

# MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr DOVOBET\*

Onguent

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

Antipsoriasique topique

Analogue de la vitamine D / Corticostéroïde

LEO Pharma Inc.  
Thornhill, Ontario  
L3T 7W8

\*Usager inscrit LEO Pharma Inc.

**Date de préparation :**

26 juin 2001

**Date de révision:**

29 juillet 2002

**Contrôle n° 077213**

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT****NOM DU PRODUIT**

Pr DOVOBET\*

Onguent

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

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antipsoriasique topique

Analogue de la vitamine D /Corticostéroïde

**MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Dovobet est une association du calcipotriol, un analogue de la vitamine D, et du dipropionate de bêtaméthasone, un corticostéroïde.

Le calcipotriol est un antipsoriasique non stéroïde dérivé de la vitamine D, une substance existant à l'état naturel. Le calcipotriol montre un effet semblable à celui de la vitamine D en cherchant à se fixer au récepteur du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Le calcipotriol est aussi puissant que le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , la forme active de la vitamine D existant à l'état naturel, pour réguler la prolifération et la différenciation cellulaires, mais ses effets sur le métabolisme calcique sont beaucoup moins importants que ceux du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Le calcipotriol provoque la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes (sans effet cytotoxique apparent), s'opposant ainsi aux modifications anormales des kératinocytes propres au psoriasis. Par conséquent, l'objectif thérapeutique visé par l'emploi du calcipotriol est la normalisation de la croissance épidermique.

Les corticostéroïdes topiques tels le dipropionate de bêtaméthasone possèdent des propriétés

anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictives. On ignore généralement le mécanisme de l'action anti-inflammatoire. Cependant, une hypothèse veut que les corticostéroïdes déclenchent l'action des protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, ce qui entraverait la libération d'acide arachidonique et la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation.

Un important essai clinique aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que l'onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate), administré deux fois par jour, est plus efficace et d'une plus grande rapidité d'action que l'une ou l'autre de ces substances employées seules (calcipotriol ou dipropionate de bêtaméthasone) pour le traitement du psoriasis vulgaire. Ces constatations ont été confirmées par un deuxième important essai aléatoire à double insu et multicentrique qui a permis de comparer Dovobet, administré deux fois par jour, au calcipotriol et au dipropionate de bêtaméthasone, chacun sous leur forme actuellement offerte sur le marché. Un troisième important essai aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que Dovobet, administré une fois par jour, est plus efficace qu'un excipient seul et que le calcipotriol, administré deux fois par jour (la bêtaméthasone seule n'a pas été évaluée). Il a également été révélé que, selon la plupart des évaluations de l'efficacité, les effets de Dovobet administré une fois par jour étaient similaires à ceux de Dovobet administré deux fois par jour. Lors de ces trois essais, Dovobet a été efficace pour réduire la notation selon l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) et l'épaisseur des lésions cibles. En outre, à la fin des 4 semaines de traitement, une amélioration substantielle ou une disparition du psoriasis ont été observées chez une importante proportion de patients utilisant Dovobet. L'amélioration clinique s'est produite rapidement et une amélioration importante était évidente après 1 semaine de traitement. Dovobet a été bien toléré et son effet indésirable le plus courant consistait en un léger prurit. Lors d'un autre essai, des patients ont été traités par Dovobet, une fois par jour, pendant 8 semaines. Lors de cet essai, les résultats optimaux ont été observés après 4 à 5 semaines de traitement. L'objectif thérapeutique visé par l'emploi de Dovobet consiste à offrir une substance topique efficace et à action rapide pour le traitement initial du psoriasis ou le traitement des poussées de psoriasis, ou les deux.

Une étude pharmacocinétique d'un onguent contenant du calcipotriol a révélé que l'absorption apparente de la substance dans la grande circulation après 12 heures est d'environ 5,5 % de la dose chez les sujets sains et les patients psoriasiques.

L'absorption des corticostéroïdes topiques appliqués sur une peau saine est minimale. Seules de petites quantités du médicament se rendent au derme, d'où elles sont absorbées dans la grande circulation. Toutefois, l'absorption peut être plus importante lorsque les corticostéroïdes sont appliqués sur certaines parties du corps (comme les aisselles et le scrotum) ou lorsque l'épiderme est endommagé par une affection ou une inflammation. L'absorption des corticostéroïdes peut continuer même après un lavage, en raison de l'accumulation du médicament dans la couche cornée de la peau.

Les propriétés pharmacocinétiques individuelles du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone ne sont pas modifiées par la combinaison de ces deux substances dans l'onguent Dovobet. Dans des conditions normales d'utilisation, l'absorption dans la grande circulation du calcipotriol ou de la bêtaméthasone ou des deux substances provenant de Dovobet ne devrait pas avoir d'effets.

### ***INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE***

L'onguent Dovobet est indiqué pour le traitement local du psoriasis.

### ***CONTRE-INDICATIONS***

Hypersensibilité connue à tout ingrédient contenu dans l'onguent Dovobet. **NON DESTINÉ À L'USAGE OPHTHALMIQUE.**

En raison du corticostéroïde contenu dans l'onguent, Dovobet est contre-indiqué pour le traitement d'infections cutanées virales, fongiques ou bactériennes, d'une tuberculose cutanée, d'infections cutanées syphilitiques, de la varicelle, d'éruptions causées par une vaccination et de maladies virales telles que l'herpès, la varicelle et la vaccine.

### **AVERTISSEMENT**

Si Dovobet est utilisé en quantité excédant la dose hebdomadaire recommandée de 100 g, il est important de contrôler le taux de calcium sérique à intervalles réguliers, en raison du risque d'hypercalcémie secondaire à l'absorption excessive de calcipotriol. Si une hypercalcémie se produit, le traitement doit être discontinué et la calcémie doit être surveillée jusqu'à son retour à la normale.

L'application sur de grandes surfaces de peau endommagée, dans des replis cutanés ou sous des pansements occlusifs doit être évitée, car ces facteurs augmentent l'absorption des corticostéroïdes dans la grande circulation. Tous les effets indésirables associés à l'utilisation générale des corticostéroïdes, dont l'inhibition surrénalienne, peuvent également se produire après l'application locale de produits contenant un corticostéroïde, comme Dovobet, particulièrement chez les enfants.

Dovobet ne doit pas être appliqué sur le visage, car il pourrait causer des démangeaisons et un érythème à cet endroit. Les patients doivent être informés de la nécessité de se laver les mains après chaque application de Dovobet afin d'éviter d'en déposer par inadvertance sur le visage. Si, malgré ces précautions, une dermatite faciale apparaît, le traitement par Dovobet doit être interrompu.

*Utilisation durant la grossesse et l'allaitement :* L'innocuité du calcipotriol ou des corticostéroïdes topiques ou des deux durant la grossesse et l'allaitement 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. La pertinence de cette conclusion n'a pas encore été établie chez les humains. On ignore si le calcipotriol peut être excrété dans le lait maternel ou si l'application locale de corticostéroïdes peut entraîner une absorption suffisante dans la grande circulation pour produire des quantités détectables dans le lait maternel. Durant la grossesse ou l'allaitement, Dovobet doit être utilisé seulement si les bienfaits attendus dépassent nettement les risques possibles pour le fœtus ou le nourrisson.

*Usage pédiatrique* : Aucun essai clinique sur l'utilisation de Dovobet chez les enfants n'a encore été effectué. Les enfants peuvent être plus susceptibles que les adultes d'éprouver des effets indésirables reliés à l'absorption de stéroïdes dans la grande circulation, en raison de la plus grande proportion de la surface de la peau traitée par rapport au poids corporel.

### ***MISE EN GARDE***

L'application sur de grandes surfaces de peau endommagée, sous des pansements occlusifs ou dans des replis cutanés doit être évitée, car ces facteurs augmentent l'absorption des corticostéroïdes dans la grande circulation, ainsi que le risque d'apparition d'effets indésirables comme l'inhibition surrénalienne, qui peut engendrer une insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt du traitement. Chez certains patients, des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie peuvent aussi être provoquées par l'absorption dans la grande circulation de corticostéroïdes topiques. Des pansements occlusifs ne doivent pas être appliqués si la température corporelle est élevée.

Si un traitement à long terme est envisagé, il est recommandé d'interrompre périodiquement le traitement ou de ne traiter qu'une partie du corps à la fois. L'utilisation prolongée de préparations contenant un corticostéroïde peut provoquer des vergetures ou une atrophie cutanée ou sous-cutanée. Les corticostéroïdes topiques doivent être employés avec prudence sur des lésions du visage, de l'aîne et des aisselles, car ces régions sont plus enclines à subir des modifications atrophiques que les autres régions du corps. En cas d'apparition d'atrophie cutanée, le traitement doit être interrompu.

Un traitement par Dovobet qui respecte les quantités recommandées (se référer à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) n'entraîne généralement pas de modifications aux constantes biologiques. Cependant, si la dose totale dépasse la quantité hebdomadaire maximale recommandée de 100 g (c.-à-d. 5 mg de calcipotriol), il est alors conseillé qu'une calcémie normale soit atteinte avant de commencer le traitement et que des contrôles réguliers de la calcémie soient ensuite effectués. Si une hypercalcémie se produit, l'administration de Dovobet

doit être interrompue et la calcémie doit être mesurée une fois par semaine jusqu'à son retour à la normale. Les patients souffrant de légère hypercalcémie peuvent être traités par Dovobet, pourvu que la calcémie soit mesurée à des intervalles convenables.

*Interactions médicamenteuses* : Il n'existe aucune expérience de traitement concomitant avec d'autres antipsoriatiques.

### ***EFFETS INDÉSIRABLES***

Lors d'essais cliniques, le prurit s'est avéré être l'effet indésirable le plus courant associé au Dovobet. Le prurit était généralement léger et aucun patient n'a dû interrompre son traitement.

Le calcipotriol est associé à des réactions locales telles qu'une irritation lésionnelle et périlésionnelle passagère. De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Une hypercalcémie peut apparaître, mais elle est habituellement reliée à une administration excessive (c.-à-d. une quantité hebdomadaire supérieure aux 100 g d'onguent, ou 5 mg de calcipotriol, recommandés; se reporter à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les corticostéroïdes topiques peuvent causer les mêmes effets indésirables que ceux associés aux stéroïdes d'administration générale, dont l'inhibition surrénalienne. Les effets indésirables associés aux corticostéroïdes topiques sont généralement locaux. Parmi ces effets, on retrouve : sécheresse, démangeaisons, sensation de brûlure, irritation locale, vergetures, atrophies cutanées ou sous-cutanées, télangiectasie, hypertrichose, folliculite, hypopigmentation cutanée, dermatite de contact allergique, macération de la peau, miliaire ou infection secondaire. Les corticostéroïdes topiques appliqués sur le visage peuvent provoquer une acné rosacée ou une dermatite périorale. En outre, on rapporte que certains patients ont souffert de psoriasis pustuleux découlant d'un psoriasis vulgaire chronique après la diminution ou l'interruption d'un traitement par corticostéroïde topique puissant.

### ***SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE***

En raison du calcipotriol contenu dans Dovobet, une administration excessive (c.-à-d. supérieure

à la dose hebdomadaire recommandée de 100 g) peut entraîner une hypercalcémie, qui disparaît rapidement après l'interruption du traitement. Si une hypercalcémie se déclare, il est recommandé de contrôler la calcémie une fois par semaine, jusqu'à son retour à la normale.

Une utilisation excessive ou prolongée des corticostéroïdes topiques peut entraîner l'inhibition des fonctions pituitaires et surrénales, causant ainsi une insuffisance surrénalienne secondaire et des manifestations d'hypercorticisme, dont l'apparition du syndrome de Cushing. Le rétablissement est habituellement prompt et complet après l'interruption du traitement par stéroïdes. En cas de toxicité chronique, un arrêt graduel des corticostéroïdes est conseillé.

### ***POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***

Dovobet doit être appliqué localement une fois par jour sur les surfaces lésées. Lorsque des résultats satisfaisants sont atteints, le traitement peut être interrompu. En cas de récurrence après l'interruption du traitement, ce dernier peut être repris.

La période de traitement recommandée est de 4 semaines, au cours desquelles les patients obtiendront des résultats satisfaisants. Néanmoins, certains patients auront besoin d'un traitement plus long, qui doit être calculé selon l'évaluation du médecin des risques et bienfaits de la décision de continuer le traitement au-delà de 4 semaines.

**La dose maximale d'onguent Dovobet pour un adulte est de 100 g par semaine.**

Aucun essai clinique n'a été mené sur l'utilisation de Dovobet chez les enfants.

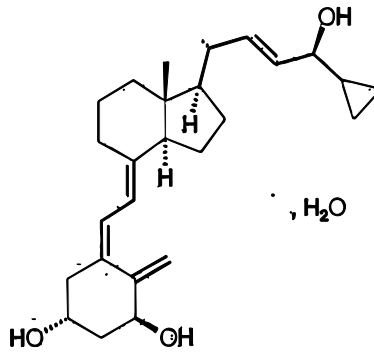
## INFORMATION PHARMACEUTIQUE

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :

<i>Nom commun (D.C.I.) :</i>	<u>Hydrate de calcipotriol</u>	<u>Dipropionate de bêtaméthasone</u>
<i>Formule chimique :</i>	9,10-Secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, 24-cyclopropyl-,(1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,5Z,7E,22E,24S)	9-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate
<i>Formule chimique de substitution :</i>	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'(E)-enyl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9-10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-triene	Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 $\beta$ ,16 $\beta$ )
<i>Désignation en laboratoire :</i>	MC 903 ou MC 903-000	433 ou 433/M

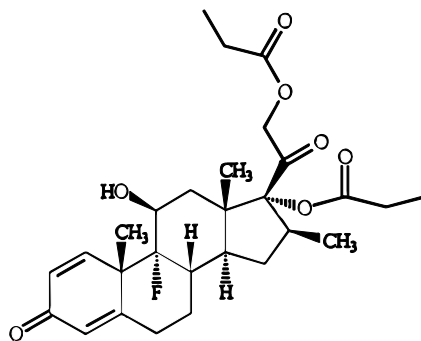
#### Hydrate de calcipotriol

*Formule développée :*



#### Dipropionate de bêtaméthasone

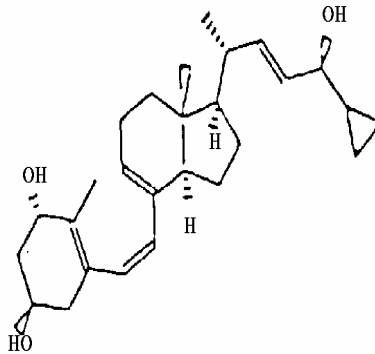
*Formule développée :*



	<u>Hydrate de calcipotriol</u>	<u>Dipropionate de bêtaméthasone</u>
<i>Formule moléculaire :</i>	$C_{27}H_{40}O_3, H_2O$	$C_{28}H_{37}FO_7$
<i>Poids moléculaire :</i>	430,6	504,59
<i>Chiralité :</i>	La molécule de calcipotriol est constituée d'un stéréoisomère. La configuration absolue des centres chiraux des atomes de carbone numéros 1, 3, 13, 14, 17, 20 et 24 est représentée dans la formule moléculaire ci-dessus.	
<i>Description :</i>	Substance cristalline blanche ou blanchâtre.	Poudre inodore blanche ou blanchâtre.
<i>Solubilité à la température ambiante :</i>	Très soluble dans l'éthanol, soluble dans le chloroforme et le propylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'huile de paraffine. Solubilité dans l'eau : 0,6 µg/ml.	Très soluble dans l'acétone, le dioxanne, le dichlorométhane et le chloroforme; soluble dans le méthanol; modérément soluble dans l'alcool; légèrement soluble des l'éther; insoluble dans l'eau et dans l'hexane.
<i>Point de fusion :</i>	166-168 °C	176-180 °C
<i>Polymorphisme :</i>	Jusqu'à maintenant, rien ne révèle l'existence de formes polymorphes.	

*Autres caractéristiques :*

Le calcipotriol est un dérivé de la vitamine D. Il est notoirement connu qu'en solution, la vitamine D produit un équilibre réversible dépendant de la température entre la vitamine D et la pré-vitamine D (décrit dans (i.e.) *J Pharm Sci*, n° 57, p. 1326 (1968)). De même, les solutions de calcipotriol établissent un équilibre avec le « pré-calcitriol ». La formule développée du « pré-calcitriol » est illustrée comme suit :



#### COMPOSITION :

Ingrédients non médicinaux : paraffine tendre blanche  
 huile de paraffine  
 éther de polyoxypropylène-15-stéaryle  
 alpha-tocophérol

#### STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS POUR LA CONSERVATION :

Conserver à 5 – 25 °C. Utiliser au cours des 12 mois suivant la première ouverture du tube.  
 Afin de faciliter l'application, ne pas réfrigérer (ce qui évite les frottements qui pourraient arracher la peau fragile).

#### ***PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES***

*Forme posologique :* Onguent (onguent blanc à jaunâtre, légèrement translucide)

*Concentration :* 50 µg de calcipotriol plus 0,5 mg de bêtaméthasone par gramme

*Voie d'administration recommandée :* Usage topique seulement

*Contenants :* Offert dans des tubes en aluminium laqué de 60 et 120 g (scellés d'une membrane en aluminium).

**RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*****FEUILLET D'INFORMATION DESTINÉ AU PATIENT*****Onguent DOVOBET****DOVOBET :**

Cette notice fournit des renseignements importants sur l'utilisation de Dovobet pour le traitement du psoriasis. Pour toute question, s'adresser au médecin ou au pharmacien.

**Qu'est-ce que Dovobet?**

Dovobet contient du calcipotriol (50 µg/g), qui est un dérivé de la vitamine D, et de la bêtaméthasone, un corticostéroïde (0,5 mg/g, sous forme de dipropionate). Le calcipotriol est conçu pour limiter la production excessive de cellules cutanées sur les surfaces atteintes de psoriasis et possède des avantages avérés pour le traitement de cette affection. Les stéroïdes topiques, comme le dipropionate de bêtaméthasone, réduisent l'inflammation. La combinaison de ces deux ingrédients actifs dans l'onguent Dovobet est plus efficace et offre une plus grande rapidité d'action pour le traitement du psoriasis que n'importe laquelle de ces deux substances utilisée seule. Dovobet consiste en une préparation molle et facile à utiliser.

**AVANT D'EMPLOYER CET ONGUENT**

**Une patiente enceinte ou qui allaite doit en avertir le médecin :**

- Avant d'entreprendre le traitement ou si elle apprend qu'elle est enceinte pendant le traitement.

**UTILISATION DE L'ONGUENT****Comment utiliser Dovobet?**

- Retirer le bouchon et vérifier si le sceau en aluminium est intact avant le premier usage. Afin de briser ce sceau, retourner le bouchon et percer.
- Dovobet doit être appliqué une fois par jour en le faisant pénétrer par un léger massage sur les surfaces de la peau atteintes de psoriasis. Se laver les mains après l'utilisation de Dovobet afin d'éviter d'en déposer par inadvertance sur le visage. Dovobet n'a pas besoin d'être couvert; il est donc possible de porter ses vêtements habituels. Dovobet peut légèrement et sans problème dépasser les zones atteintes, mais on doit laver tout excédent qui s'étend trop.

- Dovobet ne doit pas être appliqué sur le visage, car il contient de la bêtaméthasone, un corticostéroïde. S'il se retrouve accidentellement sur le visage, il faut le laver.
- Ne pas utiliser plus de la dose hebdomadaire recommandée de 100 g de Dovobet. Il est déconseillé d'utiliser Dovobet chez des enfants.
- Ne pas appliquer sur les grandes surfaces cutanées atteintes, dans des replis cutanés ou sous un pansement occlusif. La réaction indésirable la plus courante au Dovobet consiste en de légères démangeaisons. Une augmentation de la calcémie peut se produire, mais elle est généralement reliée à une administration excessive. Afin de diminuer le risque d'apparition d'effets indésirables, il est important de ne pas dépasser la dose maximale recommandée de 100 g de Dovobet par semaine.
- Si l'onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol et 0,5 mg/g de bêtaméthasone (sous forme de dipropionate) est utilisé en concomitance avec la lotion pour le cuir chevelu Dovonex (50 µg de calcipotriol par ml), la dose totale de calcipotriol ne doit alors pas dépasser la quantité recommandée de 5 mg par semaine. Par exemple, les adultes ne doivent pas utiliser plus de 30 ml de lotion pour le cuir chevelu Dovonex plus un tube de 60 g d'onguent Dovobet.
- Dovobet doit être appliqué une fois par jour. La plupart des patients commenceront à observer une amélioration dès la première semaine. Les résultats optimaux se produisent dans un délais de 4 semaines. Lorsqu'une amélioration satisfaisante est atteinte, l'application peut être interrompue. Se conformer aux instructions du médecin.

#### Que faire si j'oublie d'appliquer mon onguent?

- Si vous oubliez d'appliquer votre Dovobet à l'heure prévue, appliquez-le aussitôt que vous vous en rendez compte. Continuer ensuite comme avant.

#### APRÈS L'UTILISATION DU DOVOBET

- Consulter un médecin en cas d'apparition d'un problème ou si Dovobet cause tout inconvénient.

### CONSERVATION DU DOVOBET

- Garder Dovobet en un endroit sûr, hors de la portée des enfants.
- Garder Dovobet hors de la portée des animaux de compagnie. L'ingestion du calcipotriol peut être mortelle pour les chiens. Si un chien mange du Dovobet, communiquer immédiatement avec un vétérinaire.
- Conserver à une température variant entre 5 et 25 °C. Utiliser au cours des 6 mois suivant la première ouverture du tube.
- Chaque tube de Dovobet est marqué, à la base, d'une date de péremption. Ne pas utiliser le contenu du tube après cette date.

## ***PHARMACOLOGIE***

### *PHARMACOLOGIE PRÉCLINIQUE*

#### *Pharmacodynamie du calcipotriol chez les animaux :*

Les études pharmacodynamiques du calcipotriol avaient pour objectif de démontrer le pouvoir de la substance dans la régulation de la différenciation et la prolifération cellulaires pour les cellules possédant le récepteur de la forme active de la vitamine D<sub>3</sub>, le 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ces essais concernent l'usage clinique de cette substance chez les patients psoriasiques, en raison de l'hyperprolifération épidermique et de la différenciation incomplète des kératinocytes qui caractérisent cette affection.

L'action des autres agents thérapeutiques courants se base sur leurs effets cytostatiques et cytotoxiques imprécis sur les cellules prolifératives ou sur l'inhibition des réactions inflammatoires et immunologiques sous-jacentes. Par contre, il a été révélé que le calcipotriol provoque la différenciation des cellules humaines faiblement différenciées provenant de

lymphomes histiocytaires, des cellules cutanées de souris nouveau-nées et des kératinocytes humains. En outre, la prolifération a été inhibée sans effet cytotoxique apparent. L'objectif thérapeutique de l'utilisation du calcipotriol est donc la normalisation de la croissance épidermique.

Il a été découvert que le calcipotriol inhibait aussi la prolifération cellulaire provoquée par l'interleukine 1, mais pas par d'autres médiateurs cellulaires apparentés. L'interleukine 1 est produite par les kératinocytes de l'épiderme et par les macrophages activés du derme. Elle jouerait un rôle pathogénétique dans l'apparition du psoriasis en activant les kératinocytes et les cellules immunitaires. Par conséquent, l'inhibition par le calcipotriol des effets induits par l'interleukine 1 sur les peaux psoriatiques peut s'avérer être une manière de réguler les interactions épidermiques et dermiques des régions cutanées atteintes.

Les études de la pharmacodynamie effectuées *in vitro* ont permis de déceler que l'action du calcipotriol est très similaire, qualitativement et quantitativement, à celle du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Ce n'est pas surprenant, en raison de l'analogie structurelle de ces deux substances et de la capacité du calcipotriol à se fixer au récepteur cellulaire du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  avec la même affinité que le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  lui-même. Cependant, les effets *in vivo* du calcipotriol étaient remarquablement différents de ceux du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , forme active de la vitamine  $\text{D}_3$ , avait des effets puissants sur le métabolisme calcique et une surdose produisait une hypercalcémie et une hypercalciurie.

Des essais effectués sur des rats ont révélé que les effets du calcipotriol sur le métabolisme calcique étaient au moins de 100 à 200 fois inférieurs à ceux du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Ce faible pouvoir sur le métabolisme calcique pourrait être une propriété intrinsèque de la molécule de calcipotriol. Toutefois, les études de la pharmacodynamie du calcipotriol ont permis d'avancer l'hypothèse que ce faible pouvoir sur le métabolisme calcique était associé à une dégradation métabolique rapide de la substance active.

#### Études de la pharmacodynamie du calcipotriol chez les animaux :

Les études de la pharmacodynamie sont brièvement résumées ci-dessous et les détails sont

décrits par espèce dans les tableaux suivant cette section.

La pharmacodynamie du  $^3\text{H}$ -calcipotriol a été étudiée sur des rats et des pourceaux miniatures.

*In vivo* : L'absorption orale de calcipotriol était, approximativement, de 60 % chez les rats et de 40 % chez les pourceaux miniatures. La demi-vie du calcipotriol était de 12 minutes chez les rats et de 60 minutes chez les pourceaux miniatures. Le métabolite principal du calcipotriol, MC1080, était présent dans le premier échantillon plasmatique, prélevé après 5 minutes; sa demi-vie était de 54 minutes chez les rats et de 1,8 heure chez les pourceaux miniatures. Une radioactivité reliée au médicament a été excrétée dans l'urine et les selles; la clairance a été considérée comme étant presque exclusivement métabolique, car moins de 5 % de la radioactivité administrée était excrétée au moment où toute trace de calcipotriol avait disparu du plasma. La détermination de la distribution tissulaire du calcipotriol a été compliquée par l'apparition du  $^3\text{H}$ - $\text{H}_2\text{O}$  provenant de la dégradation métabolique du  $^3\text{H}$ -calcipotriol. Cependant, des études autoradiographiques effectuées sur des rats ont révélé que les concentrations du calcipotriol étaient à leur plus haut niveau dans le foie, les reins et les intestins. Aucune radioactivité reliée au médicament n'a été décelée 24 heures après l'administration du  $^3\text{H}$ -calcipotriol.

*In vitro* : Deux métabolites majeurs du calcipotriol ont été observés lors d'incubations du calcipotriol avec des surnageants d'homogénats de foie de rat. Les deux métabolites, MC1046 et MC1080, ont été isolés, identifiés et synthétisés. Ils étaient également présents dans les surnageants d'homogénats de foie de pourceaux miniatures, de lapins et d'humains, ainsi que dans des prélèvements de plasma de rats et de pourceaux miniatures. Bien que la nécessité d'administrer de très fortes doses de calcipotriol empêche l'étude du métabolisme de cette substance chez les humains, les résultats actuels suggèrent fortement que le métabolisme du calcipotriol est qualitativement similaire chez les rats, les pourceaux miniatures et les humains. De plus, les deux métabolites avaient perdu la majorité de l'activité biologique associée au calcipotriol, constituant ainsi une voie de désactivation pour le médicament.

## ÉTUDES DE LA PHARMACODYNAMIE DU CALCIPOTRIOL CHEZ LE RAT ET/OU LE LAPIN

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	PRINCIPAUX RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION
(1) Administration aiguë de <sup>3</sup> H-MC903 par voies i.v. et orale à des rats.	Des rates ont reçu du <sup>3</sup> H-MC903 à 0,10 mg/kg i.v. ou 0,20 mg/kg oral. Expérience 1 : les rates ont été sacrifiées à différents moments afin de mesurer la radioactivité plasmatique et tissulaire. Expérience 2 : Avec les mêmes doses, la radioactivité a été mesurée dans l'urine et les selles durant les quelques premières heures et pendant plusieurs jours. 6 rates par dose par voie d'adm.	Rapide <i>métabolisme</i> du MC903, avec demi-vie de 12 min après adm. i.v. Métabolite principal : MC1080 dans le premier échantillon plasmatique, après 5 min; demi-vie du MC1080 : 54 min. Concentrations beaucoup moindres après adm. orale. Après les 2 voies d'adm., déclin lent lors de la phase tardive en raison d'une dégradation métabolique subséquente menant à la formation de <sup>3</sup> H-H <sub>2</sub> O. MC903 également métabolisé en MC1046, puis en d'autres composés plus polaires [poss. en glucuronides et en sulfates, ainsi qu'un métabolisme hypothétique en acide calcitronique, décrit dans l'étude 5 (ci-dessous)]. <i>Excrétion rénale</i> 16 % (orale) et 26 % (i.v.) de la dose administrée, concentrations de pointe le jour 1, entre 6 et 24 h (les 2 voies d'adm.); a décliné lentement, conformément à la substance volatile <sup>3</sup> H-H <sub>2</sub> O. <i>Excrétion fécale</i> 43 % (orale) et 40 % (i.v.), également plus importante le premier jour pour les 2 voies. Radioactivité totale excrétée : 59 % (orale) et 67 % (i.v.); <100 %, poss. en raison de l'exhalation des substances volatiles. <i>Absorption calculée</i> du MC903 : selon le rapport de l'excrétion urinaire après adm. orale et i.v., environ 60 %. <i>Concentrations tissulaires</i> : Les plus importantes dans le foie, les reins et les intestins; substance également présente dans le gras, les muscles et la rate. Les premières mesures, c.-à-d. avant la formation de la radioactivité volatile, étaient les plus exactes.
(2) Application locale aiguë de <sup>3</sup> H-MC903 à des rats et des lapins.	Une application locale de <sup>3</sup> H-MC903, 21-25 µg/kg chez 6 rats, 9-10 µg/kg chez 2 lapins. Urine et selles prélevées toutes les 24 h, pendant 144 h. Surplus d'onguent retiré après 4 h en prévention du léchage. Prélèvements d'échantillons de sérum, de foie, de peau traitée, d'urine et de selles.	Le surplus d'onguent retiré après 4 h comptait pour environ 60 % de la radioactivité. Après 4 h et 144 h, moins de 2 % (au total) récupérés des cages. Petite quantité de radioactivité conservée <i>dans la peau</i> après 144 h (0,5-3,1 %); ces concentrations sont environ 30 (rats) et 200 (lapins) fois plus élevées que celles mesurées après l'administration i.v. <i>Concentrations sériques</i> du <sup>3</sup> H-MC903 étaient de 0,2-0,6 ng- <i>eqv</i> /ml. Par comparaison, elles étaient de 17 ng- <i>eqv</i> /ml après administration i.v. de 0,1 mg/kg (se reporter à l'étude précédente chez les rats). <i>L'absorption percutanée</i> selon la récupération totale dans l'urine et les selles était de 17 % chez les rats mâles, de 27 % chez les rates et de 10 % chez les lapines. <i>Les concentrations hépatiques</i> de <sup>3</sup> H-MC903 se situaient entre 0,4 et 1,1 ng- <i>eqv</i> /g.
(3) Administration aiguë orale et i.v. de <sup>3</sup> H-MC903 à des rats, autoradiographie de tout le corps.	Adm. orale chez 5 rats et i.v. chez 6 rats, 2 témoins. Sacrifiés à différents moments après l'adm.. Distribution du composé non volatil marqué par une substance radioactive évaluée par examen de films radiographiques après ≈ 7 mois d'exposition aux sections tissulaires.	<i>i.v.</i> : Faible radioactivité distribuée uniformément dans la plupart des tissus, dont le tissu cérébral. Concentrations plus élevées dans les organes excréteurs, les canaux biliaires et, dans une moindre mesure, les reins. <i>Orale</i> : Semblable à l'adm. i.v., à l'exception d'une plus grande radioactivité dans la cavité buccale, l'œsophage et l'estomac. On remarque que le MC903 traverse la barrière hémato-encéphalique après l'adm. orale ou i.v., que l'excrétion biliaire est évidente après 15 min dans le cas des 2 voies d'adm. et qu'aucune sécrétion dans l'estomac par la membrane muqueuse gastrique n'a été observée. 24 h après l'adm., les concentrations de substances non volatiles semblables au MC903 étaient très faibles et il n'y avait aucun signe d'accumulation.

### ÉTUDES *IN VIVO* DE LA PHARMACODYNAMIE DU CALCIPOTRIOL CHEZ LE POURCEAU MINIATURE

TYPE D'ÉTUDE	MÉTHODES	PRINCIPAUX RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION
(4) Administration aiguë orale et i.v. de <sup>3</sup> H-MC903 à des pourceaux miniatures.	2 pourceaux/dose (1 mâle, 1 femelle), doses de 0,1 mg/kg i.v., 0,2 mg/kg orale et placebo. Prélèvements sanguins à des moments précis et échantillons d'urine et de selles pendant 10 jours. 6 semaines plus tard, les femelles ont reçu une posologie différente, examen des urines, des selles et de certains tissus (pas du sang) pour détecter la présence de MC903.	<i>Absorption</i> de la dose orale rapide mais incomplète (≈ 40 %). Aucune phase de distribution probante après l'adm. i.v. Courte <i>demi-vie d'élimination</i> d'une heure pour la substance mère. <i>Métabolite</i> MC1080 apparent après 5 min, avec demi-vie de 1,8 h. Aucune phase tardive d'élimination détectée, ce qui indique que l'accumulation de MC903 avec doses répétées est probable. Rebonds observés chez 1 pourceau, après 4 h, indiquant probablement une recirculation entéro-hépatique pour la substance mère et le métabolite. Après 12 h, le niveau de radioactivité a décliné et avait une demi-vie de ≈ 2,6 jours, possiblement en raison du <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O. MC903 et le métabolite MC1080 éliminés du plasma dans un délai de 24 h, seulement 4 % par les reins; par conséquent, <i>élimination</i> majoritairement métabolique. <i>Excrétion</i> : Récupération cumulative totale de 16 % dans l'urine et de 44 % dans les selles. Radioactivité <i>tissulaire</i> (principalement dans le foie et les reins) après 10 jours, surtout du <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O [voies métaboliques supposées décrites dans l'étude 5 ci-dessous].

### AUTRE ÉTUDE *IN VIVO* DU CALCIPOTRIOL SUR DES RATS ET DES POURCEAUX MINIATURES

(5) Rats et pourceaux miniatures traités comme lors des études 1 et 4 ci-dessus. Nouvelle étude du métabolisme.	Obtention d'échantillons synthétiques de MC1080, MC1046, MC1024 et MC1235. Plasma prélevé chez des rats et des pourceaux miniatures après une adm. telle que décrite ci-dessus en (1) et (4). Prélèvements analysés par H.P.L.C.	Le MC903 a rapidement disparu du plasma chez les 2 espèces, avec des demi-vies de ≈ 12 min (rat) et 60 min (pourceau). Des <i>métabolites</i> du MC903, surtout MC1080, ont été observés dans le premier échantillon, prélevé 5 min après l'adm. i.v. MC903, MC1080 et MC1046 représentaient la majorité de la radioactivité des prélèvements durant la première heure après l'adm. aux deux espèces. La distribution entre la substance mère et le métabolite était semblable à celle des essais <i>in vitro</i> ; chez le rat, le MC1046 était plus évident après l'adm. orale que l'adm. i.v., possiblement en raison de l'effet de premier passage. Métabolites mineurs plus polaires que MC1046 chez les 2 espèces. La concentration de la radioactivité dans l'éluat augmente rapidement avec le temps; 6 h après l'adm., > 80 % de radioactivité observée dans cette fraction, chez les 2 espèces, pour les 2 voies d'adm., principalement en raison de l'eau radioactive. Le métabolisme du MC903 en MC1080 et en MC1046 implique une oxydation à la 24-position, similaire à l'oxydation de la forme active de la vitamine D <sub>3</sub> , la 1,25 dihydroxyvitamine D <sub>3</sub> . Il est probable que le MC903 soit métabolisé en acide calcitronique similaire à la 1,25 dihydroxyvitamine D <sub>3</sub> .
---	--	--

**ÉTUDE *IN VITRO* DE LA PHARMACODYNAMIE DU CALCIPOTRIOL CHEZ LE RAT**

(6) Identification du métabolite du MC903 dans des homogénats de foie de rat.	Foies prélevés sur des rats de 6 semaines; foies homogénéisés et centrifugés; surnageants recueillis. Échantillons incubés à 37 °C avec MC903. Explication de la structure par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse.	L'explication de la structure par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse a permis de déceler un <i>métabolite</i> identique au MC1080 observé lors des essais <i>in vivo</i> .
---	---	---

**ÉTUDE *IN VITRO* DE LA PHARMACODYNAMIE DU CALCIPOTRIOL CHEZ LE RAT, L'HUMAIN, LE LAPIN ET LE POURCEAU MINIATURE**

(7) Identification de métabolites dans des homogénats de foie de rats, de pourceaux miniatures, de lapins et d'humains.	Surnageants préparés à partir de prélèvements de foies de rats, de pourceaux miniatures, de lapins et d'humains. Incubations avec MC903 marqué ou non.	Le <i>métabolite</i> détecté chez le rat était le MC1080. S'est aussi formé en quantités substantielles avec des surnageants de foies de pourceaux, d'humains et de lapins. Concentrations de pointe supplémentaires chez l'homme et le lapin, en raison du métabolite MC1046, et d'une moindre importance chez le pourceau et le rat. MC1080 et MC1046, ainsi que MC903 (parent) représentaient 71 %-73 % de la radioactivité chez le rat, le pourceau et l'humain; 7-15 % engendrés par des métabolites plus polaires. Malgré des différences quantitatives entre les espèces, l'évolution caractéristique du métabolisme était semblable chez toutes les espèces.
---	--	--

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Lors d'un essai aléatoire à double insu et à comparaison des avant-bras droit et gauche des sujets, le pouvoir atrophogène de l'onguent Dovobet et la tolérance dermique à ce produit ont été comparés à ceux d'un onguent de 0,5 mg/g de dipropionate de bêtaméthasone et d'un onguent placebo (essai MCB 9903 DE). L'ultrasonographie a permis de déceler un amincissement de la peau traitée par Dovobet, comparativement à celle sur laquelle on appliquait le placebo, lorsque l'onguent était appliqué deux fois par jour, pendant 4 semaines. Toutefois, l'amincissement de la peau engendré par Dovobet (12,3 %) était similaire à celui produit par la bêtaméthasone (13,2 %). Aucun signe clinique d'atrophie, de télangiectasie ou d'irritation (érythème) n'a été observé. Il n'y avait aucune différence histologique de l'épaisseur de l'épiderme ou du derme entre la peau traitée par Dovobet et celle traitée par bêtaméthasone.

Le bilan de l'absorption et de l'excrétion du  $^3\text{H}$ -calcipotriol et de la  $^3\text{H}$ -bêtaméthasone a été évalué après une seule application de Dovobet radiomarqué sur des volontaires sains (MCB 9901 NL). Les sujets ont également été traités par Dovobet pendant 4 semaines, puis l'absorption et l'excrétion ont encore été évaluées après une seule application de Dovobet radiomarqué. L'absorption du calcipotriol après une seule application de Dovobet est semblable à l'absorption après une application de l'autre préparation marquée de calcipotriol (c.-à-d. Dovonex, 50 µg/g de calcipotriol). Par conséquent, le profil d'innocuité de Dovonex peut s'appliquer à Dovobet. Le dipropionate de bêtaméthasone contenu dans Dovobet n'influence pas le taux d'absorption du calcipotriol et le calcipotriol n'influence pas non plus l'absorption de la bêtaméthasone. L'absorption du calcipotriol après 4 semaines de traitement par Dovobet est similaire à celle après une seule application.

Une étude sur la bioéquivalence du dipropionate de bêtaméthasone contenu dans l'onguent Dovobet et dans l'onguent Diprosone® (Schering-Plough) a été menée chez des volontaires sains, selon les critères de la FDA concernant le dosage biologique des vasoconstricteurs (essai MCB 9902 FR). Le dipropionate de bêtaméthasone est bioéquivalent dans les deux préparations, car l'intervalle de confiance de 90 % du rapport de réponse (test sur référence) de la perte de

coloration est de [0,81 : 1,04] et compris dans l'intervalle de [0,80 : 1,25], tel qu'il est défini dans les critères de la FDA.

### ESSAIS CLINIQUES

Un important essai clinique aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que l'onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate), administré deux fois par jour, est plus efficace et d'une plus grande rapidité d'action que l'une ou l'autre de ces substances employées seules (calcipotriol ou dipropionate de bêtaméthasone) pour le traitement du psoriasis vulgaire. Ces constatations ont été confirmées par un deuxième important essai aléatoire à double insu et multicentrique qui a permis de comparer Dovobet, administré deux fois par jour, au calcipotriol et au dipropionate de bêtaméthasone, chacun sous leur forme actuellement offerte sur le marché. Un troisième important essai aléatoire à double insu et multicentrique a révélé que Dovobet, administré une fois par jour, est plus efficace qu'un excipient seul et que le calcipotriol, administré deux fois par jour (la bêtaméthasone seule n'a pas été évaluée). Il a également été révélé que, selon la plupart des évaluations de l'efficacité, les effets de Dovobet administré une fois par jour étaient similaires à ceux de Dovobet administré deux fois par jour. Lors de ces trois essais, Dovobet a été efficace pour réduire la notation selon l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) et l'épaisseur des lésions cibles. En outre, à la fin des 4 semaines de traitement, une amélioration substantielle ou une disparition du psoriasis ont été observées chez une importante proportion de patients utilisant Dovobet. L'amélioration clinique s'est produite rapidement et une amélioration importante était évidente après 1 semaine de traitement. Dovobet a été bien toléré et son effet indésirable le plus courant consistait en un léger prurit. Lors d'un autre essai, des patients ont été traités par Dovobet, une fois par jour, pendant 8 semaines. Lors de cet essai, les résultats optimaux ont été observés après 4 à 5 semaines de traitement. L'objectif thérapeutique visé par l'emploi de Dovobet consiste à offrir une substance topique efficace et à action rapide pour le traitement initial du psoriasis ou le traitement des poussées de psoriasis, ou les deux.

## Résumé des essais cliniques

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9903 DE	<p><u>Type :</u> Aléatoire, à double insu, comparaison des avant-bras droit et gauche.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Deux applications locales quotidiennes, pendant 4 semaines (28 jours).</p> <p><u>Groupes traités :</u> Phase I. Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de dipropionate de bêtaméthasone) contre onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (0,5 mg/g). n=30.  Phase II. Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de dipropionate de bêtaméthasone) contre onguent placebo. n=15.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Une ultrasonographie a été effectuée au jour 1. Une ultrasonographie et des évaluations cliniques de l'atrophie, des télangiectasies et de l'érythème ont été effectuées aux jours 8, 15, 22 et 29. Au jour 29, des biopsies cutanées ont été effectuées sur 10 sujets afin de déterminer la morphométrie de l'épaisseur épidermique et dermique, ainsi que des couches cellulaires épidermiques. L'ultrasonographie et les évaluations 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 télangiectasie ou d'irritation (érythème) n'a été observé. L'ultrasonographie a permis de révéler qu'après 4 semaines de traitement, Dovobet (12,3 %) produisait un amincissement cutané plus important que le placebo, mais similaire à celui de la bêtaméthasone (13,2%). Aucune différence histologique concernant l'épaisseur épidermique ou dermique n'a été remarquée entre Dovobet et la bêtaméthasone.</p>

### Résumé des essais cliniques (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9902 FR	<p><u>Type :</u> Essai unicentrique, aléatoire, à double insu de la bioéquivalence selon les critères de la FDA concernant le dosage de vasoconstricteurs.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Phase pilote : Une seule application de 10 µl, sur la face antérieure de l'avant-bras, d'une durée de 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 4 h et 6 h et suivie pendant une période allant jusqu'à 24 heures.</p> <p>Phase essentielle : Une seule application de 10 µl de Dovobet et d'onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (Diprosone®) à une durée de dose correspondant à une dose efficace 50 % (1 h 4) sur deux points par avant-bras. La bêtaméthasone a également été appliquée sur deux points par avant-bras à des durées de dose correspondant à 0,5 fois la dose efficace 50 % (32 min) et 2 fois la dose efficace 50 % (2 h 8).</p> <p><u>Traitement :</u> Phase pilote : Diprosone® (0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate). (n=12) Phase essentielle : Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate) contre Diprosone® (0,5 mg/g de bêtaméthasone sous forme de dipropionate). (n=90)</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Perte de coloration (vasoconstricteur) évaluée par la valeur chromatométrique A et la notation visuelle.</p> <p><u>Résultats :</u> Phase pilote : L'onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (Diprosone®) a produit une vasoconstriction dépendante de la durée de la dose présentant une dose efficace 50 % (la moitié de la réponse maximale) de 1 h04, une dose efficace 25 % (0,5 fois la dose efficace 50 %) de 32 min et une dose efficace (2 fois la dose efficace 50 %) de 2 h08. Soixante-sept pour cent des sujets inclus étaient des « détecteurs » (l'aire sous la courbe à la dose efficace 25 % était au moins 1,25 fois l'aire sous la courbe à la dose efficace).</p> <p>Phase essentielle : Le dipropionate de bêtaméthasone contenu dans l'onguent Dovobet est bioéquivalent au produit de référence, l'onguent Diprosone®, car l'intervalle de confiance de 90 % pour le rapport de réponse (test sur référence) de la perte de coloration est de [0,81 : 1,04] et compris dans l'intervalle [0,80 : 1,25] tel qu'il est défini dans les critères de la FDA.</p>

**Résumé des essais cliniques (suite)**

<b>CODE DE L'ESSAI</b>	<b>MÉTHODOLOGIE</b>	<b>CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS</b>
MCB 9801 NL	<p><u>Type :</u> Essai unicentrique, ouvert, aléatoire, multiple (2 points d'application sur la cuisse) de l'absorption locale.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Une seule application de 12 heures.</p> <p><u>Traitement :</u> Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate) contenant du calcipotriol marqué <sup>3</sup>H. (n=4)</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Paramètres pharmacodynamiques : Récupération de la <sup>3</sup>H-radioactivité sur des gazes hydrophiles, des gants, des tampons et des vêtements; excrétion de la <sup>3</sup>H-radioactivité dans l'urine et les selles; taux sériques de la <sup>3</sup>H-radioactivité. Paramètres de sécurité : Effets indésirables, résultats de tolérabilité locale, signes vitaux, paramètres E.C.G. et paramètres de laboratoire clinique.</p> <p><u>Résultats :</u> Les données concernant l'excrétion et la récupération suggèrent que l'absorption du calcipotriol dans la grande circulation est minimale. L'onguent a été bien toléré.</p>

### Résumé des essais cliniques (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9901 NL	<p><u>Type :</u> Essai unicentrique, ouvert, aléatoire, multiple (2 points d'application sur la cuisse) de l'absorption locale.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Volontaires sains.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Une seule application de 12 h et une seule application de 12 h après 4 semaines à deux applications locales quotidiennes d'onguent non identifié.</p> <p><u>Groupes traités :</u></p> <p><b>Groupe I :</b> Une seule application de 12 h de 2,5 g d'onguent Dovonex (50 µg/g de calcipotriol) contenant du calcipotriol marqué <sup>3</sup>H. Deux applications par jour de Dovonex non marqué, pendant 4 semaines (28 jours). Le 36<sup>e</sup> jour, une autre application de 12 h de Dovonex contenant du calcipotriol marqué <sup>3</sup>H. (n=6)</p> <p><b>Groupe II :</b> Une seule application de 12 h de 2,5 g d'onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de dipropionate de bêtaméthasone) contenant du calcipotriol marqué <sup>3</sup>H. Deux applications par jour de Dovobet non marqué, pendant 4 semaines (28 jours). Le 36<sup>e</sup> jour, une autre application de 12 h de Dovobet contenant du calcipotriol marqué <sup>3</sup>H. (n=6)</p> <p><b>Groupe III :</b> Une seule application de 12 h de 2,5 g d'excipient de l'onguent Dovobet contenant du calcipotriol marqué <sup>3</sup>H.</p> <p><b>Groupe IV :</b> Une seule application de 12 h de 2,5 g d'onguent Dovobet contenant de la bêtaméthasone marquée <sup>3</sup>H.</p> <p><b>Groupe V :</b> Une seule application de 12 h de 2,5 g d'excipient de l'onguent Dovobet contenant de la bêtaméthasone marquée <sup>3</sup>H.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u></p> <p>Paramètres pharmacodynamiques : Récupération de la <sup>3</sup>H-radioactivité sur des gazes hydrophiles, des gants, des tampons et des vêtements; excrétion de la <sup>3</sup>H-radioactivité dans l'urine et les selles; taux sériques de la <sup>3</sup>H-radioactivité. Paramètres de sécurité : Effets indésirables, résultats de tolérabilité locale, signes vitaux, paramètres E.C.G. et paramètres de laboratoire clinique.</p> <p><u>Résultats :</u></p> <p>L'absorption du calcipotriol après une seule application de Dovobet est similaire à l'absorption après l'application de l'autre préparation marquée de calcipotriol (c.-à-d. Dovonex, 50 µg/g de calcipotriol). Par conséquent, le profil d'innocuité de Dovonex peut s'appliquer à Dovobet. Le dipropionate de bêtaméthasone contenu dans Dovobet n'influence pas le taux d'absorption du calcipotriol et le calcipotriol n'influence pas non plus l'absorption de la bêtaméthasone. L'absorption du calcipotriol après 4 semaines de traitement par Dovobet est similaire à celle après une seule application.</p>

## Résumé des essais cliniques (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9802 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Deux applications locales quotidiennes, pendant 4 semaines de traitement actif.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Onguent contenant deux substances actives (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de dipropionate de bêtaméthasone : Dovobet). n=301; contre Onguent contenant du calcipotriol (50µg/g). n=308; contre Onguent contenant du dipropionate de bêtaméthasone (0,5 mg/g). n=313 contre Excipient d'onguent. n=108.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Modification de la notation selon l'index de surface et de gravité du psoriasis (PASI) après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), modification de l'épaisseur des lésions cibles, évaluation générale par les chercheurs de la réponse au traitement (disparition ou amélioration remarquable des lésions) à la fin du traitement, évaluation par le patient de la réponse générale au traitement, effets indésirables et biochimie sérique.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet était efficace et a fourni une plus grande rapidité d'action que les deux composants utilisés seuls (calcipotriol ou dipropionate de bêtaméthasone). À la fin des 4 semaines de traitement, la notation PASI était réduite de 73 % avec Dovobet, de 49 % avec le calcipotriol, de 63 % avec la bêtaméthasone et de 29 % avec l'excipient (p&lt;0,001). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 48 % avec Dovobet, de 28 % avec le calcipotriol, de 41 % avec la bêtaméthasone et de 22 % avec l'excipient (p&lt;0,001). La meilleure réduction de l'épaisseur d'une lésion cible a été observée chez le groupe recevant Dovobet. L'épaisseur des lésions était réduite de 79 % avec Dovobet, comparativement à 54 % avec le calcipotriol, 67 % avec la bêtaméthasone et 27 % avec l'excipient (p&lt;0,001). Selon l'évaluation générale des chercheurs, la meilleure réponse au traitement a également été observée chez le groupe traité par Dovobet. Grâce au traitement associatif Dovobet, 76 % de patients ont vu leurs lésions s'améliorer grandement ou disparaître, contre 33 % de ceux traités par calcipotriol, 56 % de ceux traités par bêtaméthasone et 8 % de ceux recevant l'excipient (p&lt;0,001). Les effets indésirable associés à Dovobet étaient similaires à ceux de la bêtaméthasone. Un léger prurit était l'effet indésirable le plus courant.</p>

## Résumé des essais cliniques (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9904 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Phase 1 : Deux applications locales quotidiennes, pendant 4 semaines de traitement actif (à double insu). Phase 2 : Traitement d'entretien par Dovonex® (avec étiquetage en clair), deux fois par jour, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes traités :</u> <b>Phase 1:</b> Onguent Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg de dipropionate de bêtaméthasone, n.=369) contre onguent Dovonex® (50 µg/g de calcipotriol, Leo Pharmaceutical Products, n.=365) contre onguent Diprosone® (0,5 mg/g de dipropionate de bêtaméthasone, Schering-Plough Ltd., n.=363). <b>Phase 2 :</b> Les patients de tous ces groupes (n.=344, 332, et 344, respectivement) ont changé de traitement au profit de l'onguent Dovonex®.</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Phase 1 : Modification de la notation PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), modification de l'épaisseur de la plaque sur une lésion cible, évaluation de la réponse générale au traitement par les chercheurs (disparition ou amélioration marquée du psoriasis) à la fin du traitement, évaluation de la réponse générale au traitement par les patients, modification de la rougeur et de la desquamation sur une lésion cible, effets indésirables et caractères biochimiques sériques. Phase 2 : évaluation générale du changement au profit du traitement d'entretien par Dovonex.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet a été efficace et sa rapidité d'action a été plus grande que celle de ses composants seuls (contenus dans Dovonex® et Diprosone®) des préparations actuellement offertes sur le marché. À la fin du traitement de 4 semaines, la notation PASI étaient réduite de 74 % par Dovobet, de 55 % par Dovonex® et de 61 % par Diprosone® (p&lt;0,001). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 47 % par Dovobet, de 31 % par Dovonex® et de 40 % par Diprosone® (p&lt;0,001). La meilleure réduction de l'épaisseur d'une lésion cible a été observée chez les patients traités par Dovobet. L'épaisseur de la plaque était réduite de 79 % par Dovobet, comparativement à 63 % par Dovonex® et à 62 % par Diprosone® (p&lt;0,001). Selon l'évaluation des chercheurs, la meilleure réponse au traitement a aussi été observée chez le groupe recevant Dovobet. La disparition ou une amélioration du psoriasis ont été observées chez 68 % des patients recevant le traitement associatif Dovobet, comparativement à 39 % de ceux recevant Dovonex® et à 47 % de ceux recevant Diprosone® (p&lt;0,001). Les effets indésirables associés à Dovobet étaient prévisibles selon ses composants, un léger prurit étant l'effet indésirable le plus courant. Les patients sont passés au traitement d'entretien par Dovonex® sans problème.</p>

## Résumé des essais cliniques (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 9905 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Traitement actif local, une ou deux fois par jour, pendant 4 semaines. Afin de garder les substances inconnues, le groupe traité une fois par jour a reçu de l'excipient le matin et la substance étudiée le soir.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Onguent associatif Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg de dipropionate de bêtaméthasone), une fois par jour (n.=150), contre onguent Dovobet, deux fois par jour (n.=234), contre onguent Dovonex® (50 µg/g de calcipotriol), deux fois par jour (n.=227), contre un excipient d'onguent, deux fois par jour (n.=207).</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Modification de la notation PASI après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), modification de l'épaisseur de la plaque d'une lésion cible, évaluation de la réponse générale au traitement par les chercheurs (disparition ou amélioration marquée du psoriasis) à la fin du traitement, évaluation de la réponse générale au traitement par les patients, évaluation de l'acceptabilité du traitement par les patients, modification de la rougeur et de la desquamation d'une lésion cible, effets indésirables et caractères biochimiques sériques.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet à une fois par jour a été plus efficace que l'excipient seul et que le traitement par Dovonex® à deux fois par jour. Selon certaines mesures de l'efficacité, Dovobet administré une fois par jour avait une efficacité similaire à celle de Dovobet administré deux fois par jour. À la fin des 4 semaines, la notation PASI était réduite de 69 % par Dovobet une fois par jour, de 59 % par Dovonex® deux fois par jour et de 27 % par l'excipient deux fois par jour (p&lt;0,001). La réduction de la notation PASI après 4 semaines de traitement par Dovobet deux fois par jour (74 %) était similaire à celle du traitement par Dovobet une fois par jour (p=0,052). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 46 % par Dovobet une fois par jour, de 34 % par Dovonex® deux fois par jour et de 20 % par l'excipient deux fois par jour (p&lt;0,001). La rapidité de la réponse au traitement par Dovobet deux fois par jour était similaire à celle après le traitement par Dovobet une fois par jour et la réduction de la notation PASI était de 48 % après une semaine. La meilleure réduction de l'épaisseur d'une lésion cible a été observée chez les patients traités par Dovobet et des réductions semblables ont été observées après le traitement à une fois par jour (74 %) et celui à deux fois par jour (79 %). Selon l'évaluation des chercheurs, la meilleure réponse au traitement a aussi été observée chez les groupes recevant Dovobet, le traitement à deux fois par jour étant favorisé à celui à une fois par jour. Les effets indésirables associés à Dovobet étaient prévisibles selon ses composants, un léger prurit étant l'effet indésirable le plus courant.</p>

## Résumé des essais cliniques (suite)

CODE DE L'ESSAI	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
MCB 0003 INT	<p><u>Type :</u> Essai multicentrique, aléatoire, à double insu, avec excipient témoin et à contrôle parallèle.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u> Psoriasis vulgaire qui peut être l'objet d'un traitement local.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> Traitement actif local, une fois par jour, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupes traités :</u> Onguent associatif Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg de dipropionate de bétaméthasone), une fois par jour (n.=490), contre onguent au calcipotriol (50 µg/g de calcipotriol), une fois par jour (n.=480), contre onguent à la bétaméthasone (0,5 mg/g de dipropionate de bétaméthasone), une fois par jour (n.=476), contre un excipient d'onguent, une fois par jour (n.=157)..</p>	<p><u>Critères d'évaluation :</u> Modification de la notation PASI après 4 semaines de traitement, maîtrise de la maladie après 4 semaines de traitement, rapidité de la réponse (modification de la notation PASI après 1 semaine de traitement), succès du traitement et effets indésirables.</p> <p><u>Résultats :</u> Le traitement associatif Dovobet une fois par jour était plus efficace qu'une application quotidienne de ses composants individuels ou d'un excipient. À la fin des 4 semaines, la notation PASI était réduite de 71 % par Dovobet, de 46 % par le calcipotriol, de 57 % par la bétaméthasone et de 23 % par l'excipient (p&lt;0,001). Le pourcentage des patients dont la maladie était maîtrisée à la fin du traitement était de 56 % avec Dovobet, de 22 % avec le calcipotriol, de 37 % avec la bétaméthasone et de 10 % avec l'excipient (p&lt;0,001). Après 1 semaine de traitement, la notation PASI était réduite de 39 % par Dovobet, de 23 % par le calcipotriol, de 33 % par la bétaméthasone et de 18 % par l'excipient (p&lt;0,001). La proportion de patients dont le traitement a été couronné de succès était de 65 % avec Dovobet, de 29 % avec le calcipotriol, de 46 % avec la bétaméthasone et de 10 % avec l'excipient (p&lt;0,001). Les effets indésirables associés à Dovobet ont été prévisibles selon ses composants, un léger prurit étant l'effet indésirable le plus courant.</p>

## **TOXICOLOGIE**

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

*Toxicité générale du calcipotriol :* Malgré l'usage local prévu du calcipotriol pour le traitement du psoriasis, la plupart des études sur sa toxicologie ont été menées sur son administration orale, afin d'évaluer l'exposition maximale de la substance. Ces études ont démontré que la toxicité associée à l'administration de doses pharmacologiquement excessives de calcipotriol était causée par l'activité calcitropique de la substance. Les doses maximales étaient de 54 µg/kg/jour chez les rats, de 18 µg/kg/jour chez les pourceaux miniatures et de 3,6 µg/kg/jour chez les chiens. Lors des études sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique, les principaux signes de la toxicité étaient une perte de poids corporel, des augmentations du calcium, de la créatinine et de l'urée sériques ou plasmatiques, une toxicité rénale et des calcifications des tissus mous. Ces modifications ont été causées par l'absorption intestinale exagérée du calcium et du phosphore et sont caractéristiques d'une surdose de vitamine D. Le rein était le principale organe cible de la toxicité; des lésions et calcifications tubulaires étaient apparentes chez toutes les espèces étudiées après une hypercalcémie prolongée. Cependant, ces types de modifications ne sont pas considérées comme étant indicatives d'un risque pour les humains, car, chez l'humain, moins de 1 % du calcipotriol est absorbé par la peau et il n'existe aucune indication d'effets calcitropiques chez l'humain avec les doses prescrites.

*Toxicité cutanée du calcipotriol :* La toxicité cutanée du calcipotriol était limitée à un effet irritant léger à moyen. Les études menées sur l'onguent contenant du calcipotriol ont révélé que la fréquence et la gravité de l'irritation cutanée étaient légèrement inférieures chez le groupe traité par calcipotriol que chez le groupe recevant un onguent placebo. La préparation de l'excipient de l'onguent est analogue à celle employée pour de nombreux stéroïdes offerts pour le traitement du psoriasis. L'amincissement cutané, tel qu'observé dans le cas d'applications de stéroïdes, n'a pas été constaté dans le cas du l'onguent contenant du calcipotriol.

*Tolérabilité cutanée de Dovobet (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous*

*forme de dipropionate*) : Deux études de la tolérabilité cutanée ont été menées chez des lapins. Lors de la première étude, aucune irritation cutanée n'a été observée et lors de la deuxième étude, seule une légère irritation attribuée principalement au calcipotriol a été observée. Une réduction graduelle de l'épaisseur cutanée, attribuée à la bêtaméthasone, a été constatée après 6 semaines. Toutefois, la couche cornée de la peau des lapins est beaucoup plus mince que celle des humains et les lapins sont très sensibles aux irritants cutanés.

*Reproduction et mutagenicité avec le calcipotriol* : Des études sur la reproduction ont révélé que le calcipotriol n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, ni sur leur progéniture de première génération filiale. Des études sur la toxicité fœtale et la tératogénéicité n'ont révélé aucune indication d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez les rats et les lapins. Les études du développement péri et post-natal ont indiqué que le calcipotriol n'avait aucun effet toxique sur les premières et deuxièmes générations filiales. De plus, aucune indication de pouvoir mutagène ou clastogène n'a été observée pour le calcipotriol.

## TOXICITÉ AIGUË DU CALCIPOTRIOL

Substance étudiée	Animal	Voie/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 <sub>50</sub> orale et intrapéritonéale (i.p.) chez la souris et DL <sub>50</sub> orale et i.p. chez le rat ≈ 20 mg/kg. DL <sub>50</sub> i.p. chez le rat ≈ 40 mg/kg. Symptômes cliniques causés par une hypercalcémie : principalement, calcification subséquente des tissus mous. Cause de la mort : Insuffisance rénale. Organes touchés : Reins, cœur, thymus et foie chez le rat (à ≥ 20 mg/kg) et reins chez la souris (à ≥ 5 mg/kg).
MC1046 et MC1080 (principaux métabolites du MC903)	Rat	Orale 0-80 mg/kg i.p. 0-80 mg/kg pour les deux substances	DL <sub>50</sub> orale et i.p. pour MC1046 ≈ 45 mg/kg. DL <sub>50</sub> orale pour MC1080 ≈ 35 mg/kg et ≈ 2X plus pour i.p. Symptômes cliniques causés par une hypercalcémie : principalement, calcification subséquente des tissus mous. Cause de la mort : Insuffisance rénale. Organes touchés : Reins, cœur, tractus gastro-intestinal, poumons et testicules (à ≥ 20 mg/kg).

## TOXICITÉ CHRONIQUE DU CALCIPOTRIOL

Calcipotriol (MC903)	Rat (20 rats/dose)	Orale 0 (témoin), 6,18 et 54 µg/kg/jour pendant 4 sem.	À l'exception d'une fréquence plus élevée de l'apparition d'une calcification focale à la jonction cortico-médullaire des reins chez les animaux recevant la dose élevée, aucun effet indésirable n'a été observé. La calcification focale peut être attribuée à l'effet pharmacologique du MC903. Aucun animal n'est mort.
Calcipotriol (MC903)	Chien (4/dose)	Orale 0 (témoin), 0,1 et 0,3 et 0,9 µg/kg/jour pendant les 4 premières sem., ≤1,8-3,6 µg/kg/jour pendant les 2 dernières sem. Total : 6 semaines	Aucune modification n'a été constatée aux doses allant jusqu'à 0,9 µg/kg/jour, pendant 4 semaines. Par contre, l'augmentation de la dose jusqu'à 1,8 µg/kg/jour à la 5 <sup>e</sup> semaine, puis à 3,6 µg/kg/jour à la 6 <sup>e</sup> semaine a engendré des modifications morphologiques sur les reins et a accru le fonctionnement rénal, ainsi que le calcium sérique. Ces effets ont tous été attribués à l'activité pharmacologique du MC903. Aucun animal n'est mort.
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Cutanée 0 (témoin), 6, 18 et 54 µg/kg/jour pendant 13 sem.	Le traitement local de 13 semaines a engendré de légères réactions cutanées et quelques modifications mineures aux paramètres chimiques cliniques. La calcification focale minimale observée sur les reins des animaux de tous les groupes traités constituait une modification mineure qui peut être attribuée à l'effet calcitropique du MC903. Ces mêmes modifications se sont produites spontanément chez des rats de laboratoire. Les modifications observées chez le groupe recevant la faible dose étaient de la même fréquence que les modifications spontanées.

Calcipotriol (MC903)	Rat (40/dose)	Orale 0 (témoin), 4, 12 et 36 µg/kg/jour pendant 26 sem.	Il a été établi que les reins constituaient les organes cibles. Les augmentations du calcium sérique reliées à la dose ont été les principales observations chimiques cliniques constatées; elles soulignent l'effet calcitropique MC903. Ces constatations ont ensuite été confirmées à l'autopsie, qui a permis de déceler une augmentation du poids des reins, une coloration plus pâle qu'à la normale des reins, une augmentation de la minéralisation osseuse, ainsi qu'une calcification focale rénale et des tissus mous. Une femelle recevant la faible dose est morte le 77 <sup>e</sup> jour; sa mort n'a pas été considérée comme étant reliée au traitement.
----------------------	---------------	--	---

### TOXICITÉ CHRONIQUE DU CALCIPOTRIOL (SUITE)

Substance étudiée	Animal	Voie/Posologie	Observations importantes
Calcipotriol (MC903)	Pourceau miniature (6/dose)	Orale 0 (témoin), 1, 3 et 6 µg/kg/jour pendant les 20 premières sem., puis jusqu'à 9-18 µg/kg/jour pendant les 6 dernières sem. Total : 26 semaines	Aucune modification n'a été observée chez les animaux recevant la faible et la moyenne dose. Le passage à la forte dose a rapidement nuit aux animaux, qui ont souffert de détresse et de léthargie, en plus de perdre du poids. Ces modifications ont été accompagnées d'une légère diminution de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite. Ces facteurs sont quand même demeurés à l'intérieur des limites normales. Le calcium et l'urée sériques ont connu une augmentation, cependant que la phosphatémie était diminuée. L'autopsie a révélé que les reins des animaux ayant reçu la dose élevée étaient plus gros et présentaient une striation prononcée de la partie médullaire sur la surface incisée. Une urolithiase a été constatée chez 1 animal. L'histopathologie a révélé une nécrose tubulaire, ainsi que des calcifications rénales et parotidiennes chez les animaux ayant reçu la forte dose. Aucun animal n'est mort.

**MUTAGÉNICITÉ DU CALCIPOTRIOL**

Système d'épreuve	Épreuve	Posologie du MC903	Observations importantes
Test d'Ames	Salmonella typhi murium	0,01-1 mg/lame	MC903 ne s'est pas avéré mutagène lors de cette épreuve bactériologie <i>in vitro</i> et aux posologies testées.
Analyse des mutations du lymphome de la souris	Cellules lymphomateuses de souris L5178Y (TK+/-)	1-40 µg/ml	MC903 n'a montré aucun indice de pouvoir mutagène lors de cette épreuve <i>in vitro</i> .
Analyse du chromosome en métaphase	Lymphocytes humains	2-1 000 µg/ml	MC903 n'a montré aucun indice d'effet clastogène lors de cette épreuve cytogénétique <i>in vitro</i> .
Test du micronoyau	Moelle osseuse de souris	1 mg/kg par voie orale	MC903 n'a montré aucun pouvoir mutagène dans les conditions de ce test <i>in vivo</i> du micronoyau.

**REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE AVEC LE CALCIPOTRIOL**

Étude	Animal	Posologie du MC903	Observations importantes
Fertilité et performance de reproduction	Rat (20 mâles, 40 femelles)	6-54 µg/kg/jour voie orale	Le traitement par MC903 n'a provoqué aucune anomalie majeure parmi la progéniture et n'a pas nuit à la performance de reproduction, au développement morphologique, aux appareils auditif et visuel, ni au système comportemental.
Développement fœtal	Rat (32/dose)	6-54 µg/kg/jour voie orale	Quelques déviations mineures se sont produites chez les rates gravides qui avaient reçu du MC903 oral du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jours de la gestation, attribuables aux effets pharmacologiques du MC903 sur le métabolisme calcique. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Tératologie	Lapin (18/dose)	4-36 µg/kg/jour voie orale	La dose de 36 µg/kg/jour de MC903, administrée du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation, a eu un effet toxique chez les mères, caractérisé par des morts, des pertes de poids corporel, une diminution de l'ingestion d'aliments, une augmentation des pertes post-implantation, une diminution du poids fœtal moyen et un accroissement des modifications mineures lors de l'ossification. De légers signes de toxicité maternelle (perte de poids corporel, diminution de l'ingestion d'aliments, mort de la mère ou avortement chez 2 des 18 animaux) ont été constatés avec la dose de 12 µg/kg/jour et le poids fœtal moyen était réduit. Aucun effet indésirable sur la mère ou les fœtus n'a été observé avec la dose de 4 µg/kg/jour.
Péri et post-natal	Rat (32/dose)	6-54 µg/kg/jour voie orale	L'administration du MC903 à des rates gravides du 15 <sup>e</sup> jour de la gestation au 20 <sup>e</sup> jour post-partum n'a pas entraîné d'effets indésirables remarquables sur le développement fœtal tardif, le travail et la mise à bat, l'allaitement, la viabilité néonatale et la croissance des ratons, ni n'a engendré d'anomalies majeures.

**TOLÉRANCE LOCALE AU CALCIPOTRIOL**

<b>Essai</b>	<b>Animal</b>	<b>Posologie du calcipotriol</b>	<b>Observations importantes</b>
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	5 µg/jour, pendant 3 semaines	Seules des réactions cutanées mineures ont été constatées.
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6/ groupe)	25 µg/jour onguent c. placebo pendant 6 semaines	Le traitement a causé des réactions cutanées évidentes à moyennes du point de vue clinique, tout comme l'onguent placebo. Les réactions ont été considérées comme étant reliées au propylèneglycol contenu dans l'excipient de l'onguent. Aucune modification histopathologique indésirable n'a été observée.
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	100 mg de crème à 50 µg/g c. placebo, pendant 6 semaines	Seule une légère irritation est apparue. L'irritation s'est produite plus rapidement chez le groupe traité par calcipotriol que chez celui recevant le placebo. L'importance des réactions était similaire chez les deux groupes.
Épreuve d'irritation cutanée	Lapin (n=6)	100 µl de lotion pour le cuir chevelu à 50 µg/ml c. placebo, pendant 6 semaines	Seule une légère irritation a été observée. Un épaissement de l'épiderme a été constaté sur les surfaces traitées par calcipotriol.
Irritation oculaire aiguë	Lapin (n=3)	Une seule dose d'onguent à 5 µg	Seule une tuméfaction de la conjonctive, passagère et complètement réversible, a été observée.
Test de maximalisation du pouvoir allergique	Cochon d'Inde (n=10 pour placebo, 20 pour MC903)	0,5-5 µg/ml	MC903 a été classé comme étant un allergène potentiel faible.

**TOLÉRANCE LOCALE AU DOVOBET (50 µg/g de calcipotriol plus 0,5 mg/g de bêtaméthasone – sous forme de dipropionate**

Essai	Animal	Posologie du calcipotriol	Observations importantes
Tolérance cutanée	Lapin (n=6)	Une application quotidienne de 100 mg de Dovobet et de 100 mg d'excipient d'onguent sur des surfaces cutanées différentes, pendant 6 semaines	Aucune irritation cutanée n'a été observée. Les modifications histopathologiques constatées consistaient en une métaplasie squameuse du tissu pilocébacé et une activité comédogène attribuables à l'excipient de l'onguent.
Tolérance cutanée	Lapin (n=6)	Une application quotidienne de 100 mg de Dovobet, de calcipotriol (50 µg/g), de bêtaméthasone (0,5 mg/g) et d'excipient d'onguent sur des surfaces cutanées différentes, pendant 6 semaines	Une légère irritation cutanée attribuée principalement au calcipotriol a été observée. Les modifications histopathologiques constatées consistaient en une métaplasie squameuse du tissu pilocébacé et une activité comédogène principalement attribuables à l'excipient de l'onguent.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. ARNDT, K.A. « Psoriasis », *Manual of Dermatologic Therapeutics*, s.l., 1989, p. 119-127.
2. BELL, N.H. « Vitamin D Endocrine System », *J Clin Invest*, n° 76, p. 1-6 (1986).
3. BINDERUP, L. « MC903, a Novel Vitamin D Analogue with Potent Effects on Cell Proliferation and Cell Differentiation », *Vitamin D Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology*, AW Norman et coll., 1988, p. 300-309.
4. BINDERUP, L. et E. BRAMM. « Effect of a Novel Vitamin D Analogue Calcipotriol on Cell Proliferation and Differentiation In-Vitro and on Calcium Metabolism In-Vivo », *Biochem Pharmacol*, n° 37, p. 889-895 (1988).
5. CALVERLEY, M.J. « Synthesis of MC903, a Biologically Active Vitamin D Metabolite Analogue », *Tetrahedron*, n° 43, p. 4609-4619 (1987).
6. CLAPP, M.J.L. « The Effect of Diet on Some Parameters Measured in Toxicological Studies in the Rat » *Lab Anim*, n° 14, p. 253-261 (1980).
7. DARLEY, C.R. et coll. « Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris », *Br J Dermatol*, n° 135, p. 390-393 (1996).
8. ANGSTROM, G.W. ET E.T. LITLEDIKE. « Vitamin D Metabolism in the Pig », *Swine in Biomedical Research*, Plenum Press, s.l., 1986.
9. ESVELT, R.P. et coll. « Isolation and Characterization of 1 $\alpha$ -Hydroxy-23-carboxytetranor-vitamin D, a Major Metabolite of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> », *Biochem*, n° 18, p. 3977-3983 (1979).
10. HADDAD, J.G. et coll. « Competitive Protein-Binding Radioassay for 25-Hydroxycholecalciferol », *J Clin Endocrinol*, n° 33, p. 992-995 (1971).
11. HAUSSLER, M.R. et P.E. CORDY. « Metabolites and Analogues of Vitamin D », *JAMA*, vol. 247, n° 6, p. 841-844 (1982).
12. HAYASHI, S. et coll. « Pharmacokinetic Investigation of 17 $\alpha$ -Desoxymethasone (A41304) in Rats », *Chem Pharm Bulletin*, n° 22, p. 2771-2777 (1974).
13. HOLLIDAY, M.A. et coll. « Renal Function in Man, Dog and Rat », *Nature*, n° 193, p. 748-750 (1962).

14. HOSOMI, J. et coll. « Regulation of Terminal Differentiation of Cultured Mouse Epidermal Cells by  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  », *Endocrinol*, n° 113, p. 1950-1957 (1983).
15. HUGHES, M.R. et coll. « Radioligand Receptor Assay for 25-Hydroxyvitamin  $D_2/D_3$  and  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_2/D_3$  », *J Clin Invest*, n° 58, p. 61-70 (1976).
16. JONES, G. et coll. « Sidechain Hydroxylation of Vitamin  $D_3$  and Its Physiological Implications », *Steroids*, n° 49, p. 29-53 (1987).
17. KATO, T. et coll. « Successful Treatment of Psoriasis with Topical Application of Active Vitamin  $D_3$  Analogue,  $1\alpha,24$ -dihydroxy-cholecalciferol », *Br J Dermatol*, n° 115, p. 431-433 (1986).
18. KAWAURA, A. et coll. « Supplemental Administration of  $1\alpha$ -Hydroxyvitamin  $D_3$  Inhibits Promotion by Intrarectal Instillation of Lithocholic Acid in N-methyl-N-nitrosourea-induced Colonic Tumorigenesis in Rats », *Carcinogenesis*, n° 10, p. 647-649 (1989).
19. KOEFFLER, H.P. et coll. «  $1,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$  - In-Vivo and In-Vitro Effects on Human Preleukemic and Leukemic Cells », *Cancer Treatment Reports*, n° 65, p. 1399-1407 (1985).
20. KRAGBALLE, K. « Treatment of Psoriasis by the Topical Application of the Novel Cholecalciferol Analogue Calcipotriol (MC 903) », *Arch Dermatol*, n° 125, p. 1647-1652 (1989).
21. KRAGBALLE, K., H.I. BECK et H. SOGAARD. « Improvement of Psoriasis by a Topical Vitamin  $D_3$  Analogue (MC903) in a Double-Blind Study », *Br J Dermatol*, n° 119, p. 223-230 (1988).
22. KRAGBALLE, K. et I.L. WILDFAN. « Calcipotriol (MC-903): A Novel Vitamin  $D_3$  Analogue Stimulates Differentiation and Inhibits Proliferation of Cultured Human Keratinocytes », *Arch Dermatol Res*, n° 282, p. 164-167 (1990).
23. KRAGBALLE, K. et coll. « Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy », *Br J Dermatol*, n° 139, p. 649-654 (1998).
24. KUMAR, R. « Metabolism of  $1,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  », *Physiol Rev*, n° 64, p. 478-504 (1984).
25. LYMFIELD, Y.L. et S. SCHECHTER. « Choosing and Using a Vehicle », *J Amer Acad Derm*, n° 10, p. 56-59 (1984).
26. MAKITA, T. et coll. « Toxicologic Studies of the Hormonal Form of Vitamin  $D_3$  : Acute

- and Subacute Toxicity of  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol », *Toxicology and Applied Pharmacology*, n° 36, p. 323-329 (1976).
27. MORRISSEY, R. « Urinary System », *Monograph on Pathology of Laboratory Animals*, Heidelberg, Springer Verlag, 1986, p. 361-364.
  28. MORIMOTO, S. et coll. « An Open Study of Vitamin D<sub>3</sub> Treatment in Psoriasis Vulgaris », *Br J Dermatol*, n° 115, p. 421-429 (1986).
  29. NGUYEN, H.T. et coll. « Intranephronic Calculosis in Rats », *Am J Pathol*, n° 100, p. 39-56 (1980).
  30. ORANJE, A.P. et coll. « Topical calcipotriol in childhood psoriasis », *JAAD*, n° 36, p. 203-308 (1997).
  31. RISTOW, H.J. « 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*, n° 84, p. 1940-1944 (1987).
  32. SHELLEY, W.B. et E.D. SHELLE. « Psoriasis », *In Advance Dermatologic Therapy*, s.l., 1987, p. 420-430.
  33. SMITH, E.L. et coll. « Effect of  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the Morphologic and Biochemical Differentiation of Cultured Human Epidermal Keratinocytes Grown in Serum-Free Conditions », *J Invest Dermatol*, n° 86, p. 709-714 (1986).
  34. SMITH, E.L. et coll. « A Novel Approach for the Evaluation and Treatment of Psoriasis - Oral or Topical Use of  $1,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Can Be Safe and Effective Therapy of Psoriasis », *J Am Acad Dermatol*, n° 19, p. 516-528 (1988).
  35. SORENSEN, H. et coll. « In-Vitro Metabolism of Calcipotriol (MC903), a Vitamin D Analogue », *Biochem Pharmacol*, n° 39, p. 391-393 (1990).
  36. STABERT, B., J. ROED-PETERSEN et T. MENNE. « Efficacy of Topical Treatment in Psoriasis With MC903, a New Vitamin D Analogue », *Acta Derm Venereol*, n° 69, p. 147-150 (1989).
  37. TREES, S. et R. MARKS. « An Explanation for the Placebo Effect of Bland Ointment Bases », *Br J Dermatol*, n° 92, p. 195-198 (1975).
  38. WESTER, R.C. et coll. « In-Vivo Percutaneous Absorption of Hydrocortisone in Psoriatic Patients and Normal Volunteers », *J Am Acad Dermatol*, n° 8, p. 645-647 (1983).
  39. WOOD, A.W. et coll. «  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Inhibits Phorbol Ester-Dependent

Chemical Carcinogenesis in Mouse Skin », *Biochem Biophys Res Com*, n° 116, p. 605-611 (1983).

40. Données sur les essais cliniques et les effets indésirables conservées chez Leo Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.