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

PrBRYHALIMC

Lotion de propionate d'halobétasol
0,01 % p/p

Corticostéroïde topique

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date d'approbation initiale:
13 avril 2021

Date de révision :
14 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272985

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Dose recommandée et modification posologique 4

4.3 Reconstitution 5

4.4 Administration 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6

7.1 Populations particulières 8

7.1.1 Femmes enceintes 8

7.1.2 Allaitement 9

7.1.3 Enfants 9

7.1.4 Personnes âgées 10

8 EFFETS INDÉSIRABLES 10

8.1 Aperçu des effets indésirables 10

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 10

8.2.1 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques chez les enfants 11

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .. 11

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 11

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 11

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 11

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 11
10.1 Mode d'action 11
10.2 Pharmacodynamie 11
10.3 Pharmacocinétique 12
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 13
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 13

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 14
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 14
14 ESSAIS CLINIQUES 16
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 16
14.2 Résultats de l'étude 18
15 MICROBIOLOGIE 19
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 19

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BRYHALI (propionate d'halobétasol) est un corticostéroïde topique de puissance élevée à très élevée indiqué pour le soulagement des dermatoses sensibles aux corticostéroïdes et le traitement topique du psoriasis en plaques.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de BRYHALI chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : BRYHALI n'a été utilisé que chez un nombre limité de sujets âgés de 65 ans ou plus lors des essais cliniques; par conséquent, son innocuité et son efficacité n'ont pu être établies au sein de cette population de patients (*voir* 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

BRYHALI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux). Pour obtenir une liste complète, *voir* 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

BRYHALI est également contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux autres corticostéroïdes;
- pour le traitement des affections cutanées d'origine virale, dont l'herpès, la vaccine et la varicelle;
- dans le cas des infections cutanées non traitées d'origine bactérienne, tuberculeuse ou fongique.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

BRYHALI est strictement réservé à un usage dermatologique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (*voir* 1.1 Enfants et 7.1.3 Enfants).

BRYHALI ne doit pas être utilisé chez les enfants. En raison du rapport plus élevé entre la surface de la peau et la masse corporelle, les enfants courent un plus grand risque de présenter une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), une insuffisance glucocorticoïde après l'arrêt du traitement et un syndrome de Cushing pendant le traitement.

La dose totale de BRYHALI utilisée ne doit pas être supérieure à environ 50 g par semaine, compte tenu du risque de suppression de l'axe HHS associé à ce médicament.

Appliquer une mince couche de BRYHALI une fois par jour de manière à couvrir uniquement les régions atteintes et masser doucement pour la faire pénétrer. Si le patient prend un bain ou une douche avant l'application du produit, il doit bien sécher sa peau avant d'appliquer la lotion. La lotion ne doit pas être appliquée sous un pansement occlusif, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Une évaluation périodique est recommandée afin de déceler tout signe de suppression de l'axe HHS, particulièrement chez les patients utilisant BRYHALI de façon ininterrompue pendant une période maximale de 8 semaines (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interrompre le traitement lorsque l'affection cutanée a été enrayée. Il n'est pas recommandé d'utiliser BRYHALI de façon ininterrompue pendant plus de 8 semaines. En l'absence d'amélioration au bout de 8 semaines de traitement, il peut être nécessaire de revoir le diagnostic.

L'efficacité et l'innocuité de BRYHALI chez les patients dont le psoriasis en plaques couvre plus de 12 % de la surface corporelle n'ont pas été établies (*voir* 14 ESSAIS CLINIQUES).

4.3 Reconstitution

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

4.4 Administration

BRYHALI ne doit pas être appliqué sous un pansement occlusif. BRYHALI est strictement réservé à un usage externe.

Ne pas appliquer BRYHALI sur les yeux, le nez, la bouche et les autres muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer ceux-ci abondamment à l'eau froide.

BRYHALI ne doit pas être appliquée sur le visage, le cuir chevelu, l'aine ou l'aisselle.

5 SURDOSAGE

Après son application topique, BRYHALI peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets généraux, dont la suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) avec risque d'insuffisance glucocorticostéroïdienne après l'arrêt du traitement. En cas de suppression de l'axe HHS, interrompre graduellement le traitement en réduisant la quantité appliquée et la fréquence des applications. Le rétablissement de la fonction de l'axe HHS est généralement rapide et complet après l'interruption du traitement par les corticostéroïdes topiques. Des signes et des symptômes d'insuffisance glucocorticostéroïdienne surviennent rarement, mais lorsqu'ils se manifestent, il faut recourir à un apport complémentaire de corticostéroïdes à action générale.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Lotion à 0,01 % p/p	Carbomère copolymère de type B, carbomère homopolymère de type A, eau purifiée, EDTA disodique dihydraté, huile minérale légère, hydroxyde de sodium, méthylparabène, monooléate de sorbitane, propylparabène, sébacate de diéthyle et solution de sorbitol à 70 %

* Le produit est exempt de parfum, de colorant et d'alcool.

BRYHALI est une lotion de couleur blanche à blanc cassé, légère et non grasse offerte dans un tube en aluminium blanc de 45, 60 et 100 g contenant 0,1 mg d'halobétasol par gramme. Les échantillons remis aux médecins sont présentés dans des tubes d'aluminium blancs de 3 g. Il est offert dans une formulation contenant des produits hydratants connus, comme le sébacate de diéthyle, l'huile minérale légère et la solution de sorbitol, qui peuvent atténuer la sécheresse de la peau.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une importante absorption dans la circulation générale peut survenir lorsque les stéroïdes sont appliqués sur de grandes surfaces corporelles. Pour réduire ce risque, lorsqu'un traitement prolongé est prévu, il faut interrompre périodiquement le traitement ou ne traiter qu'une partie du corps à la fois.

Épreuves de laboratoire : Les patients qui reçoivent une dose élevée d'un stéroïde topique puissant appliqué sur une grande surface doivent faire l'objet d'évaluations périodiques afin de déceler tout signe de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Cela peut être fait en utilisant l'épreuve de stimulation par l'ACTH ou les tests qui permettent de déterminer le cortisol plasmatique du matin et le cortisol urinaire libre. Les patients qui reçoivent des corticostéroïdes très puissants ne doivent pas être traités pendant plus de huit semaines à la fois et il est recommandé de ne traiter que de petites surfaces à la fois en raison du risque accru de suppression de l'axe HHS.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été effectuée pour évaluer le pouvoir cancérigène du propionate d'halobétasol. Des évaluations du pouvoir mutagène de l'halobétasol se sont avérées positives lors de deux tests sur la génotoxicité. L'halobétasol s'est révélé positif dans un test du micronoyau effectué in vivo chez le hamster chinois et dans

un essai in vitro de mutagénicité sur cellules de lymphome de souris. Dans d'autres tests sur la génotoxicité, dont le test Ames/Salmonella, le test d'échange des chromatides-sœurs, et les études sur les aberrations chromosomiques des cellules germinales et somatiques de rongeurs, de même que dans le test de vérification pour déterminer les mutations ponctuelles chez les mammifères, le propionate d'halobétasol ne s'est pas révélé génotoxique.

Endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que l'halobétasol supprime l'axe HHS. Les effets généraux des corticostéroïdes topiques peuvent comprendre la suppression réversible de l'axe HHS et le risque d'insuffisance glucocorticostéroïdienne. Ces effets peuvent survenir pendant le traitement ou après la fin du traitement par le corticostéroïde topique.

Le risque d'une suppression de l'axe HHS lié à l'utilisation de BRYHALI a été évalué dans le cadre d'une étude menée auprès de 19 sujets adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré ou sévère touchant au moins 20 % de leur surface corporelle. Une suppression de l'axe HHS a été signalée chez 1 sujet (5,6 %) à la 4e semaine et chez 3 sujets (15,8 %) à la 8e semaine. Les 3 sujets concernés ont obtenu des résultats normaux au test permettant de déceler une suppression de l'axe HHS après l'arrêt du traitement (*voir* 14 ESSAIS CLINIQUES).

Une absorption dans la circulation générale étant toujours possible, l'utilisation de corticostéroïdes topiques, y compris BRYHALI, peut nécessiter une évaluation périodique du patient afin de déceler tout signe de suppression de l'axe HHS. Les facteurs qui prédisposent un patient à une telle suppression lors de l'utilisation d'un corticostéroïde topique comprennent les suivants : puissance élevée du corticostéroïde, application du produit sur de grandes surfaces, application du produit sous un pansement occlusif, application sur une barrière cutanée altérée, utilisation concomitante de plusieurs produits renfermant des corticostéroïdes, insuffisance hépatique et utilisation du produit à un jeune âge. L'épreuve de stimulation par l'ACTH (corticostimuline) peut servir à évaluer la suppression de l'axe HHS chez le patient.

En cas de suppression avérée de l'axe HHS, il faut tenter de réduire progressivement la dose jusqu'au sevrage, de réduire la fréquence des applications ou de remplacer le corticostéroïde par un autre corticostéroïde moins puissant. Des manifestations d'insuffisance surrénalienne peuvent nécessiter l'administration de corticostéroïdes à action générale additionnels. Le rétablissement de la fonction de l'axe HHS est généralement rapide et complet après l'interruption du traitement par les corticostéroïdes topiques.

Les effets généraux des corticostéroïdes topiques peuvent également comprendre le syndrome de Cushing, l'hyperglycémie et la glycosurie. L'utilisation concomitante de plus d'un produit contenant un corticostéroïde risque d'accroître l'exposition générale totale aux corticostéroïdes. Il se peut que les enfants soient plus susceptibles que les adultes de subir les effets toxiques généraux des corticostéroïdes topiques, parce que le rapport surface corporelle-masse corporelle est plus élevé dans leur cas (*voir* 7.1.3 Enfants).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de BRYHALI chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Étant donné que les corticostéroïdes subissent une biotransformation hépatique, la prudence est de mise lorsqu'BRYHALI est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

L'eczéma allergique de contact associé aux corticostéroïdes se caractérise généralement par une absence de guérison plutôt que par une exacerbation clinique. Envisager de confirmer le diagnostic clinique d'eczéma allergique de contact en effectuant les tests cutanés qui s'imposent. Cesser le traitement par BRYHALI en cas d'apparition d'un eczéma allergique de contact.

Ophtalmologique

Ce produit n'a pas été conçu pour un usage ophtalmique et ne doit pas être appliqué dans les yeux ni dans la région périoculaire.

L'utilisation de corticostéroïdes topiques peut accroître le risque de cataracte sous-capsulaire postérieure et de glaucome. Des cas de cataracte et de glaucome chez des patients qui utilisaient des corticostéroïdes topiques ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance de ces produits. Par conséquent, il faut conseiller aux patients de signaler tout symptôme visuel et envisager de les orienter vers un ophtalmologiste à des fins d'évaluation.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Reproduction/fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du propionate d'halobétasol sur la fertilité humaine. [*Voir* la description des études de fertilité menées chez l'animal à la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE]

Peau

L'usage prolongé de corticostéroïdes topiques peut provoquer une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés. En pareil cas, il faut interrompre le traitement.

Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui souffrent d'une dermatite de stase ou d'une autre affection cutanée attribuable à un trouble circulatoire, chez les patients hypersensibles et chez ceux qui souffrent de glaucome.

Il faut utiliser un antimicrobien adéquat en présence d'une infection cutanée ou en cas d'apparition d'une telle infection. Si l'on n'obtient pas une réponse rapidement, il faut interrompre le traitement par BRYHALI jusqu'à ce que l'infection ait été traitée efficacement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de BRYHALI chez les femmes enceintes pour documenter le risque de malformation grave, de fausse couche ou d'issue défavorable pour la mère ou le fœtus associé à ce produit. Par conséquent, l'utilisation de BRYHALI n'est pas recommandée chez les femmes enceintes. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle utilise ce médicament, il faut interrompre le traitement.

Données chez l'animal

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes et embryotoxiques chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils ont été administrés à faibles doses par voie générale. Certains corticostéroïdes se sont révélés tératogènes après leur administration par voie topique. Il a été démontré que le propionate d'halobétasol provoque des malformations chez les rejetons de rates et de lapines qui ont reçu cet agent par voie orale durant l'organogenèse à des doses de 0,04 à 0,1 mg/kg/jour et de 0,01 mg/kg/jour, respectivement. Le propionate d'halobétasol s'est révélé embryotoxique chez le lapin, mais pas chez le rat. Des cas de fente palatine ont été observés chez le rat et chez le lapin. Des cas de hernie ombilicale ont été notés chez le rat, mais il n'y en a eu aucun chez le lapin. La dose topique de BRYHALI utilisée chez l'humain s'est révélée embryotoxique chez le lapin.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de propionate d'halobétasol ou de ses métabolites dans le lait humain, sur les effets chez les enfants nourris au sein ou sur la production de lait après le traitement par BRYHALI.

Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont présents dans le lait maternel humain et pourraient arrêter la croissance, perturber la production endogène des corticostéroïdes ou provoquer d'autres effets néfastes. Il n'a pas été déterminé si l'administration topique des corticostéroïdes peut entraîner une absorption générale suffisante pour produire des quantités décelables dans le lait maternel humain.

Il convient de tenir compte des bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson par rapport au besoin clinique de BRYHALI chez la mère, ainsi que des effets indésirables possibles de BRYHALI chez l'enfant nourri au sein.

Avertir les femmes qui allaitent de ne pas appliquer BRYHALI directement sur le mamelon ou l'aréole pour éviter toute exposition directe pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BRYHALI n'ont fait l'objet d'aucune évaluation chez les enfants de moins de 18 ans.

En raison du rapport plus élevé entre la surface de la peau et la masse corporelle, les enfants sont exposés à un risque accru de suppression de l'axe HHS et de syndrome de Cushing lorsqu'ils sont traités par des corticostéroïdes topiques. Il y a donc un risque accru d'insuffisance surrénalienne pendant le traitement ou après l'arrêt de celui-ci. Des effets indésirables, comme des stries, ont été signalés lors de l'utilisation de corticostéroïdes topiques chez les nourrissons et les enfants (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Des cas de suppression de l'axe HHS, de syndrome de Cushing, de retard de croissance linéaire, de gain pondéral retardé et d'hypertension intracrânienne ont été signalés chez des enfants traités par des corticostéroïdes topiques. La suppression surrénalienne chez les enfants se manifeste par un faible taux de cortisol plasmatique et une absence de réponse à la stimulation par l'ACTH. L'hypertension intracrânienne se manifeste par un bombement des fontanelles, des céphalées et un œdème papillaire bilatéral (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

7.1.4 Personnes âgées

BRYHALI n'a été utilisé que chez un nombre limité de sujets âgés de 65 ans ou plus lors des essais cliniques; par conséquent, son innocuité et son efficacité n'ont pu être établies au sein de cette population de patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables locales causées par les corticostéroïdes topiques peuvent comprendre les suivantes : atrophie, stries, télangiectasie, sensation de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse, folliculite, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite périorale, eczéma allergique de contact, surinfection et miliaire. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire en cas d'application sous un pansement occlusif, d'utilisation prolongée ou d'utilisation d'un corticostéroïde de puissance élevée, tel que BRYHALI. Certaines réactions indésirables locales peuvent être irréversibles.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre d'études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées par un excipient et menées à double insu, des données sur l'innocuité ont été recueillies après le début de l'étude chez 426 adultes atteints de psoriasis en plaques et ayant suivi un traitement par BRYHALI. Les sujets ont utilisé BRYHALI une fois par jour pendant une période maximale de 8 semaines. Le tableau 1 fait état des effets indésirables qui sont survenus chez au moins 1 % des patients ayant suivi un traitement par BRYHALI et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant utilisé l'excipient.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients ayant suivi un traitement par BRYHALI jusqu'à la 8e semaine

	BRYHALI (N = 284)	Excipient (N = 142)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	2,5 %	1,4 %
Gastro-entérite	1,1 %	0,7 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	1,1 %	0,7 %

	BRYHALI (N = 284)	Excipient (N = 142)
Affections vasculaires		
Hypertension	1,4 %	0,7 %

8.2.1 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques chez les enfants

Aucune étude clinique n'a été menée chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : dermatite au point d'application, décoloration au point d'application, prurit au point d'application.

Infections et infestations : infection au point d'application.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucun résultat lié aux paramètres hématologiques ou biologiques n'a semblé être lié au traitement dans l'une ou l'autre des études comportant des sujets atteints de psoriasis en plaques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

BRYHALI n'a fait l'objet d'aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-médicament.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le propionate d'halobétasol appartient à la classe des corticostéroïdes topiques extrêmement puissants. Comme d'autres corticostéroïdes topiques, le propionate d'halobétasol a des effets anti-inflammatoires, antiprurigineux et vasoconstricteurs. Le mécanisme anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques, en général, n'est pas clairement établi. Cependant, on pense que les corticostéroïdes agissent par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A2, collectivement appelées lipocortines. Selon une hypothèse, ces protéines contrôleraient la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation, comme des prostaglandines et des leucotriènes, en inhibant la libération de l'acide arachidonique, qui est leur précurseur commun. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides constituant les membranes cellulaires par la phospholipase A2.

10.2 Pharmacodynamie

Selon des tests de vasoconstriction menés avec BRYHALI auprès de sujets en santé, la

préparation est de puissance élevée ou très élevée par rapport à d'autres corticostéroïdes topiques.

Il a été démontré qu'BRYHALI supprime l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

La suppression de l'axe HHS a été évaluée dans le cadre de l'étude 501 à la suite d'un traitement topique quotidien de 57 jours par la préparation finale de BRYHALI destinée à la commercialisation. L'incidence de cet effet indésirable était faible : il a été observé chez 1 sujet (5,6 %) au jour 29 et chez 3 sujets (15,8 %) au jour 57. Tous ces sujets ont obtenu un résultat normal au test permettant de déceler une suppression de l'axe HHS lors d'une visite de suivi non planifiée.

10.3 Pharmacocinétique

La concentration maximale du propionate d'halobétasol et l'exposition à cet agent qui ont été observées respectivement les jours 14-15 et les jours 28-29 après l'application de la lotion étaient similaires. La concentration maximale (C_{max}) moyenne du propionate d'halobétasol était de 8,60 pg/mL les jours 1-2, de 31,2 pg/mL les jours 14-15, et de 28,7 pg/mL les jours 28-29. L'ASC_{0-t} moyenne du propionate d'halobétasol s'est établie à 678 pg•h/ml les jours 1-2, à 2160 pg•h/mL les jours 14-15 et à 2060 pg•h/mL les jours 28-29. Le temps médian écoulé avant l'atteinte de la C_{max} (T_{max} médian) était de 4,95 h les jours 1-2, de 4,83 h les jours 14-15 et de 5,55 h les jours 28-29. La concentration minimale (C_{min}) moyenne (É.T.) était de 0 pg/mL les jours 1-2, de 6,55 (29,3) pg/mL les jours 14-15 et de 5,37 (23,4) pg/mL les jours 28-29.

L'ASC_{0-t} moyenne (É.T.) du propionate d'halobétasol s'est établie à 678 pg•h/mL les jours 1-2, à 2160 (2440) pg•h/mL les jours 14-15 et à 2060 (2760) pg•h/mL les jours 28-29. Ces valeurs doivent être interprétées avec circonspection, puisqu'elles n'ont été calculées qu'à partir des données d'un seul sujet dans le cas des jours 1-2 et de celles de 2 sujets dans le cas des jours 14-15 et dans celui des jours 28-29. Il a été impossible de calculer l'ASC_{0-24} h des jours 1-2 et des jours 28-29 en raison du faible taux d'exposition au propionate d'halobétasol et du nombre élevé de valeurs inférieures au seuil d'évaluation quantitative ces jours-là. L'ASC_{0-24} h du propionate d'halobétasol calculée pour les jours 14-15 était de 3890 pg•h/mL; il est toutefois à noter que cette valeur a été obtenue à partir des données d'un seul sujet. Les ASC moyennes qui ont été calculées ne concordent pas avec le profil des courbes de la concentration moyenne en fonction du temps, puisqu'il y avait des moyennes et des erreurs types nulles dans ces courbes et que les ASC n'ont été calculées qu'à partir des données des sujets pour lesquels on disposait de 3 concentrations de propionate d'halobétasol mesurables consécutives (c.-à-d. aucune concentration inférieure au seuil d'évaluation quantitative).

Les paramètres pharmacocinétiques du propionate d'halobétasol calculés après l'administration de BRYHALI sont résumés au tableau 2.

Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du propionate d'halobétasol après l'administration de BRYHALI

Paramètre	N	Jours 1-2 Moyenne (É.T.)	N	Jours 14-15 Moyenne (É.T.)	N	Jours 28-29 Moyenne (É.T.)
C_{max} (pg/mL)	21	8,60 (28,5)	20	31,2 (62,2)	19	28,7 (71,2)
C_{min} (pg/mL)	21	0 (0)	20	6,55 (29,3)	19	5,37 (23,4)
T_{max} (h)	2	4,95 (4,17)	5	4,83 (5,01)	5	5,55 (4,36)
ASC_{0-t} (pg•h/mL)	1	678 (n.d.)	2	2160 (2440)	2	2060 (2760)
$ASC_{0-24\ h}$ (pg•h/mL)	0	-	1	3890 (n.d.)	0	0

É.T. : écart-type; n.d. : non disponible

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage :

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel.
La durée d'utilisation après ouverture est de 8 semaines. On ne dispose pas de données sur la stabilité du produit au-delà de 8 semaines après l'ouverture du contenant.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

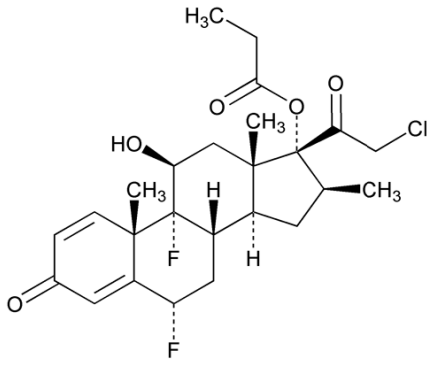
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

BRYHALI contient du tazarotène comme ingrédient actif dans une lotion de couleur blanche à blanc cassé, légère et non grasse conçue pour un usage topique. La formulation de BRYHALI est issue d'un système d'émulsification polymérique (PRISMATREX^{MC}) qui maintient la distribution de la taille des gouttelettes d'émulsion de manière stable dans le temps et sur une gamme de températures. Ce système fournit des émulsions stables en ancrant ses parties hydrophobes et en formant une couche de gel adsorbée autour de chaque gouttelette d'huile. Le pH cible du produit (5,0-6,0) est contrôlé par la quantité de polymère et de base (hydroxyde de sodium) présente dans la formulation. Cette tranche de pH correspond au pH toléré par la peau sans causer d'irritation.

Substance pharmaceutique

Nom propre:	Propionate d'halobétasol
Nom chimique:	21-chloro-6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-pregna-1,4-diène-3-20-dione,17-propionate
Formule moléculaire:	$C_{25}H_{31}ClF_2O_5$
Masse moléculaire:	484,96 g/mol

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques

Description:	Le propionate d'halobétasol est une poudre ou un solide blanc cristallin.
Solubilité:	Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol (37 %), le diméthylsulfoxyde (> 50 %), les diesters (p. ex., l'adipate de dibutyle) et légèrement soluble dans les monoesters en chaîne longue (myristate d'isopropyle).
Point de fusion:	Le point de fusion se situe entre 200 et 216 °C, avec décomposition.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des essais cliniques sur BRYHALI

Nº d'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai 1	Étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par excipient visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la lotion BRYHALI dans le traitement du psoriasis en plaques	BRYHALI (PH à 0,01 %) Traitement de référence : Lotion d'excipient Le produit testé et le traitement de référence ont été appliqués par voie topique une fois par jour pendant 8 semaines.	BRYHALI : 143 sujets Excipient : 74 sujets	BRYHALI: (20 – 88) Excipient : (20 – 85)	BRYHALI : 85 H/58 F Excipient : 39 H/35 F
Essai 2	Étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par excipient visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de BRYHALI dans le traitement du psoriasis en plaques	BRYHALI (PH à 0,01 %) Traitement de référence : Lotion d'excipient Le produit testé et le traitement de référence ont été appliqués par voie topique une fois par jour pendant 8 semaines.	BRYHALI : 142 sujets Excipient : 71 sujets	BRYHALI : (19 – 83) Excipient : (22 – 80)	BRYHALI : 87 H/55 F Excipient : 42 H/29 F

Essai 3	Étude de phase II multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par excipient visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de BRYHALI à celles de la crème de propionate d'halobetasol 0,05 % dans le traitement du psoriasis en plaques	Produit testé : BRYHALI (PH à 0,01 %) Traitement de référence : Crème de propionate d'halobetasol (PH) à 0,05 % Lotion d'excipient Crème d'excipient Le produit testé et le traitement de référence ont été appliqués par voie topique une fois par jour pendant 2 semaines.	BRYHALI : 60 sujets Crème de propionate d'halobetasol : 57 sujets Lotion d'excipient: 17 sujets Crème d'excipient: 16 sujets	BRYHALI : (18 – 76) Crème de propionate d'halobetasol : (26 – 72) Lotion d'excipient: (30 – 60) Crème d'excipient: (23 – 72)	BRYHALI : 35 H/25 F Crème de propionate d'halobetasol : 30 H/27 F Lotion d'excipient: 11 H/6 F Crème d'excipient: 4 H/12 F

(Essai 1 : V01-122A-301; essai 2 : V01-122A-302; essai 3 : V01-122A-203)
PH : propionate d'halobétasol

L'utilisation de l'halobétasol pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère a été évaluée dans le cadre de deux essais pivots prospectifs, multicentriques, randomisés et à double insu (essai 1 et essai 2). Ces essais ont été menés auprès de 430 sujets âgés de 18 ans ou plus atteints d'un psoriasis modéré ou sévère qui touchait de 3 à 12 % de leur surface corporelle à l'exception du visage, du cuir chevelu, des paumes de mains, des plantes de pieds, des aisselles et des zones intertrigineuses. Les sujets ont appliqué la lotion de propionate d'halobétasol ou l'excipient une fois par jour pendant une période maximale de 8 semaines sur l'ensemble des régions cutanées touchées par la maladie.

L'évaluation de l'efficacité reposait principalement sur les résultats obtenus à l'échelle IGA (*Investigator's Global Assessment*; évaluation globale par l'investigateur), une échelle allant de 0 à 4 (où 0 dénote une disparition complète des lésions; 1, une disparition quasi complète des lésions; 2, un psoriasis léger; 3, un psoriasis modéré; et 4, un psoriasis sévère), qui permet d'évaluer les régions touchées par le psoriasis en plaques. En outre, l'atténuation des signes de psoriasis (érythème, épaisseur des plaques et desquamation) a été évaluée au moyen d'échelles allant de 0 (absence de signes) à 4 (signes sévères). Des évaluations de la réduction du pourcentage de surface corporelle touchée par le psoriasis ont également été effectuées, et les patients ont rempli le questionnaire DLQI (*Dermatology Life Quality Index*; questionnaire de qualité de vie en dermatologie), un outil d'évaluation portant précisément sur les affections cutanées, dont l'utilisation a été validée chez les patients atteints de psoriasis.

L'étude de phase II (essai 3) comprenait les mêmes évaluations de l'efficacité que les études pivots de phase III, et on y a utilisé la même définition de la réussite du traitement (selon l'échelle IGA) que dans ces études. Les améliorations de 2 grades de chacun des scores relatifs aux signes du psoriasis et les variations du pourcentage de surface corporelle touchée

par le psoriasis ont été évaluées. Le traitement a duré 2 semaines lors de cette étude, soit la durée qui est recommandée dans le cas de la lotion.

14.2 Résultats de l'étude

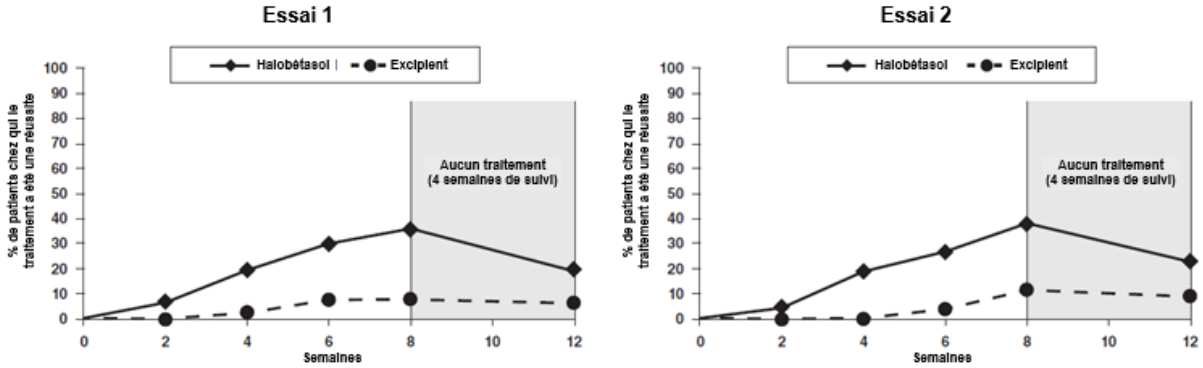
Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients chez lesquels le traitement avait été une réussite à la 8e semaine. Par définition, la réussite du traitement correspondait à un score IGA dénotant une « disparition complète » ou une « disparition quasi complète » des lésions et à une amélioration d'au moins 2 grades de ce score par rapport au départ. Les résultats obtenus pour le paramètre d'efficacité principal lors des essais 1 et 2 sont répertoriés dans le tableau 3. Dans ces deux essais, le taux de réussite du traitement s'est révélé statistiquement significatif dans le groupe BRYHALI, comparativement au groupe excipient ($p < 0,001$). Les paramètres d'efficacité secondaires correspondaient également au pourcentage de patients chez qui le traitement avait été une réussite, mais dans ce cas, les résultats obtenus à la 12e semaine (après 4 semaines de suivi) et à la 6e, à la 4e et à la 2e semaine ont fait l'objet d'une analyse séquentielle avec étapes éliminatoires. La figure 1 illustre les résultats de l'analyse secondaire du paramètre d'efficacité principal.

Tableau 4 – Résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal obtenus à la 8e semaine chez les patients atteints d'un psoriasis en plaques modéré ou sévère

	Essai 1		**Essai 2**	
	BRYHALI N = 143	**Excipient N = 74**	**BRYHALI N = 142**	**Excipient N = 71**
Taux de réussite du traitement selon l'échelle IGA à la 8e semaine*	37 %	8 %	38 %	12 %
Valeur *p*	< 0,001 %		< 0,001 %	

* Population en intention de traiter. La réussite du traitement correspondait par définition à un score IGA dénotant une « disparition complète » ou une « disparition quasi complète » des lésions et à une amélioration d'au moins 2 grades de ce score par rapport au départ. Disparition complète = aucun signe de desquamation, aucun signe d'érythème, aucun signe d'épaississement des plaques au-dessus du niveau normal de la peau. Disparition quasi complète = quelques plaques de fines squames, érythème rose pâle/rouge pâle sur la plupart

des plaques, plaques d'épaisseur légère ou difficilement perceptible au-dessus du niveau normal de la peau.



*Dans l'essai 2, la différence observée entre les traitements à la 2e semaine n'était pas statistiquement significative.

Halobétasol : BRYHALI

Figure 1 – Résultats relatifs à l'efficacité* au fil du temps : réussite du traitement selon l'échelle IGA

15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

<u>Toxicologie générale</u>

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été effectuée pour évaluer le pouvoir cancérigène du propionate d'halobétasol.

Génotoxicité

Ames/Salmonella

Le pouvoir mutagène du propionate d'halobétasol a été évalué à l'aide du test d'Ames sur les microsomes de Salmonella. Un inhibiteur époxyde-hydratase et réducteur-glutathion, l'oxyde-2,3 de trichloro-1,1,1 propène, a également été inclus dans le test de façon à accroître la sensibilité de ce dernier au pouvoir mutagène de l'époxyde. Les résultats de cette étude ont démontré que le propionate d'halobétasol n'a aucun pouvoir mutagène sur les cellules bactériennes, avec ou sans activation métabolique, dans les conditions de l'essai.

Épreuve permettant de déceler les anomalies nucléaires dans les noyaux de cellules somatiques pendant l'interphase chez le hamster chinois

Les effets mutagènes potentiels du propionate d'halobétasol sur les cellules somatiques de la moelle osseuse pendant l'interphase ont été évalués chez le hamster chinois. Le propionate d'halobétasol a été administré à des groupes d'étude composés de 6 ou 8 hamsters/sexe/groupe, en doses orales quotidiennes uniques de 750, 1500, 3000 et 6000 mg/kg pendant 2 jours de suite. Les hamsters ont été sacrifiés 24 heures après l'administration de la deuxième dose et des frottis de moelle osseuse ont été préparés. Des groupes témoins ont reçu l'excipient (de la carboxyméthylcellulose [CMC] à 0,5 %) et un groupe témoin actif a reçu 128 mg/kg de cyclophosphamide. Les anomalies nucléaires notées dans les cellules de la moelle osseuse étaient significativement plus importantes chez les animaux qui avaient reçu les trois plus faibles doses de propionate d'halobétasol que chez ceux des groupes témoins. Dans ces conditions expérimentales, le propionate d'halobétasol a exercé une action mutagène sur les cellules somatiques de la moelle osseuse chez le hamster.

Un autre stéroïde puissant, le propionate de clobétasol, a également produit des anomalies nucléaires dans les cellules de la moelle osseuse du hamster chinois lorsqu'il a été administré à raison de 1250, 2500 et 5000 mg/kg dans une étude similaire.

Échange des chromatides-sœurs

Le pouvoir mutagène potentiel du propionate d'halobétasol sur les cellules somatiques (moelle osseuse) par le test d'échange des chromatides-sœurs (ÉCS) a été évalué. Le propionate d'halobétasol a été administré à des groupes d'étude composés de 4 hamsters chinois/sexe/groupe, en doses orales uniques de 1500, 3000 et 6000 mg/kg dans un volume de 20 mL/kg de CMC à 0,5 %. Deux heures avant l'administration de ces doses, les animaux ont reçu un implant sous-cutané de 45 mg de 5-bromodésoxyuridine en comprimé. Après 24 heures, les hamsters ont reçu 10 mg/kg de colcémide par voie intrapéritonéale (i.p.) puis ont été sacrifiés; les préparations de moelle osseuse ont par la suite été faites et colorées pour évaluer l'ÉCS. Les groupes témoins, dont l'un avait reçu l'excipient et l'autre un témoin actif (100 mg/kg de DMBA), ont été évalués de la même façon. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune augmentation significative du nombre d'ÉCS, comparativement au groupe témoin qui avait reçu l'excipient.

Lymphome chez la souris

Le pouvoir mutagène du propionate d'halobétasol sur les cellules de lymphome de souris L5178Y/TK+/- a été évalué in vitro avec et sans activation microsomique. Les résultats se traduisaient par le nombre de mutants TK-/- induits/106 cellules survivantes. Au début de l'essai fait avec l'activation microsomique, les deux doses faibles de 8,125 et de 16,25 mg/mL n'ont pas augmenté la fréquence de mutation. Les trois doses élevées situées entre 32,5 et 130 mg/mL ont toutefois augmenté la fréquence des mutations. Des effets similaires se sont produits lorsque les doses ont été testées de nouveau dans les cellules. La fréquence des mutations a augmenté avec les cinq doses testées lorsqu'il y avait activation métabolique. La précipitation du produit testé a été observée après une période de traitement de 4 heures. Dans ces conditions expérimentales, le propionate d'halobétasol a exercé une activité mutagène sur le lymphome de souris, avec et sans activation métabolique. Le propionate de clobétasol a par la suite été évalué dans les mêmes conditions et n'a pas présenté de signes

d'activité mutagène. Lorsque des concentrations solubles ont été testées, elles n'ont pas produit d'augmentation marquée de la fréquence des mutations, comparativement au témoin. Les concentrations supérieures à 56 mg/mL en l'absence d'activation microsomique se sont révélées cytotoxiques pour les cellules de lymphome de souris. La fréquence des mutations n'a donc pas été déterminée à cette concentration.

Études chromosomiques sur l'épithélium germinatif mâle/spermatocytes – Souris

Le pouvoir mutagène du propionate d'halobétasol sur l'épithélium germinatif, particulièrement sur la formation potentielle d'aberrations chromosomiques dans les spermatocytes de souris, a été évalué. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale en doses quotidiennes de 333 et de 1000 mg/kg dans un volume de 20 mL/kg de CMC à 0,5 %. Les doses ont été administrées de façon intermittente pendant 5 jours (jours 0, 2, 3, 5 et 9) à des groupes d'étude composés de 15 souris mâles/groupe, dont un groupe témoin ne recevant que l'excipient. Trois jours plus tard, les souris ont reçu 10 mg/kg de colcémide puis ont été sacrifiées. Des préparations en gouttes ont été faites à partir du parenchyme testiculaire; 100 lames de métaphases ont été évaluées par animal. Les résultats de cette étude n'ont montré aucun signe d'activité mutagène du propionate d'halobétasol sur les spermatocytes de souris. La fréquence des aberrations chromosomiques ne présentait pas d'augmentation liée à la dose, mais un profil d'échange chromosomique quadrivalent a été noté avec la faible dose. Des décès sont survenus dans les deux groupes ayant reçu le propionate d'halobétasol (dose faible et dose élevée).

Le propionate de clobétasol a par la suite été évalué dans une étude chromosomique comparative sur les spermatocytes de souris et n'a pas produit d'aberrations chromosomiques.

Études chromosomiques sur l'épithélium germinatif mâle/spermatogonies – Souris

Le pouvoir mutagène du propionate d'halobétasol sur l'épithélium germinatif, particulièrement sur la formation potentielle d'aberrations chromosomiques dans les spermatogonies de souris, a été évalué. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale pendant 5 jours de suite en doses quotidiennes de 1667 et 5000 mg/kg dans un volume de 20 mL/kg de CMC à 0,5 %, à des groupes d'étude composés de 12 mâles/groupe, dont un groupe témoin ne recevant que l'excipient. Les souris ont été sacrifiées un jour après l'administration de la dernière dose, après avoir reçu 10 mg/kg de colcémide. Des préparations en gouttes ont été faites à partir du parenchyme testiculaire; 100 lames de métaphases ont été évaluées par animal. Les résultats de cette étude ont révélé que le propionate d'halobétasol n'exerçait aucun pouvoir mutagène sur les spermatogonies de souris.

Le pouvoir mutagène du propionate de clobétasol sur les spermatogonies de souris a par la suite été évalué dans une étude similaire; il n'a produit aucune aberration chromosomique.

Études chromosomiques sur les cellules somatiques – Hamster chinois

Le pouvoir mutagène du propionate d'halobétasol sur les cellules somatiques (moelle osseuse) a été évalué chez le hamster chinois. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale en doses uniques de 1250, 2500 et 5000 mg/kg dans 20 mL/kg de CMC à 0,5 % pendant 2 jours de suite, à des groupes d'étude composés de 4 hamsters/sexe/groupe. Des groupes témoins ne recevant que l'excipient et un groupe témoin actif (cyclophosphamide) ont été évalués de la même façon. Tous les animaux ont reçu du colcémide (10 mg/kg) 2 heures après

la seconde dose, puis ont été sacrifiés 4 heures plus tard. Des préparations chromosomiques ont été faites à partir de la moelle osseuse; 100 lames de métaphases ont été évaluées pour 2 hamsters/sexe/groupe. La fréquence des aberrations chromosomiques et des métaphases anormales notée dans les groupes de traitement était semblable à celle notée dans les groupes témoins passifs. Les résultats de cette étude indiquent donc que le propionate d'halobétasol n'exerce aucun pouvoir mutagène sur les cellules somatiques du hamster chinois.

Le propionate de clobétasol a été évalué dans une étude similaire sur le hamster chinois, et n'a présenté aucun signe de pouvoir mutagène.

Test ponctuel chez les mammifères – Souris

Le potentiel mutagène du propionate d'halobétasol sur les cellules somatiques in vivo a été évalué. Ce test permet d'évaluer les mutations ponctuelles induites et d'autres modifications génétiques survenant dans les mélanoblastes de fœtus exposés in utero au produit testé. Les mutations induites sont vérifiées après la naissance par la présence de taches récessives (TR) sur la fourrure des jeunes souris. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie i.p. en 6 doses uniques différentes allant de 18,75 à 600 mg/kg dans 10 mL/kg d'huile de sésame, au jour 10 de la gestation, à des groupes d'étude composés de 71 à 73 souris C57B1/6J gravides. Un groupe témoin qui n'a reçu que l'excipient et un groupe témoin actif (50 mg/kg de N-nitroso-n-éthyl urée) ont été évalués de la même façon.

Les examens post-natals de la fourrure ont été faits du jour 12 au jour 14 après la naissance puis 2 fois par semaine pendant 3 semaines afin de déceler la présence de TR et d'autres effets cytotoxiques sur les mélanocytes par l'observation de taches blanches sur la partie médiane du ventre. Des pourcentages élevés de mortalité et d'embryotoxicité ont été observés avec les trois doses élevées. Les résultats de cette étude n'ont révélé aucun signe d'effets mutagènes chez les petits qui ont survécu. Des effets cytotoxiques liés à la dose sur les mélanocytes et des effets embryotoxiques ont été observés.

Des résultats similaires ont été observés avec le propionate de clobétasol lors d'une étude subséquente portant sur le test ponctuel chez le mammifère effectué chez la souris.

Test du micronoyau chez la souris

Le propionate d'halobétasol a été évalué in vivo dans ce test du micronoyau afin de déterminer s'il endommage les chromosomes des cellules de la moelle osseuse ou les fuseaux mitotiques. Le propionate d'halobétasol a été administré à des groupes de souris (5 mâles et 5 femelles par groupe) et ce, en injections intrapéritonéales pendant deux jours de suite. Les doses nominales de propionate d'halobétasol étaient de 7,5, 40 et 75 mg/kg par jour. Les animaux ont été sacrifiés 24 et 48 heures après la seconde injection. Les animaux du groupe témoin passif (excipient), qui ont reçu du DMSO ou de l'huile de maïs, ont aussi été sacrifiés 24 et 48 heures après la seconde injection. Les animaux du groupe témoin actif (0,5 mg/kg de triéthylènemélamine) ont été sacrifiés 24 heures seulement après la seconde dose.

Des lames ont été préparées à partir de la moelle osseuse du fémur de chaque animal. Les lames ont par la suite été colorées, codées à l'insu et évaluées pour l'incidence des érythrocytes polychromatiques (ÉPC) micronucléés. L'incidence des érythrocytes normochromatiques (ÉNC) a également été notée de façon à évaluer les rapports ÉPC/ÉNC, une mesure de la toxicité du système hématopoïétique. Le propionate d'halobétasol n'a pas provoqué d'augmentation statistiquement significative du nombre d'ÉPC micronucléés. La

valeur moyenne du rapport ÉPC/ÉNC pour tous les groupes de souris traitées par le propionate d'halobétasol était significativement plus faible comparativement aux groupes témoins passifs (excipient) après 24 et 48 heures. Les faibles valeurs du rapport ÉPC/ÉNC sont des indicateurs de toxicité des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse.

En conclusion, le propionate d'halobétasol s'est révélé négatif dans cet essai in vivo sur les micronoyaux de la moelle osseuse de souris, lorsqu'il a été évalué à des doses atteignant les doses toxiques.

Test direct de mutation génique sur les cellules de mammifères CHO/HGPRT

Ce test a évalué le pouvoir mutagène du propionate d'halobétasol sur la mutation génique. Mené in vitro dans les fibroblastes des ovaires de hamsters chinois, il permet de déterminer la capacité d'une substance à provoquer la délétion, le décalage du cadre de lecture ou la substitution d'une paire de bases.

Le propionate d'halobétasol a été évalué pendant une période de 5 heures aux concentrations nominales de 25, 50, 75 et 125 mcg/mL de milieu de traitement. Toutes les concentrations ont été étudiées avec et sans activation par S-9 du foie de rat sans induction par Aroclor 1254. Les fréquences des mutations notées dans les cultures traitées par les trois faibles doses de propionate d'halobétasol étaient toutes inférieures ou égales à celles observées chez les témoins passifs (excipient, DMSO). La fréquence des mutations notée avec la concentration de 125 mcg/mL était supérieure à celles observées chez les témoins passifs. Cette concentration excédait cependant la limite de solubilité du propionate d'halobétasol dans le milieu de traitement.

Le propionate de clobétasol aux concentrations nominales de 25, 50, 75 et 125 mcg/mL de milieu de traitement a servi d'agent de référence. Le propionate de clobétasol a été évalué en l'absence d'activation métabolique par S-9 seulement. Bien que les fréquences des mutations notées dans les cultures traitées par le propionate de clobétasol aient été légèrement plus élevées que celles observées chez les témoins passifs, elles n'étaient pas reliées à la dose et ce produit a par conséquent été considéré comme négatif dans cet essai.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Fécondité et reproduction

Rat

Les effets potentiels du propionate d'halobétasol sur la fécondité, la gestation et le développement prénatal ont été étudiés chez le rat. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale à raison de 0,008, 0,020 et 0,050 mg/kg/jour (préalablement mélangé à du lactose et mis en suspension dans la CMC) à des groupes d'étude composés de 20 rats et de 20 rates. De la même façon, des groupes ont reçu l'excipient, et la dose de propionate de clobétasol (témoin de référence) a été de 0,050 mg/kg/jour. Les rats ont été traités pendant 60 jours et les rates pendant 14 jours avant d'être accouplés, puis ils ont été traités jusqu'à la fin de la période d'accouplement de 12 jours. Le traitement s'est poursuivi jusqu'au jour 15 de la gestation.

Les résultats de l'étude sur la reproduction menée avec le propionate d'halobétasol ont démontré que des mâles et des femelles du groupe d'intervention avaient réagi au traitement

par un ralentissement de gain pondéral et, dans une moindre mesure, par une diminution de la consommation de nourriture de façon proportionnelle à la dose reçue. Les capacités de fécondation et de reproduction n'ont pas été modifiées. Une certaine tendance vers une augmentation du taux de mortalité embryonnaire avant l'implantation et particulièrement après l'implantation a été notée avec la dose de 0,050 mg/kg. Quant à la toxicité maternelle, le poids moyen des fœtus examinés peu avant la mise basse était réduit de façon significative et proportionnellement à la dose chez les trois groupes à l'étude. Parallèlement à la réduction du poids fœtal, les fœtus présentaient des délais dans la maturation squelettique avec la dose de 0,020 mg/kg et surtout avec celle de 0,050 mg/kg. Des anomalies ou des malformations occasionnelles, ou les deux, ont été signalées dans tous les groupes, dont une hernie ombilicale reliée à une mauvaise fermeture ventrale de l'embryon chez deux fœtus d'une même portée dans le groupe ayant reçu la dose de 0,008 mg/kg et chez un fœtus du groupe ayant reçu la dose de 0,050 mg/kg. Une dilatation de la cavité pelvienne des reins, liée à une anomalie viscérale, a également été notée chez deux fœtus de la portée qui comptait des fœtus souffrant d'une hernie ombilicale. Une ossification anormale des sternèbres a été notée dans tous les groupes, dont le groupe témoin qui n'avait reçu que l'excipient.

Selon les résultats de cette étude sur le propionate d'halobétasol, ni la capacité de fécondation ni celle de reproduction n'a été altérée chez le rat dans les conditions expérimentales utilisées.

Le traitement des rats par 0,050 mg/kg du produit de référence, le propionate de clobétasol, a produit des résultats similaires à ceux notés avec le propionate d'halobétasol aux doses de 0,020 mg/kg (poids corporel des adultes) et de 0,050 mg/kg (poids corporel des fœtus). Parmi les fœtus vivants qui ont été examinés peu avant la mise basse, il y avait un cas de fente palatine, un cas de dilatation de la cavité pelvienne des reins et trois cas d'ossification anormale des sternèbres.

Tératologie

Voie orale – Rat

Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale à raison de 0,008, 0,040 et 0,100 mg/kg/jour, du jour 6 au jour 15 de la gestation, à des groupes d'étude composés chacun de 24 rates gravides. Des groupes d'étude similaires ont reçu l'excipient (CMC à 0,5 %) et un groupe témoin de référence a reçu 0,100 mg/kg de propionate de clobétasol.

Les résultats de cette étude sur la tératologie indiquent un degré élevé d'embryotoxicité associé au propionate de clobétasol. Contrairement au produit de référence, le propionate d'halobétasol est dépourvu d'activité embryotoxique chez le rat dans ces conditions expérimentales. Des cas de hernie ombilicale et de fente palatine ont été observés avec les doses de 0,040 et de 0,100 mg/kg de propionate d'halobétasol.

L'incidence des fentes palatines était légèrement plus élevée (2,1 %) dans le groupe qui avait reçu la forte dose, comparativement à celui qui avait reçu du propionate de clobétasol. L'incidence des hernies ombilicales était comparable dans tous les groupes traités. L'activité tératogène marginale du propionate d'halobétasol ainsi que celle du propionate de clobétasol ont été associées à une toxicité maternelle et à une fœtotoxicité.

Voie orale – Lapin

Dans une étude préliminaire sur la tératologie, 0,01 et 0,04 mg/kg de propionate d'halobétasol ont été administrés par voie orale à des groupes d'étude composés de 6 lapines gravides, du jour 6 au jour 18 de la gestation. Dans un groupe d'étude similaire composé de lapines

gravides, du propionate de clobétasol a été administré à des doses de 0,02 mg/kg et a servi de témoin de référence.

Les résultats de l'étude de dépistage sur la tératologie chez le lapin comportaient une toxicité maternelle et une embryotoxicité liées à la dose. À la dose qui produit une toxicité maternelle (0,01 mg/kg), le propionate d'halobétasol s'est révélé tératogène chez le lapin. Le type de malformations observées était principalement la fente palatine. Des cas de hernie ombilicale et de rotation anormale des pattes avant ont également été observés. Le propionate de clobétasol, qui a été utilisé comme produit de référence, a également causé, avec une incidence similaire, des fentes palatines et des rotations anormales des pattes avant. La dose administrée (0,02 mg/kg) a également provoqué de la toxicité maternelle.

Les fentes palatines sont réputées se produire chez les fœtus de lapin après le traitement des mères par divers corticostéroïdes. Le mécanisme tératogène en cause serait un trouble de la synthèse du collagène dans le tissu embryonnaire qui surviendrait à une phase critique du développement.

Aucun cas de fente palatine n'a été signalé dans la population témoin cumulative de lapins de la race de ceux utilisés pour cette étude.

L'activité tératogène du propionate d'halobétasol et celle du produit de référence, le propionate de clobétasol, sont dues aux propriétés pharmacodynamiques spécifiques de ces agents. En raison de l'effet tératogène indiscutable qui a pu être établi dans cette étude préliminaire qui permet également de faire une évaluation comparative, tant qualitative que quantitative, entre le potentiel tératogène du produit testé et celui du produit de référence, le commanditaire de l'étude, sous la recommandation du directeur du centre d'étude, a décidé de ne pas mener l'étude principale qui était prévue.

Études toxicologiques particulières

Des études toxicologiques particulières ont été réalisées sur la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % et sur l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % mais pas sur la lotion de propionate d'halobétasol à 0,01 %.

Étude sur la toxicité aiguë de la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 %

Lapin

Le potentiel d'irritation oculaire de la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % et de son excipient a été déterminé chez le lapin; 0,1 g du produit testé ou de l'excipient a été instillé dans les sacs conjonctivaux des yeux de 6 lapins. Après 1 minute, les yeux de 3 lapins ont été rincés. L'irritation a été évaluée chez tous les lapins après 1, 24, 48 et 72 heures, puis après 6 et 7 jours. Aucune irritation n'a été observée. La crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % n'a pas été classée comme substance irritante pour les yeux.

Lapin

Le potentiel d'irritation cutanée primaire de la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % a été déterminé chez le lapin. Des applications topiques de 0,5 mL du produit testé ont été faites

sur la peau intacte ou abrasée de lapins, puis laissées pendant 24 heures sous un pansement occlusif. Un indice d'irritation cutanée primaire de 1,21 (irritation légère) a été noté et la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % n'a pas été classée comme substance irritante primaire pour la peau.

Lapin

Le potentiel d'irritation dermique de la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % et de son excipient à la suite d'applications répétées a été déterminé chez le lapin. Le produit testé ou l'excipient ont été appliqués par voie topique en doses de 3,0 g sur les dos rasés de lapins (5 lapins/sexe/groupe) puis laissés sous un pansement occlusif pendant 24 heures, et ce, pendant 5 jours de suite. Le cinquième pansement a été enlevé après 8 heures. Une légère irritation a été observée au cours des deux premiers jours, mais s'est résorbée par la suite. Une légère augmentation du poids corporel a été observée. Aucun décès n'a été observé pendant l'étude.

Lapin

Le potentiel d'irritation dermique de la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % à la suite d'applications répétées pendant 5 jours et d'une période de suivi de 3 jours a été déterminé chez le lapin; 0,5 g du produit testé a été appliqué par voie topique sur les dos de lapins (3/sexe) puis laissé pendant 24 heures sous un pansement occlusif, et ce, pendant 4 jours de suite. Le cinquième pansement a été enlevé après 8 heures. Une irritation modérée a été observée, mais a semblé se dissiper 3 jours après l'interruption du traitement. Une légère réduction de poids corporel a été observée. Aucun décès n'a été observé pendant l'étude.

Études sur la toxicité aiguë de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 %

Rat

La toxicité orale aiguë (DL50) de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % a été déterminée chez le rat. L'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % non dilué a été administré par voie orale à un groupe d'étude composé de 5 rats/sexe, à raison de 7,5 mg/kg. Aucun décès ni signe de toxicité n'ont été observés. La DL50 orale aiguë de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % était supérieure à 7,5 mg/kg.

Lapin

Le potentiel d'irritation oculaire de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % et de son excipient a été déterminé chez le lapin; 0,1 g du produit testé ou de l'excipient a été instillé dans les sacs conjonctivaux des yeux de 6 lapins. Après 1 minute, les yeux de 3 lapins ont été rincés. L'irritation a été évaluée chez tous les lapins après 1, 6, 24, 48 et 72 heures, puis après 6 et 8 jours. Aucune irritation n'a été observée. L'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % n'a pas été classé comme substance irritante pour les yeux.

Lapin

Le potentiel d'irritation oculaire de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % a été déterminé chez le lapin; 0,1 mL du produit testé ou de l'excipient a été instillé dans les sacs

conjonctivaux des yeux de 8 lapins. Après 2 secondes, les yeux de 2 lapins ont été rincés. L'irritation a été évaluée chez tous les lapins après 24, 48 et 72 heures, puis après 7 jours. Une légère irritation a été observée. L'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % n'a pas été classé comme substance irritante pour les yeux.

Lapin

Le potentiel d'irritation cutanée primaire de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % a été déterminé chez le lapin. Des applications topiques de 0,5 mL du produit testé ont été faites sur la peau intacte ou abrasée de lapins, puis laissées pendant 24 heures sous un pansement occlusif. Un indice d'irritation cutanée primaire de 0,42 (très faible irritation) a été noté et l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % n'a pas été classé comme substance irritante primaire pour la peau.

Lapin

Le potentiel d'irritation dermique de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % et de son excipient à la suite d'applications répétées a été déterminé chez le lapin. Les produits testés ont été appliqués par voie topique en dose de 5,0 g sur les dos rasés de lapins (3 lapins/sexe/groupe) et laissés sous un pansement occlusif pendant 24 heures, et ce, pendant 5 jours de suite. Le cinquième pansement a été enlevé après 8 heures. Une légère diminution du poids corporel a été observée. Aucun décès n'est survenu et aucune irritation n'a été observée pendant l'étude.

Études sur le potentiel de sensibilisation de la crème et de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 %

Cochon d'Inde

Le potentiel de sensibilisation de la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % et de son excipient a été déterminé chez le cochon d'Inde. Des applications topiques des produits testés ont été faites sous un pansement occlusif, aux points d'injections avec un adjuvant, et ce, chez des groupes d'étude composés de 10 cochons d'Inde/sexe/groupe. À la deuxième provocation, au cours de la deuxième semaine, les produits testés ont été réappliqués sous un pansement occlusif, aux points préalablement traités par du sulfate de lauryl sodique à 10 %. Des provocations ont été faites 14 jours plus tard chez les groupes témoins et les groupes d'intervention. Dans les conditions du test de maximisation modifié chez le cochon d'Inde, la crème de propionate d'halobétasol à 0,05 % ne s'est pas révélée sensibilisante.

Cochon d'Inde

Le potentiel de sensibilisation de l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % et de son excipient a été déterminé chez le cochon d'Inde. Des applications topiques des produits testés ont été faites sous un pansement occlusif, aux points d'injections avec un adjuvant, et ce, chez des groupes d'étude composés de 10 cochons d'Inde/sexe/groupe. À la deuxième provocation, au cours de la deuxième semaine, les produits testés ont été réappliqués sous un pansement occlusif, aux points préalablement traités par du sulfate de lauryl sodique à 10 %. Des provocations ont été faites 14 jours plus tard chez les groupes témoins et les groupes d'intervention. Dans les conditions du test de maximisation modifié chez le cochon d'Inde,

l'onguent de propionate d'halobétasol à 0,05 % ne s'est pas révélé sensibilisant.

Étude sur la toxicité subaiguë du propionate d'halobétasol (sous forme de composé pur et d'onguent)

Voie orale – Rat

Le potentiel de toxicité subaiguë du propionate d'halobétasol par voie orale a été déterminé chez le rat. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale par gavage, en doses de 0,01, 0,1 et 1,0 mg/kg/jour (dans de la CMC à 0,5 %) et à raison d'un volume de 10 mL/kg, à des groupes d'étude composés de 10 à 15 rats/sexe/groupe, et ce, pendant 3 mois. Un groupe d'étude similaire a reçu l'excipient, la CMC à 0,5 %, et a servi de groupe témoin. À la fin du traitement, 5 rats/sexe/groupe, provenant des groupes qui avaient reçu des doses de 0,1 ou de 1,0 mg/kg et du groupe témoin, ont entrepris une période de rétablissement d'un mois.

Au cours de l'étude, 1 rat mâle du groupe qui avait reçu des doses élevées a été retrouvé mort (jour 40). Des modifications liées au produit testé, dont l'horripilation, la réduction de l'activité spontanée, l'hypotonie musculaire et la chute des poils, ont été notées dans tous les groupes d'intervention. Ces symptômes, à l'exception de la chute des poils, étaient en général réversibles. Le poids corporel a nettement diminué dans tous les groupes d'intervention et un certain gain pondéral a été noté pendant la période de rétablissement. La consommation de nourriture a diminué de façon similaire au cours de l'étude. Des effets chimiques cliniques, dont une augmentation réversible des valeurs de l'alanine aminotransférase (ALAT), ont été observés dans les groupes qui avaient reçu des doses moyennes ou élevées. Les modifications hématologiques comportaient une réduction du volume des globules concentrés ainsi qu'une lymphopénie et une neutrophilie liées à la dose qui se sont révélées réversibles lors de la période de rétablissement. L'analyse des urines a révélé la présence de sang et de protéines, même après la période de rétablissement. Le poids du foie, du cœur et des reins a augmenté et celui des surrénales, de la rate et du thymus a diminué. Les modifications de poids des organes survenues dans les groupes qui ont reçu des doses moyennes ou élevées étaient généralement en corrélation avec les examens microscopiques.

L'examen histopathologique a révélé qu'il s'était produit, tel que prévu, des modifications qui étaient liées à la dose et qui étaient causées par les corticostéroïdes, dont le gonflement des hépatocytes, accompagné d'une atrophie marquée des surrénales, du thymus et de la rate, et des infections des voies respiratoires. La plupart des modifications se sont atténuées ou inversées après la période de rétablissement. Sur la base de nombreux phénomènes observés, comme la perte pondérale, les effets hépatiques minimes, la réduction des éléments lymphatiques des ganglions lymphatiques axillaires dans le groupe qui a reçu des doses de 0,01 mg/kg, il est possible d'affirmer que la dose à partir de laquelle il n'y a pas de réactions indésirables est inférieure à 0,01 mg/kg/jour.

Dans une étude menée en parallèle à celle mentionnée ci-dessus, le potentiel de toxicité orale subaiguë du stéroïde témoin de référence, le propionate de clobétasol, a été évalué de façon similaire, à partir d'une dose de 0,1 mg/kg/jour administrée à un groupe d'étude composé de 15 rats/sexe, et ce, pendant 3 mois, suivis d'une période de rétablissement d'un mois. Les effets du produit testé étaient similaires et comparables à ceux signalés avec le propionate d'halobétasol (à 0,1 mg/kg). Les effets produits étaient réversibles.

Voie orale – Chien

Le potentiel de toxicité orale subaiguë du propionate d'halobétasol a été déterminé chez le chien beagle. Le propionate d'halobétasol a été administré par voie orale à des groupes d'étude composés de 3 chiens/sexe/groupe (doses faible et moyenne) et de 6 chiens/sexe/groupe (dose élevée), sous forme de capsules de gélatine et à raison de 0,01, 0,03 et 0,1 mg/kg/jour pendant 3 mois. Le produit testé a été préalablement mélangé à du lactose avant d'être administré. Un groupe témoin composé de 3 chiens/sexe a reçu 10 mg/kg/jour de lactose sous forme de capsules de gélatine.

À la fin du traitement, 3 chiens/sexe/groupe, provenant du groupe qui a reçu la dose élevée, ont participé à une période de rétablissement d'un mois.

Aucun décès lié au produit testé n'a été signalé au cours de l'étude. Les effets suivants ont été associés à l'administration de propionate d'halobétasol : selles molles et sanguinolentes dans le groupe ayant reçu la dose élevée; diarrhée; perte de poids corporel dans le groupe ayant reçu la dose élevée; pas de modification dans la consommation de nourriture; augmentation réversible des taux d'ALAT dans les groupes ayant reçu les doses moyenne ou élevée; augmentation des taux des phosphatases alcalines dans le groupe ayant reçu la dose élevée; augmentation marquée, réversible et liée à la dose du taux des alpha-3-globulines avec une légère réduction des taux des autres globulines; réduction légèrement réversible et liée à la dose des taux de cortisol; augmentation réversible des triglycérides dans le groupe ayant reçu la dose élevée; modifications hématologiques dont une diminution des taux d'hémoglobine, de globules rouges et de l'hématocrite dans le groupe ayant reçu la dose élevée; lymphopénie et neutrophilie liées à la dose, avec éosinopénie; et bactéries dans l'urine (dose élevée). Des modifications du poids organique, dont une diminution du poids des surrénales, légèrement ou non réversible et une augmentation du poids du foie, de la rate et des reins (dose élevée), ont été notées. L'examen histopathologique a révélé une atrophie marquée des tissus surrénaliens et lymphatiques, un gonflement ou une vacuolisation, ou les deux, des hépatocytes et une inflammation des voies génito-urinaires. La plupart de ces modifications étaient liées à la dose administrée ou sont survenues avec la dose élevée, et se sont atténuées ou inversées après la période de rétablissement, sauf l'atrophie des tissus surrénaliens. Aucune modification oculaire, auditive ou neurologique n'a été observée au cours de l'étude.

Dans le groupe qui a reçu la dose élevée (0,1 mg/kg), une incidence accrue des déviations légères dans la repolarisation (onde T diphasique ou crochetée, inversion de la polarité) a été notée chez 11 des 12 animaux. Les alternances se sont poursuivies pendant la période de rétablissement d'un mois chez 3 des 6 animaux.

Une dose de propionate de clobétasol, le stéroïde de référence, de 0,03 mg/kg/jour (préalablement mélangé à du lactose), administrée sous forme de capsules de gélatine à un groupe d'étude composé de 3 chiens/sexe, a été évaluée de façon similaire au cours d'une étude sur la toxicité orale subaiguë. Deux mâles sur trois ont présenté des variations dans la polarité de l'onde T.

Les chiens qui ont reçu des doses orales de l'un ou de l'autre des stéroïdes ont réagi au traitement en développant du stress, en présentant une inhibition du système lymphatique et apparemment, une sensibilité accrue aux maladies infectieuses; ces effets étaient liés à la dose. La déviation dans la forme de l'onde T n'a donc pas été considérée comme un indicateur de myocardiopathie liée au médicament.

En l'absence de lésions cardiaques à l'autopsie, de modifications électrocardiographiques autres que les modifications non spécifiques de l'onde T et en présence d'effets toxiques pouvant produire des effets non spécifiques sur l'onde T chez le chien, les observations

électrocardiographiques ne sont pas considérées comme des indicateurs de cardiotoxicité.

D'autres résultats de cette étude ont révélé que les effets observés avec le propionate de clobétasol sont comparables à ceux observés avec le propionate d'halobétasol, sauf pour ce qui est de la baisse de poids corporel observée chez les chiens qui ont reçu du propionate de clobétasol et des modifications hépatiques plus prononcées chez les chiens qui ont reçu du propionate d'halobétasol.

Voie dermique – Rat

Le potentiel de toxicité dermique subaiguë de l'onguent de propionate d'halobétasol a été déterminé chez le rat au cours d'une étude de 3 mois. Le produit testé a été administré par voie topique à des concentrations de 0,05, 0,1 et 0,2 % de propionate d'halobétasol en doses quotidiennes de 400 mg/kg d'onguent (ce qui est équivalent à 0,2, 0,4 et 0,8 mg/kg/jour de propionate d'halobétasol), à des groupes d'étude composés de 6 rats/sexe/groupe, et ce, pendant 3 mois. Les groupes témoins ont été traités de la même façon par l'excipient d'onguent, et l'onguent de propionate de clobétasol à 0,05 % a servi de témoin de référence. Des groupes d'étude distincts regroupant 4 rats/sexe/groupe ont également été traités par l'onguent à l'étude ou par l'onguent témoin pendant 3 mois, puis ont participé à une période de rétablissement d'un mois sans traitement.

Pendant l'étude, aucun décès lié au traitement n'a été observé chez les rats. Les modifications causées par le produit testé, observées pendant l'étude, regroupaient : modifications de la peau (coloration rouge/bleue), perte de poids corporel chez les mâles, diminution de la consommation de nourriture, élévation des taux d'ALAT, modifications hématologiques telles que lymphopénie et neutrophilie, anémie légère, hématurie et hypogammaglobulinémie, et réduction du poids organique des surrénales et du thymus. À l'autopsie, l'état des animaux a été considéré cachectique. L'examen histopathologique a révélé des modifications attendues liées aux stéroïdes, dont un amincissement de l'épiderme, une distension des macrophages dans les poumons, une vacuolisation et une distension des hépatocytes dans le foie, une atrophie corticosurrénale modérée, une atrophie des organes lymphoïdes et une hyperplasie des îlots de Langerhans du pancréas.

Les modifications observées étaient en général liées à la dose administrée et se sont révélées réversibles ou s'étaient atténuées à la fin de la période de rétablissement. Des modifications similaires, mais moins sévères, ont été observées chez les rats qui ont reçu l'onguent de propionate de clobétasol à 0,05 %.

Voie dermique – Chien

Le potentiel de toxicité dermique subaiguë de l'onguent de propionate d'halobétasol a été déterminé chez le chien à la suite d'une administration topique pendant 3 mois. Le produit testé a été administré par voie topique à des concentrations de 0,05, 0,1 et 0,2 % de propionate d'halobétasol en doses quotidiennes de 400 mg/kg d'onguent (ce qui est équivalent à 0,2, 0,4 et 0,8 mg/kg/jour de propionate d'halobétasol), à des groupes d'étude composés de 6 chiens/sexe/groupe, et ce, pendant 3 mois. Les points d'application ont été quotidiennement recouverts d'un pansement occlusif pendant 6 heures. Les groupes témoins ont été traités de la même façon par l'excipient d'onguent, et l'onguent de propionate de clobétasol à 0,05 % a servi de témoin de référence. Après 3 mois, des groupes d'étude composés de 2 chiens/sexe/groupe ont participé à une période de rétablissement d'un mois sans traitement.

Au cours de l'étude, un chien qui recevait la dose moyenne et la dose élevée a été sacrifié en

raison de plaies cutanées gravement infectées. Un autre chien qui recevait la faible dose a été sacrifié en raison de blessures qu'il s'était lui-même infligées. Les modifications liées au produit testé, observées au cours de l'étude, comprenaient : lésions cutanées, érythème, chute des poils, papules/croûtes et abcès, pas de modification notable dans le poids corporel ou la consommation de nourriture, augmentation des taux d'ALAT, des phosphatases alcalines et des alpha-2-globulines, diminution du taux de cortisol accompagnée d'hypogammaglobulinémie, anémie liée à la dose chez les chiens qui ont reçu du propionate d'halobétasol, modifications hématologiques dont une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, une lymphopénie, une neutrophilie, une éosinopénie, une hématurie et une hémoglobinurie. Aucune autre modification n'a été observée au cours des examens ophtalmologiques, auditifs et électrocardiaques. Il y a eu réduction du poids des surrénales et augmentation du poids du foie. Les examens histopathologiques ont révélé des modifications attendues liées aux stéroïdes qui sont : atrophie corticosurrénale, atrophie thymique marquée, vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes, modifications de la peau, dont un amincissement de la couche cornée et une panniculite focale, et incidence accrue des réactions granulomateuses associées aux larves d'helminthes au niveau des poumons, du foie et des ganglions lymphatiques.

La plupart des modifications observées étaient liées à la dose administrée et se sont révélées réversibles ou s'étaient atténuées à la fin de la période de rétablissement d'un mois. Des modifications comparables ont été observées chez les chiens qui ont reçu l'onguent de propionate de clobétasol à 0,05 %.

Étude sur la toxicité dermique et la toxicité générale d'une lotion de propionate d'halobétasol à forte teneur (0,02 %)

Une lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur) a été appliquée une fois par jour pendant 90 ou 91 jours sur 10 % de la surface corporelle totale de cochons miniatures Göttingen à raison de 0,01 mL/cm2 (n = 3 cochons/sexe). La fréquence d'application retenue a permis de recouvrir toute la région cutanée cible sans aucune perte de lotion. Dans les groupes témoins, c'est une substance inactive (n = 2 cochons/sexe) et un excipient (n = 4 cochons/sexe) qui ont été utilisés. Les comparaisons statistiques ont été effectuées entre le groupe de traitement et le groupe recevant l'excipient. Les paramètres d'évaluation de cette étude étaient les suivants : signes cliniques, scores dermatologiques, poids corporel, consommation de nourriture, pathologie clinique, toxicocinétique, paramètres ophtalmologiques, paramètres électrocardiographiques, résultats de l'autopsie macroscopique, poids des organes et paramètres histopathologiques.

Tous les animaux ont survécu jusqu'à la date de sacrifice prévue. Il n'y a eu que quelques épisodes passagers d'irritation cutanée très légère dans les groupes ayant reçu la substance inactive, l'excipient et la lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur). Une diminution modérée du poids corporel moyen des cochons (elle était de 17 à 19 % le jour 89) a été observée au sein du groupe ayant reçu la lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur), comparativement au groupe ayant reçu l'excipient, et il n'y avait pas de différence entre les sexes à cet égard. Aucune différence notable n'a été relevée entre les groupes quant à la consommation de nourriture. De même, il n'y avait aucune différence toxicologique importante entre eux quant aux paramètres hématologiques, relatifs à la coagulation, biochimiques, électrocardiographiques ou ophtalmologiques.

Une coloration bleutée du groin (museau) a été notée chez les cochons du groupe ayant reçu la lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur), et elle a été attribuée au propionate d'halobétasol, puisque la même observation a été faite au sein des autres groupes dans

lesquels le produit testé contenait du propionate d'halobétasol.

Une diminution du poids absolu des glandes surrénales a été observée chez les mâles et les femelles du groupe ayant reçu la lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur), comparativement au groupe ayant reçu l'excipient. On a également observé une diminution du poids absolu du thymus au sein du groupe ayant reçu la lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur). Dans la plupart des cas, les poids relatifs des glandes surrénales et du thymus étaient plus faibles chez les cochons de ce groupe que chez ceux du groupe ayant reçu l'excipient.

À l'échelle microscopique, l'administration de la lotion de propionate d'halobétasol (forte teneur) a été associée à une hyperkératose cutanée minime, ainsi qu'à une atrophie corticosurrénale minime ou modérée chez tous les cochons. Cette atrophie corticosurrénale était corrélée à une diminution du poids des glandes surrénales et caractérisée par une diminution de la taille des cellules de la zone fasciculée à l'échelle microscopique, qui a entraîné une diminution globale de l'épaisseur de la corticosurrénale. Aucune autre observation microscopique n'a été faite pour ce qui est du produit testé.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrBRYHALIMC
Lotion de propionate d'halobétasol
0,01 % p/p

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

Pourquoi BRYHALI est-il utilisé?

BRYHALI est un corticostéroïde sur ordonnance destiné aux adultes. BRYHALI est utilisée sur la peau (application topique) pour soulager la rougeur, l'enflure et les démangeaisons causées par certaines maladies de la peau et pour traiter le psoriasis en plaques.

Comment BRYHALI agit-il?

On ne sait pas exactement comment BRYHALI agit. On pense qu'il agit sur certaines protéines de l'organisme pour aider à réduire l'inflammation de la peau, ce qui contribue à soulager la rougeur, l'enflure et les démangeaisons.

Quels sont les ingrédients dans BRYHALI?

Ingrédients médicinaux : Propionate d'halobétasol

Ingrédients non médicinaux : Carbomère copolymère de type B, carbomère homopolymère de type A, eau purifiée, EDTA disodique dihydraté, huile minérale légère, hydroxyde de sodium, méthylparabène, monooléate de sorbitane, propylparabène, sébacate de diéthyle et solution de sorbitol à 70 %.

BRYHALI est exempt de parfum, de colorant et d'alcool.

BRYHALI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Lotion à 0,01 % p/p

Ne prenez pas BRYHALI si :

- vous êtes allergique au propionate d'halobétasol ou à un des autres ingrédients de BRYHALI;
- vous êtes allergique à un autre corticostéroïde;
- vous souffrez d'une infection de la peau non traitée causée par un parasite, une bactérie ou un champignon, telle que la tuberculose ou la syphilis;
- vous avez une maladie cutanée causée par un virus, telle que la varicelle ou l'herpès.

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

- vous avez des troubles hormonaux;
- vous souffrez d'une maladie pour laquelle vous prenez ou avez déjà pris d'autres corticostéroïdes. L'emploi de plus d'un corticostéroïde en même temps ou à intervalles rapprochés peut augmenter le risque de souffrir de problèmes des glandes surrénales;
- vous avez une autre maladie inflammatoire de la peau attribuable à une mauvaise circulation sanguine, telle qu'une dermatite de stase ou des ulcères chroniques aux jambes;
- vous souffrez de diabète. BRYHALI peut augmenter le taux de sucre dans le sang;
- vous avez des problèmes de glandes surrénales. BRYHALI peut nuire au fonctionnement des glandes surrénales;
- vous avez des problèmes au foie. Les problèmes au foie peuvent modifier la façon dont BRYHALI est décomposé dans l'organisme, ce qui pourrait provoquer une accumulation de BRYHALI dans les tissus;
- vous utilisez des produits pour la peau qui peuvent assécher ou irriter votre peau;
- vous avez des problèmes aux yeux, tels qu'une cataracte ou un glaucome. Si vous constatez un quelconque changement dans vos yeux ou votre vue, parlez-en à votre médecin. Des cas de cataracte et de glaucome ont été signalés chez des patients qui utilisaient des corticostéroïdes topiques. N'appliquez PAS BRYHALI dans vos yeux ni autour de vos yeux. Évitez de vous mettre BRYHALI dans les yeux. Si BRYHALI entre en contact avec vos yeux, rincez-les immédiatement et abondamment à l'eau froide;
- vous avez une infection de la peau. Vous devrez peut-être prendre des médicaments pour traiter cette infection avant de commencer à utiliser BRYHALI. Si vous contractez une infection pendant votre traitement par BRYHALI, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé. Votre médecin peut vous dire de cesser d'utiliser BRYHALI jusqu'à ce que l'infection soit traitée;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être. On ne sait pas si BRYHALI peut être nocif pour votre bébé à naître. Les femmes enceintes ne doivent pas utiliser BRYHALI. Évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par BRYHALI. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par BRYHALI, prévenez immédiatement votre médecin;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si BRYHALI passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par BRYHALI. Vous et votre médecin devrez déterminer si les avantages de l'allaitement l'emportent sur les effets nocifs possibles pour votre bébé. Si vous utilisez BRYHALI pendant que vous allaitez, ne l'appliquez ni sur vos mamelons ni sur vos aréoles (la partie sombre autour des mamelons) pour éviter qu'il entre en contact avec la bouche de votre nourrisson;
- vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde à connaître :

- Si la région traitée est couverte, une plus grande quantité de médicament pourrait être absorbée par la peau, ce qui peut augmenter le risque de souffrir de problèmes de glandes surrénales. Ne couvrez pas la peau où vous venez d'appliquer BRYHALI avec un pansement ou avec quoi que ce soit d'autre, à moins que votre médecin ne vous ait recommandé de le faire. L'emploi de BRYHALI sur une longue période, sur de grandes surfaces de peau ou sur une peau éraflée peut aussi augmenter la quantité de médicament absorbée par la peau.

- L'utilisation prolongée de BRYHALI peut provoquer un amincissement de la peau. Si vous remarquez que votre peau s'amincit, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- On ignore si BRYHALI peut affecter la fertilité. Si cette question vous préoccupe, discutez-en avec votre médecin.
- Si votre peau ne guérit pas ou si son état s'aggrave, dites-le à votre professionnel de la santé.
- BRYHALI ne doit PAS être utilisé chez des patients de moins de 18 ans. La peau des enfants et des adolescents peut absorber une plus grande quantité de médicament, ce qui augmente le risque de subir des effets secondaires graves.

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

Il est particulièrement important d'informer votre professionnel de la santé si vous avez utilisé ou utilisez encore un autre corticostéroïde ou un produit contenant un corticostéroïde.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BRYHALI :

- On ne connaît à BRYHALI aucune interaction avec d'autres produits.

Comment prendre BRYHALI :

- Utilisez BRYHALI exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé.
- Assurez-vous que la pharmacie vous remet bien BRYHALI prescrite par votre médecin.
- BRYHALI est strictement réservé à un usage externe.
- Appliquez toujours BRYHALI sur une peau sèche.
- Si vous venez de prendre un bain ou une douche, veillez à bien sécher votre peau avant d'y appliquer BRYHALI.
- N'appliquez PAS BRYHALI sur une peau saine (normale) ou sur une peau éraflée (p. ex., ulcère, plaie ouverte ou autre blessure).
- N'appliquez PAS BRYHALI sur vos yeux, votre nez ou votre bouche ou à proximité, ni sur d'autres muqueuses. Si BRYHALI entre en contact avec vos yeux ou avec l'une ou l'autre de ces zones, rincez abondamment à l'eau froide.
- N'appliquez PAS BRYHALI sur le visage, le cuir chevelu, l'aine ou l'aisselle.
- Ne mettez PAS de pansement ou de bandage sur votre peau après l'application de BRYHALI, à moins que votre médecin ne vous ait recommandé de le faire.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué BRYHALI, à moins que vous l'utilisiez pour traiter vos mains.

Dose habituelle :

- Appliquez une mince couche de BRYHALI une fois par jour sur les régions atteintes et massez doucement. Cessez d'utiliser BRYHALI lorsque les lésions ont disparu. Consultez votre médecin si l'état de votre peau se détériore lorsque vous cessez d'utiliser BRYHALI.
- N'utilisez PAS plus de 50 g de BRYHALI par semaine.

- Consultez votre médecin si l'état de votre peau ne s'améliore pas après 8 semaines d'utilisation.
- N'utilisez PAS BRYHALI pendant plus de 8 semaines.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer une dose de ce médicament, vous n'avez pas besoin de vous rattraper. Sautez cette dose et appliquez la prochaine dose au moment prévu. Ne tentez pas de compenser la dose oubliée en appliquant une plus grande quantité de médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BRYHALI?

Lorsque vous utilisez BRYHALI, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont notamment les suivants :

- peau rouge, plaies, démangeaisons, ampoules, ou lésions qui suintent
- démangeaisons de la peau
- rougeur, éruption cutanée, éraflures ou égratignures
- miliaire (boutons de chaleur)
- éruption cutanée autour de la bouche
- douleur ou sensation de brûlure/piqûre au point d'application
- enflure des follicules pileux
- vergetures
- pilosité excessive sur tout le corps
- acné
- changement de couleur de la peau
- veines en araignée
- peau épaisse et parcheminée
- peau sèche et qui pèle
- toux
- douleur articulaire
- ramollissement et desquamation de la peau en raison de l'humidité
- sensation de picotements ou de fourmillements sur la peau

BRYHALI peut entraîner des résultats anormaux lors des analyses de sang et d'urine. Votre médecin déterminera quand se feront les analyses de sang et d'urine. Il pourrait aussi surveiller le fonctionnement de votre foie et les taux de sucre et d'hormones dans votre sang. Il interprétera les résultats d'analyses.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS FRÉQUENT			
Dermatite : éruption cutanée ou plaies	X		
Atrophie de la peau : amincissement de la peau		X	
Irritation de la peau au point d'application : peau rouge ou qui pèle, lésion; sensation de brûlure/ piqûre; démangeaisons intenses ou sécheresse sévère de la peau	X		
FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, enflure de la peau			X
Syndrome de Cushing (sécrétion excessive de cortisol) : visage arrondi (« en pleine lune »), prise de poids, apparition de vergetures (stries) roses ou mauves sur la peau, fragilisation de la peau (tendance à avoir des bleus facilement), cicatrisation lente des plaies, fatigue intense, faiblesse musculaire, maux de tête			X
Insuffisance glucocorticostéroïdienne (faible taux de cortisol dans le plasma) : aggravation de la fatigue et de la faiblesse musculaire, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements et diarrhée			X
Glycosurie (excrétion de glucose dans l'urine) : sensation de soif extrême ou de déshydratation, sensation de faim extrême, besoin d'uriner plus souvent qu'à l'habitude, miction accidentelle, perte de poids inexpliquée, fatigue,			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
troubles de la vision, coupures et autres lésions cutanées guérissant lentement, assombrissement de la peau dans les plis du cou, des aisselles ou d'autres régions			
Hyperglycémie (excès de glucose dans le sang) : besoin d'uriner souvent, grande soif, vision trouble, fatigue, maux de tête, haleine sucrée et fruitée, nausées et vomissements, essoufflement, sécheresse de la bouche, faiblesse, confusion, coma et douleur abdominale			X
PEU FRÉQUENT			
Cataractes (opacification du cristallin de l'œil) : vision embrouillée ou trouble, vision double, difficulté à voir le soir, sensibilité à la lumière et à l'éblouissement, besoin de plus de lumière qu'à l'habitude pour lire ou bien voir les objets, perception de halos autour des sources de lumière, couleurs paraissant délavées ou jaunâtres, douleur à l'œil, maux de tête dus aux changements dans la vision			X
Érythème : rougeur de la peau ou des muqueuses			X
Gastro-entérite (grippe intestinale) : diarrhée, vomissements, maux d'estomac, crampes, fièvre, nausées et maux de tête			X
Glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil) : perte de vision périphérique (sur les côtés), perception de halos autour des sources de lumière, perte de vision, rougeur dans			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
l'œil, yeux paraissant embrouillés, douleur à l'œil, diminution du champ de vision			
Hypertension (pression artérielle élevée)			X
Leucodermie : plaques blanches sur la peau			X
Infection des voies respiratoires supérieures (infection aiguë des voies respiratoires supérieures, y compris le nez, les sinus, le pharynx et le larynx) : congestion nasale, mal de gorge, amygdalite, pharyngite, laryngite, sinusite, otite moyenne et rhume			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Signaler un effet secondaire d'un produit de santé, d'un médicament ou d'un dispositif médical - Canada.ca) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri du gel.
- Utilisez dans les 8 semaines après l'ouverture du contenant.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BRYHALI :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par **Bausch Health, Canada Inc.**

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 14 août 2023