92:195-8.
40. Wester RC, Bucks DA, Maibach HI. In-vivo percutaneous absorption of hydrocortisone in psoriatic patients and normal volunteers. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:645-7.
41. Wood AW, Chang RL, Huang MT, Uskokovic M, Conney AH. 1 α ,25-Dihydroxy- vitamin

D₃ inhibits phorbol ester-dependent chemical carcinogenesis in mouse skin. *Biochem Biophys Res Com* 1983; 116:605-11.

42. Essai clinique et données sur les effets indésirables (y compris chez les enfants) en dossier chez LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.

43. Monographie de DOVOBET^{MD}, LEO Pharma Inc., n° de contrôle : 190820, date de révision : 4 avril 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL
Pommade de bétaméthasone/calcipotriol**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut être utilisé par voie topique (sur la peau) pendant 4 semaines tout au plus pour traiter les plaques de psoriasis sur votre corps.

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL ne doit pas être appliqué sur le visage.

Les effets de ce médicament :

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL contient deux médicaments dans un seul produit : du dipropionate de bétaméthasone (un corticostéroïde) et du calcipotriol (une substance qui ressemble à la vitamine D), qui agissent ensemble pour maîtriser le psoriasis.

Les lésions psoriasiques sont des zones de peau enflammée résultant d'une production trop rapide de cellules cutanées. Celle-ci entraîne la formation de plaques rouges, squameuses et épaisses sur la peau. Le traitement vise à réduire les rougeurs et la formation de squames, ainsi que les symptômes comme les démangeaisons.

Le calcipotriol aide à ralentir la vitesse de développement des cellules de la peau jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale.

Le dipropionate de bétaméthasone permet de réduire l'inflammation (rougeur, enflure et démangeaison).

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

N'utilisez pas la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL :

- si vous êtes allergique à l'une des substances que renferme la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, à l'un des constituants du tube ou à d'autres corticostéroïdes;
- si vous présentez un taux de calcium élevé qui vous cause des problèmes;
- si vous avez une infection cutanée causée par un virus (p. ex. herpès labial [feu sauvage], varicelle), un champignon (p. ex. pied d'athlète, teigne), une bactérie, des parasites (p. ex. gale), la tuberculose ou la syphilis;

- sur une peau présentant une dermatite périorale (anneau rouge autour de la bouche), de l'ichtyose (peau sèche qui pèle), de l'acné (boutons), de la rosacée (peau du visage rouge) ou des éruptions cutanées causées par une vaccination;
- sur une peau présentant des ulcères ou une plaie ouverte, sur une peau mince, sur une zone de peau recouvrant des veines qui s'endommagent facilement ou sur des vergetures;
- pour traiter d'autres types de psoriasis;
- dans les yeux.

Les ingrédients médicinaux sont :

Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Butylhydroxytoluène, éther de polyoxypropylène-15-stéaryle, paraffine liquide, paraffine molle blanche.

Les constituants du contenant sont :

L'aluminium (tube) et le polyéthylène de haute densité (bouchon).

La forme pharmaceutique est :

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL est offert sous forme de pommade topique contenant 0,5 mg/g de bétaméthasone (sous forme de dipropionate) et 50 mcg/g de calcipotriol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

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

La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les enfants peuvent être plus vulnérables aux effets indésirables causés par le stéroïde contenu dans TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL.

Le calcipotriol contenu dans la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut augmenter le risque d'apparition d'un cancer de la peau causé par les rayons ultraviolets (RUV).

Lorsque vous utilisez la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, évitez l'exposition excessive à la lumière solaire (RUV) naturelle ou artificielle, comme la photothérapie, les lits de bronzage et les lampes solaires.

N'appliquez pas la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sur le visage, dans des plis de peau (p. ex. sur les aines ou les aisselles, sous les seins ou dans les plis des fesses), sur les organes génitaux ou sur des plaies ouvertes sur la peau. N'appliquez pas la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL dans les yeux ni

près des yeux. La pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut causer une irritation des yeux et de la peau du visage.

Après l'application de la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sur le corps, ne couvrez pas, ne pansez pas ou n'enveloppez pas la zone de peau traitée.

Informez tout médecin que vous consultez que vous utilisez ou avez déjà utilisé des corticostéroïdes.

Au besoin, votre médecin peut recommander une analyse sanguine afin de mesurer votre taux de calcium ou de vérifier le fonctionnement de vos glandes surrénales.

Si vous présentez un risque d'élévation de votre taux de calcium dans le sang, vous devriez être surveillé à l'aide d'analyses sanguines. Si votre taux de calcium sanguin augmente, il faut interrompre le traitement par TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL jusqu'à ce que votre taux de calcium redevienne normal.

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous devenez enceinte pendant votre traitement.

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL devrait être utilisé avec prudence chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

L'utilisation de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL en périphérie d'un ulcère de la jambe peut mener à une réaction allergique ou à une infection proche de l'ulcère.

Il est recommandé d'interrompre votre traitement périodiquement et de traiter une seule région du corps à la fois. Le stéroïde contenu dans TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut causer des vergetures ou un rétrécissement de la peau et des tissus sous la peau. Si cela survient, le traitement devrait être arrêté. Le psoriasis peut réapparaître si l'utilisation prolongée d'un stéroïde est interrompue soudainement.

AVANT d'utiliser TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, consultez votre médecin si :

- vous souffrez de psoriasis grave où la peau est anormalement rouge, squameuse, irritée ou du pus s'est formé
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale ou hépatique

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL incluent :

- Ritonavir, itraconazole
- Autres stéroïdes

Aucune étude clinique n'a été menée sur les interactions entre TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et d'autres médicaments pour le psoriasis.

Avant d'utiliser la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, particulièrement les médicaments qui contiennent un corticostéroïde et/ou du calcipotriol.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL doit être appliqué délicatement sur les zones de peau lésée une fois par jour pendant 4 semaines tout au plus. La quantité maximale de pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL et/ou de tout autre produit contenant du calcipotriol que vous devez utiliser est de 15 g par jour ou de 100 g par semaine. La zone traitée ne doit pas excéder 30 % de la surface totale du corps.

Application de la pommade :

- Retirez le bouchon. Assurez-vous que l'opercule en aluminium est intact avant d'utiliser le produit pour la première fois. Percez l'opercule avec la pointe de l'autre extrémité du bouchon.
- Massez délicatement la pommade sur les zones de peau qui présentent des plaques de psoriasis. Lavez-vous les mains après avoir appliqué TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL afin d'éviter d'en mettre sur votre visage. Il n'est pas nécessaire de recouvrir la zone traitée d'un pansement ou d'un bandage.
- Si vous appliquez accidentellement TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sur une zone de peau saine, lavez immédiatement celle-ci.
- Il n'est pas recommandé d'appliquer TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sur le visage. Si vous en appliquez accidentellement sur votre visage, lavez immédiatement celui-ci.
- N'appliquez pas TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL sur de grandes surfaces de peau lésée, dans les plis de la peau ou sous un pansement ou un bandage imperméable à l'air. Cela pourrait augmenter votre risque d'effets secondaires.
- Si vous utilisez la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL en même temps que la crème, l'onguent ou la lotion pour le cuir chevelu DOVONEX^{MD}, la quantité totale des produits utilisés ne devrait pas dépasser 15 g par jour ou 100 g par semaine.

Par exemple, si vous utilisez 60 g de pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL au cours d'une semaine, vous ne devriez pas utiliser plus de 40 mL de lotion pour le cuir chevelu DOVONEX pendant cette même semaine.

Surdosage :

De bétaméthasone :

L'utilisation à long terme de stéroïdes topiques peut causer des symptômes d'hypercorticisme, incluant le syndrome de Cushing. Le rétablissement est rapide et complet une fois que le stéroïde est arrêté.

De calcipotriol :

Le calcipotriol contenu dans TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut augmenter les taux sanguins de calcium si la dose hebdomadaire maximale de 100 g de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL est utilisée. L'effet est réversible lorsque le traitement est interrompu.

En cas d'un surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une application de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, appliquez celui-ci aussitôt que vous vous en rendez compte, puis reprenez votre horaire habituel pour l'application suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les démangeaisons sont l'effet secondaire le plus souvent associé à TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, et elles sont généralement légères.

Les autres effets secondaires possibles de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peuvent comprendre :

- Irritation locale
- Sensation de brûlure et de picotement
- Sécheresse
- Démangeaisons
- Divers types d'éruptions cutanées et de dermatites
- Réactions de photosensibilité et d'hypersensibilité
- Follicules pileux rouges et enflés
- Éclaircissement de la couleur de la peau
- Éruption cutanée sur le visage et enflure du visage

TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL peut fausser les résultats des analyses sanguines. Par conséquent, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent Aggravation du psoriasis : plaques rouges épaisses et squameuses sur la peau			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare Syndrome de Cushing : gain de poids, faciès lunaire (visage arrondi) et obésité			✓
Psoriasis pustuleux : maux de tête, fièvre, frissons, arthralgie (articulations douloureuses), malaise général inexpliqué (ne pas se sentir bien), anorexie (trouble restreignant l'apport alimentaire), nausées			✓
Atteinte surrénalienne : faiblesse, augmentation des mictions et de la soif, fatigue, perte de poids		✓	
Infection cutanée/irritation cutanée significative		✓	
Amincissement/adoucissement de la peau : veines plus visibles, vergetures	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare	Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, enflure, difficulté à respirer, étourdissements			✓
	Taux de calcium sanguin élevé : fatigue, dépression, confusion mentale, anorexie (trouble restreignant l'apport alimentaire), nausées, vomissements, constipation, augmentation des mictions et, chez certains patients, arythmie			✓
Inconnue	Syndrome de sevrage stéroïdien : perte de poids, fatigue, nausées, diarrhée et douleur abdominale		✓	
	Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : miction fréquente, soif et faim		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Glucosurie (sucre dans l'urine) : miction excessive, urine à odeur sucrée		✓	
	Hypertension (pression sanguine élevée) : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements		✓	
Inconnue	Ostéoporose : fragilisation des os pouvant augmenter le risque de fracture osseuse		✓	
	Glaucome ou cataractes : vue brouillée, augmentation de la pression oculaire, douleur aux yeux			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament entre 15 °C et 25 °C. Utilisez-le dans les 12 mois suivant la première ouverture du tube.

- Ne réfrigérez pas la pommade, afin d'en faciliter l'application.
- Rangez TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL en lieu sûr, hors de la portée des enfants.
- Conservez TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL hors de la portée des animaux domestiques. L'ingestion de ce médicament (calcipotriol) peut être mortelle chez le chien. Si votre chien a ingéré de la pommade TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL, consultez immédiatement un vétérinaire.
- N'utilisez pas TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL après la date de péremption indiquée sur le tube.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-BETAMETHASONE/CALCIPOTRIOL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3; en télécopiant au 1-416-335-4472; ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 5 octobre 2016