

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

PrDUOBRII^{MC}

Lotion de propionate d'halobétasol et de tazarotène
Propionate d'halobétasol à 0,01 % p/p et tazarotène à 0,045 % p/p

Antipsoriasique topique

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de l'approbation initiale :
8 juin 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 212718

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | INDICATIONS | 4 |
| | 1.1 Enfants | 4 |
| | 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 | CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 5 |
| | 3.1 Considérations posologiques | 5 |
| | 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 5 |
| | 3.3 Administration | 5 |
| | 3.4 Dose oubliée..... | 6 |
| 4 | SURDOSAGE..... | 6 |
| 5 | FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 6 |
| 6 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 7 |
| | 6.1 Populations particulières..... | 10 |
| | 6.1.1 Femmes enceintes | 10 |
| | 6.1.2 Femmes qui allaitent | 11 |
| | 6.1.3 Enfants..... | 11 |
| | 6.1.4 Personnes âgées..... | 12 |
| 7 | EFFETS INDÉSIRABLES..... | 12 |
| | 7.1 Aperçu des effets indésirables | 12 |
| | 7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques | 12 |
| | 7.3 Effets indésirables moins courants (< 1 % et à une fréquence supérieure à celle qui était observée chez les patients recevant un excipient au cours des études pivots de phase III groupées [V01-118A-301 et V01-118A-302]) | 14 |
| | 7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives..... | 14 |
| | 7.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants | 14 |
| 8 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| | 8.1 Aperçu..... | 15 |
| 9 | MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| | 9.1 Mode d’action | 15 |
| | 9.2 Pharmacodynamie..... | 16 |
| | 9.3 Pharmacocinétique..... | 16 |
| 10 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 18 |
| 11 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 19 |
| 12 | ÉTUDES CLINIQUES | 21 |
| | 12.1 Méthodes et données démographiques (études pivots)..... | 21 |
| | 12.2 Résultats | 22 |
| 13 | MICROBIOLOGIE..... | 24 |
| 14 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 24 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 15 | MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE | 26 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 27 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DUOBRII^{MC} (lotion de propionate d'halobétasol et de tazarotène) est indiqué pour :

- l'atténuation des signes et des symptômes du psoriasis en plaques modéré ou sévère chez les adultes.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DUOBRII n'ont pas été établies chez les enfants; par conséquent, DUOBRII n'est pas indiqué dans cette population (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans)

DUOBRII n'a été utilisé que chez un nombre limité de patients âgés de plus de 65 ans lors des essais cliniques; par conséquent, ses profils d'innocuité et d'efficacité n'ont pu être établis au sein de cette population de patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

DUOBRII (lotion de propionate d'halobétasol et de tazarotène) 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) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir* FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- les patients qui présentent une hypersensibilité aux autres corticostéroïdes ou rétinoïdes;
- les patients présentant une lésion cutanée virale (p. ex. causée par l'herpès, la vaccine ou la varicelle), une infection cutanée bactérienne ou fongique, une infection parasitaire, une manifestation cutanée associée à la tuberculose ou à la syphilis, ou encore une éruption consécutive à une vaccination;
- les patients atteints de dermite séborrhéique;
- les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Reproduction; et Populations particulières, Femmes enceintes).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Les facteurs qui font augmenter l'absorption générale peuvent accroître l'exposition du patient au médicament (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire).

DUOBRII n'est pas indiqué chez les enfants (*voir* INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

DUOBRII doit être administré avec prudence chez les personnes âgées (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

DUOBRII doit être appliqué en couche mince sur la zone atteinte une fois par jour.

Il faut interrompre le traitement une fois que l'affection cutanée a été enrayerée. Il est possible de reprendre le traitement de façon intermittente, si besoin est.

La dose totale de DUOBRII utilisée ne doit pas être supérieure à environ 50 g par semaine, compte tenu du risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) associé à ce médicament. Un examen médical périodique est recommandé pour tout signe de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, particulièrement chez les patients utilisant DUOBRII sans interruption pour plus de 8 semaines (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

3.3 Administration

Appliquer une mince couche de DUOBRII une fois par jour de manière à couvrir uniquement les régions atteintes et masser doucement pour 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.

DUOBRII n'est pas destiné à un usage oral, ophtalmique ni intravaginal. En cas de contact avec les yeux, rincer ceux-ci à l'eau froide.

L'application de DUOBRII sur le visage, le cuir chevelu, les aisselles ou les plis cutanés n'est pas recommandée. L'application sur la peau normale doit être évitée.

DUOBRII ne doit pas être appliqué sur la peau eczémateuse, car il peut provoquer une irritation sévère.

DUOBRII ne doit pas être employé avec des pansements occlusifs en raison d'une augmentation

du risque d'exposition générale et d'infection.

3.4 Dose oubliée

Le patient doit appliquer la dose oubliée dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose omise. Il ne doit pas tenter de compenser la dose oubliée en appliquant une plus grande quantité de médicament.

4 SURDOSAGE

DUOBRII contient du propionate d'halobétasol et du tazarotène. Après son application topique, le propionate d'halobétasol peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets généraux dont la suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec risque d'insuffisance glucocorticostéroïdienne après l'arrêt du traitement. En cas de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, interrompre graduellement le traitement en réduisant la quantité appliquée et la fréquence d'application. L'insuffisance glucocorticostéroïdienne peut nécessiter l'administration de corticostéroïdes à action générale additionnels (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme). Une exposition excessive au tazarotène topique peut entraîner une rougeur marquée, une desquamation ou un inconfort.

| |
|--|
| En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|--|

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Topique | Lotion/propionate d'halobétasol (0,01 %) et tazarotène (0,045 %) Chaque gramme de DUOBRII contient 0,1 mg (0,01 %) de propionate d'halobétasol et 0,45 mg (0,045 %) de tazarotène. | 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 % |

DUOBRII (lotion de propionate d'halobétasol et de tazarotène) est une lotion de couleur blanche à blanc cassé vendue dans un tube d'aluminium blanc de 100 g. Les échantillons remis aux médecins sont présentés dans des tubes d'aluminium blancs de 3 g.

Système et performance

Le pH cible du produit (5,0 à 6,0) dépend de la quantité d'émulsifiant polymérique (PRISMATREX^{MC}) et de base (hydroxyde de sodium) présente dans la lotion DUOBRII.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être avisés d'informer tous les médecins qu'ils consultent de l'emploi qu'ils font ou ont déjà fait de corticostéroïdes (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Appareil cardiovasculaire

Des précautions appropriées s'imposent lorsqu'on emploie des corticostéroïdes topiques chez des sujets atteints d'une dermatite ocre ou d'autres affections cutanées imputables à une mauvaise circulation.

L'emploi de corticostéroïdes au voisinage d'ulcères chroniques aux jambes peut être associé à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité locales et à un risque accru d'infection locale.

Système endocrinien et métabolisme

L'absorption générale des corticostéroïdes administrés par voie topique peut produire une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui peut mener à une insuffisance glucocorticostéroïdienne et à un hypercorticisme secondaire, se manifestant notamment par un syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques). L'insuffisance glucocorticostéroïdienne peut survenir pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement par un corticostéroïde topique.

Les facteurs qui font augmenter l'absorption générale de DUOBRII peuvent prédisposer les patients faisant usage d'un corticostéroïde topique à la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire).

Si une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est confirmée, réduire la fréquence d'application, ou arrêter, au besoin. Des manifestations d'insuffisance surrénalienne peuvent nécessiter l'administration de corticostéroïdes à action générale additionnels. Le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est généralement rapide et complet après l'interruption du traitement par les corticostéroïdes topiques.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Un examen médicale périodique est recommandé pour tout signe de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, particulièrement chez les patients utilisant DUOBRII sans interruption pour de plus de 8 semaines. L'épreuve de stimulation par l'ACTH (corticotestimuline) peut servir à évaluer la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Fonction hépatique

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

Système immunitaire

Les produits médicaux contenant des corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont le système immunitaire (lymphocytes T) est affaibli ou qui reçoivent un traitement immunosuppresseur.

Les corticostéroïdes topiques peuvent faire augmenter le risque d'infections, y compris d'aggravation d'infections cutanées, d'infections masquées et d'infections secondaires. En particulier, les conditions de chaleur et d'humidité caractéristiques des plis cutanés ou imputables aux pansements occlusifs sont propices aux infections bactériennes. Si des infections cutanées se manifestent pendant le traitement par DUOBRII, celui-ci doit être arrêté, et un traitement antimicrobien doit être administré.

Fonction rénale

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de DUOBRII chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les corticostéroïdes sont excrétés par voie rénale, la prudence est de mise lorsque DUOBRII est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Sensibilité et résistance

Les réactions locales d'hypersensibilité peuvent ressembler aux symptômes de l'affection traitée. En cas de réaction d'hypersensibilité, l'administration de DUOBRII doit être arrêtée, et un traitement adéquat doit être instauré.

La dermatite allergique de contact associée aux corticostéroïdes se caractérise généralement par une absence de guérison plutôt que par une exacerbation clinique. Un tel constat doit être corroboré par un test épicutané approprié.

Fonction visuelle

L'utilisation des corticostéroïdes topiques peut accroître le risque de cataracte sous-capsulaire postérieure et de glaucome. Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de glaucome.

Santé sexuelle

Reproduction

DUOBRII est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (*voir* Populations particulières, Femmes enceintes).

Appareil tégumentaire

DUOBRII doit être utilisé avec prudence, étant donné que l'utilisation de corticostéroïdes topiques peut entraîner un phénomène de rebond, l'apparition d'une tolérance, un risque de psoriasis pustuleux généralisé et des effets toxiques locaux ou généraux.

L'usage prolongé de préparations topiques de corticostéroïdes peut provoquer des vergetures, une télangiectasie, une folliculite ou une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés. Si de telles réactions indésirables locales se manifestent, le traitement par DUOBRII doit être arrêté.

L'usage de tazarotène topique peut provoquer une dermatite de contact. En cas d'aggravation de la sensation de brûlure ou de picotements, des démangeaisons et de la sécheresse cutanée, il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'au rétablissement complet de la peau ou de réduire la fréquence d'application à des intervalles pouvant être tolérés par le patient. Le traitement doit être arrêté définitivement si une dermatite allergique de contact est diagnostiquée.

Les facteurs qui font augmenter l'absorption générale peuvent accroître l'exposition du patient au médicament. Ces facteurs comprennent notamment la composition et la puissance d'action de la préparation topique de corticostéroïdes utilisée, l'application de corticostéroïdes topiques sur de grandes surfaces du corps, leur application sur les plis cutanés (p. ex. les aisselles et la région anogénitale), la fréquence d'application, l'emploi concomitant de plusieurs produits contenant des corticostéroïdes, l'utilisation prolongée, l'utilisation de pansements occlusifs et/ou l'insuffisance hépatique. Les autres facteurs de risque d'augmentation des effets généraux comprennent l'hydratation accrue de la couche cornée, l'utilisation sur des zones où la peau est mince (p. ex. le visage) et l'utilisation sur une peau lésée ou dans des conditions où la barrière cutanée pourrait être altérée.

Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent causer davantage d'irritation chez les patients sous DUOBRII.

Photosensibilité et risque de coups de soleil

Il a été montré que l'administration topique de tazarotène est associée à une phototoxicité accrue (*voir* TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Phototoxicité). Quant à DUOBRII, il ne s'est pas

révélé phototoxique. Toutefois, comme le tazarotène entre dans la composition du médicament, le patient doit éviter de s'exposer au soleil (ainsi qu'aux lampes solaires) pendant le traitement par DUOBRII. Il faut aviser les patients d'utiliser des écrans solaires (FPS d'au moins 15) et de couvrir les zones traitées par des vêtements pendant l'utilisation de DUOBRII. Les patients présentant un coup de soleil doivent être avertis de ne pas utiliser DUOBRII sur les zones brûlées tant que celles-ci ne seront pas complètement guéries.

DUOBRII doit être administré avec prudence si le patient utilise également des médicaments que l'on sait être photosensibilisants (p. ex. diurétiques thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines et sulfamides), en raison du risque accru d'augmentation de la photosensibilité.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

DUOBRII est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (*voir* CONTRE-INDICATIONS), étant donné qu'il peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

DUOBRII n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux. Le propionate d'halobétasol a eu des effets tératogènes et embryotoxiques chez le rat et le lapin lorsqu'il a été administré par voie générale à de faibles doses pendant l'organogenèse. Certains corticostéroïdes se sont révélés tératogènes et embryotoxiques lorsqu'ils ont été appliqués par voie topique. Des effets tératogènes et des effets sur le développement couramment associé aux rétinoïdes ont été observés après l'administration topique ou par voie générale du tazarotène à des rats ou à des lapins (*voir* TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement). Le degré d'exposition requis pour induire l'effet tératogène chez les humains est inconnu.

Les femmes aptes à procréer doivent être avisées des risques possibles associés à l'utilisation de DUOBRII et doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par ce médicament. La possibilité qu'une femme apte à procréer soit enceinte au moment d'instaurer le traitement doit être envisagée. La patiente doit obtenir un résultat de test de grossesse négatif dans les deux semaines précédant le début du traitement par DUOBRII. Le traitement devrait être instauré pendant les menstruations.

Si DUOBRII est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, il faut interrompre le traitement et aviser la patiente des risques possibles pour le fœtus.

Il n'existe aucune donnée colligée chez l'humain sur l'utilisation de DUOBRII pendant la grossesse permettant de définir les risques liés au médicament.

6.1.2 Femmes qui allaitent

L'innocuité de DUOBRII n'a pas été établie pendant l'allaitement.

Le tazarotène administré par voie topique passe dans le lait maternel des rates (*voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement*). On ne sait pas si le tazarotène ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

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 fâcheux chez l'enfant nourri au sein. Il n'a pas été déterminé si l'administration topique de corticostéroïdes peut entraîner une absorption générale suffisante pour produire des quantités décelables dans le lait maternel humain.

Étant donné qu'une portion du propionate d'halobétasol et du tazarotène pourrait être excrétée dans le lait maternel humain, il faut faire preuve de prudence quand DUOBRII est administré à une femme qui allaite.

DUOBRII ne doit pas être appliqué directement sur le mamelon ou l'aréole chez les femmes qui allaitent, pour éviter toute exposition directe du nourrisson.

6.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DUOBRII n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans; par conséquent, l'emploi de DUOBRII n'est pas recommandé chez les enfants.

Comme le ratio de l'aire de la surface de la peau sur la masse corporelle est plus élevé chez les enfants, ceux qui sont traités par des corticostéroïdes topiques sont exposés à un risque accru de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de syndrome de Cushing, comparativement aux adultes. Il y a donc aussi un risque accru d'insuffisance surrénalienne pendant le traitement ou après l'arrêt de celui-ci. Des effets indésirables, comme des vergetures, ont été signalés pendant l'utilisation de corticostéroïdes topiques chez des nourrissons et des enfants.

Des cas de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, 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.

Au cours d'études de toxicité chez le rat et le singe, l'administration répétée de tazarotène par voie dermique a été associée à des anomalies osseuses irréversibles. L'administration orale du tazarotène chez le rat et le singe a également été associée à des modifications du squelette (*voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement*).

6.1.4 Personnes âgées

DUOBRII n'a été utilisé que chez un nombre limité de patients âgés de plus de 65 ans lors des essais cliniques; par conséquent, ses profils d'innocuité et d'efficacité n'ont pu être établis au sein de cette population de patients.

DUOBRII doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, en raison de la fragilité accrue de leur peau et parce que les altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que les affections ou les pharmacothérapies concomitantes sont plus fréquentes dans cette population.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'ensemble des 11 études cliniques qui ont contribué à l'évaluation de l'innocuité de DUOBRII, les manifestations les plus souvent signalées étaient généralement associées à des réactions au site d'application et à d'autres effets cutanés topiques connexes. La plupart des manifestations ont été légères ou modérées. Dans l'ensemble des études, peu de manifestations ont été graves, et aucun des effets indésirables graves n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

7.2 Effets indésirables observés au cours des 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.

L'innocuité de DUOBRII a été évaluée par l'observation des réactions indésirables au médicament survenant au cours de deux études de phase III avec répartition aléatoire contrôlées par placebo d'une durée de 8 semaines (voir ÉTUDES CLINIQUES). Au cours des études menées chez des patients atteints de psoriasis, 270 sujets au total ont reçu DUOBRII.

Le tableau 2 fait état des effets indésirables qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par DUOBRII et à une fréquence supérieure à celle qui était observée chez les sujets recevant un excipient. De façon générale, l'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe ayant reçu DUOBRII a été la dermatite de contact (7,4 %). Les autres effets indésirables localisés peuvent comprendre une atrophie, des vergetures, une télangiectasie et une folliculite.

Dans le cadre d'études d'innocuité pour la peau humaine, DUOBRII n'a induit aucune sensibilisation allergique de contact. Il ne devrait pas induire de réactions de phototoxicité ou de photoallergie.

Tableau 2 – Études pivots de phase III groupées (V01-118A-301 et V01-118A-302) : résumé des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets traités par DUOBRII et à une fréquence supérieure à celle qui était observée chez les sujets recevant un excipient, par terme préférentiel, jusqu’à la semaine 8

| Classification par discipline médicale^a Terme préférentiel | DUOBRII (N = 270) | Excipient (lotion) (N = 140) |
|--|------------------------------------|---|
| Sujets signalant un effet indésirable survenu en cours de traitement | 97 (35,9 %) | 30 (21,4 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Dermite de contact | 20 (7,4 %) | 0 |
| Atrophie cutanée | 5 (1,9 %) | 0 |
| Rash | 4 (1,5 %) | 0 |
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 5 (1,9 %) | 1 (0,7 %) |
| Folliculite | 5 (1,9 %) | 0 |
| Sinusite | 3 (1,1 %) | 0 |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | | |
| Excoriation | 5 (1,9 %) | 0 |
| Abrasion cutanée | 3 (1,1 %) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Douleur au site d'application | 7 (2,6 %) | 1 (0,7 %) |

^a Les chiffres correspondent au nombre de sujets ayant signalé au moins un effet indésirable décrit par MedDRA. À chaque niveau de la hiérarchie structurelle (Classification par discipline médicale ou Terme préférentiel), les sujets sont comptés une seule fois.

Remarque : MedDRA Version 18.0.

Remarque : Les effets indésirables survenus en cours de traitement sont ceux qui sont apparus après la première application du médicament à l'étude.

Au cours des 8 semaines de traitement des études V01-118A-301 et V01-118A-302 (données combinées), la plupart des sujets ont subi des effets indésirables d'intensité légère ou modérée survenus en cours de traitement. Globalement, 14 sujets (5,2 %) du groupe de traitement par DUOBRII et 3 sujets (2,1 %) du groupe de patients recevant l'excipient ont subi des effets indésirables sévères survenus en cours de traitement.

L'innocuité à long terme de DUOBRII a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique en mode ouvert de phase III (V01-118A-303) (*voir* ÉTUDES CLINIQUES). La population de patients ayant participé à cette étude sur l'innocuité à long terme était semblable à celle des études de phase III contrôlées par placebo. Tous les sujets admis ont reçu le traitement pendant 8 semaines, puis une fois par jour au besoin, selon les évaluations effectuées à des intervalles de 4 semaines pendant une période allant jusqu'à 1 an. Les effets indésirables survenus en cours de traitement étaient semblables à ceux qui ont été signalés au cours des autres études. La plupart de ces effets ont été décrits comme étant légers ou modérés. Globalement, 41 sujets (7,5 %) du groupe de traitement par DUOBRII ont subi des effets indésirables sévères survenus en cours de traitement. Le pourcentage de sujets ayant subi des effets indésirables cutanés a atteint un sommet autour du 60^e jour, puis est demeuré relativement stable du 90^e au 365^e jour.

Il a été montré que DUOBRII supprime l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Le risque d'une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien a été évalué dans le cadre d'une étude (V01-118A-501) menée auprès de 20 sujets adultes atteints de psoriasis en plaques modéré ou sévère couvrant au moins 20 % de la surface corporelle. Une dose approximative de 7 g de DUOBRII a été appliquée une fois par jour (49 g/semaine) pendant 8 semaines, et les sujets ont été soumis à des examens aux semaines 4 et 8 pour déterminer si l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avait été supprimé. Un résultat anormal au test de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien a été signalé chez 3 (15,0 %) des sujets à la semaine 4 et chez aucun (0 %) des sujets à la semaine 8. Dans le cadre de cette étude, le critère de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien était un taux de cortisol sérique égal ou inférieur à 18 mcg/dL 30 minutes après une stimulation par la cosyntrophine (corticotroline de synthèse) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

7.3 Effets indésirables moins courants (< 1 % et à une fréquence supérieure à celle qui était observée chez les patients recevant un excipient au cours des études pivots de phase III groupées [V01-118A-301 et V01-118A-302])

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur, douleur au site d'administration, dermatite au site d'application, érosion au site d'application.

Infections et infestations : cellulite.

Lésions, intoxications et complications d'interventions : plaie suintante, hypersensibilité documentée au produit administré.

Investigations : test *Staphylococcus* positif.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : bulle, dermite, sécheresse cutanée, ecchymoses, prurit généralisé, croûtes, sensibilisation de la peau, exfoliation cutanée, lésion cutanée, téléangiectasie.

7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques 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.

7.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants

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

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions entre DUOBRII et d'autres médicaments.

L'absorption générale de propionate d'halobétasol, de tazarotène et d'acide tazaroténique est minimale par suite de l'application topique de DUOBRII chez des patients atteints de psoriasis, comme l'ont démontré les résultats de l'étude de pharmacocinétique à dose maximale (V01-118A-501) (*voir* Pharmacocinétique).

Étant donné que l'absorption générale du propionate d'halobétasol et du tazarotène est minimale et que leur élimination est rapide, le propionate d'halobétasol, le tazarotène et le métabolite actif de ce dernier ne devraient pas avoir d'effets sur le métabolisme des autres médicaments pris en concomitance, après l'application cutanée de DUOBRII chez des patients atteints de psoriasis.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La lotion DUOBRII offre l'action combinée de deux composés non apparentés : le propionate d'halobétasol, un corticostéroïde, et le tazarotène, un pro-médicament de la famille des rétinoïdes. Administrés ensemble sous la forme de la lotion DUOBRII, le propionate d'halobétasol et le tazarotène ont des effets complémentaires en raison de leurs modes d'action respectifs ciblant différents récepteurs et différentes voies, permettant de maîtriser l'inflammation et de rétablir la morphologie normale de la peau.

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 contrôlèrent la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation, comme les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de l'acide arachidonique, qui est leur précurseur commun. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A2.

Le tazarotène est un pro-médicament de la classe des rétinoïdes. Il est converti par dissociation de l'ester en sa forme active, l'acide tazaroténique, qui est l'acide carboxylique du tazarotène. Les mécanismes exacts de l'action du tazarotène dans le traitement du psoriasis n'ont pas été complètement élucidés. L'acide tazaroténique régule l'expression des gènes en se liant aux trois types de récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR α , RAR β et RAR γ), affichant toutefois une relative sélectivité pour les récepteurs RAR β et RAR γ . Des études *in vivo* ont montré que le tazarotène topique inhibe l'induction de l'activité de l'ornithine décarboxylase (ODC) dans l'épiderme, laquelle est associée à la prolifération cellulaire et à l'hyperplasie, inhibe

l'expression de MRP8, un marqueur de l'inflammation présent à des concentrations élevées dans l'épiderme des personnes atteintes de psoriasis, et inhibe la formation et l'épaississement de l'enveloppe cornée, qui est l'un des éléments à l'origine des squames caractéristiques du psoriasis. L'amélioration de l'état des patients atteints de psoriasis semble être associée au rétablissement de la morphologie normale de la peau et à la réduction des marqueurs de l'inflammation ICAM-1 et HLA-DR. Une réduction des marqueurs de l'hyperplasie et de la différenciation anormale de l'épiderme comme la transglutaminase kératinocytaire, l'involucrine et la kératine 16 est également observée.

9.2 Pharmacodynamie

Les effets vasoconstricteurs de DUOBRII ont été confirmés lors d'une étude de pharmacodynamie (V01-118A-501) menée chez des volontaires en bonne santé. Les résultats des évaluations de calorimétrie cutanée ont montré qu'en comparaison avec les autres corticostéroïdes topiques et en fonction de ses effets vasoconstricteurs, DUOBRII se classe dans la gamme des médicaments puissants à extrêmement puissants.

9.3 Pharmacocinétique

L'exposition générale après l'application topique de DUOBRII a été évaluée dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique à répartition aléatoire et en mode ouvert (V01-118A-501). Des sujets âgés de 18 ans ou plus et atteints de psoriasis en plaques modéré ou sévère ont appliqué une fois par jour approximativement 7 g de DUOBRII sur au moins 20 % de leur surface corporelle pendant 28 jours. Après son absorption, le tazarotène est hydrolysé par des estérases en acide tazaroténique. La concentration d'acide tazaroténique a aussi été évaluée lors de l'étude V01-118A-501. Globalement, les taux plasmatiques de propionate d'halobétasol, de tazarotène et d'acide tazaroténique étaient tous bas après l'administration unique ou répétée de DUOBRII. Dans la majorité des échantillons prélevés, les concentrations de propionate d'halobétasol et de tazarotène (50 pg/mL et 5 pg/mL, respectivement) étaient inférieures à la limite de quantification. Les concentrations maximales des trois analytes et l'exposition maximale à ceux-ci après l'administration de DUOBRII avaient augmenté du 1^{er} au 14^e jour, puis étaient restées similaires du 14^e au 28^e jour.

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de DUOBRII après 28 jours de traitement

| Dose unique moyenne | C _{max} | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | ASC _(0-t) | Cl | Vd |
|--------------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
| Propionate d'halobétasol | 100 pg/mL | 5,63 | ND | 2 810 pg*h/mL | ND | ND |
| Tazarotène | 24,1 pg/mL | 5,56 | ND | 370 pg*h/mL | ND | ND |
| Acide tazaroténique | 525 pg/mL | 11,1 | ND | 9 960 pg*h/mL | ND | ND |

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; Cl : clairance; C_{max} : concentration maximale; NND : non disponible; T_{1/2} : demi-vie d'élimination; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; Vd : volume de distribution

Absorption

Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par l'organisme depuis la peau saine et intacte. L'absorption des corticostéroïdes appliqués sur la peau est limitée par la couche cornée, et seule une petite portion pénètre jusqu'au derme et atteint la circulation générale. Le degré d'absorption percutanée d'un corticostéroïde topique dépend de nombreux facteurs, comme l'intégrité de la barrière épidermique, le taux d'hydratation de la couche cornée, l'excipient et la présence d'une occlusion.

Selon des études menées chez les humains et les animaux, moins de 6 % de la dose topique de propionate d'halobétasol, lorsqu'il est préparé sous forme de crème, est absorbée dans la circulation générale dans les 96 heures suivant l'application.

De même, la pénétration percutanée du tazarotène est limitée. Chez l'humain, respectivement 5 % et 0,8 % d'une dose de tazarotène topique radiomarké ont été absorbés après l'application sur une peau normale (avec occlusion) et sur une peau psoriasique (sans occlusion) chez des volontaires.

Distribution

Les concentrations de propionate d'halobétasol et de tazarotène (un pro-médicament) étaient basses après l'administration topique unique et répétée de DUOBRII, la majorité des échantillons plasmatiques prélevés ayant affiché des concentrations inférieures à la limite de quantification. L'analyse de la distribution dans les tissus du propionate d'halobétasol après son administration par voie orale et par voie intraveineuse chez le rat a montré que les pics de concentration dans le sang, les tissus et les organes ont été détectés 4 heures après l'administration. Une très faible rétention (< 0,06 % de la dose) de la radioactivité était notée dans les organes et les tissus 168 heures après l'administration par voies orale et intraveineuse chez le rat.

Après l'application topique chez les humains, le tazarotène a été largement hydrolysé en acide tazaroténique, puis fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). La rapidité du métabolisme général du tazarotène limite la propension de ce dernier à se distribuer dans les tissus et l'exposition générale au médicament.

Métabolisme

Le propionate d'halobétasol est largement métabolisé, une étude de dilution isotopique inverse menée chez le rat, le chien et le cobaye ayant montré que de 0,02 à 0,3 % seulement de la radioactivité détectée dans l'urine provenait du propionate d'halobétasol intact. Les corticostéroïdes sont principalement métabolisés dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4. La demi-vie du propionate d'halobétasol est d'environ 22,5 heures.

Le tazarotène, qui est un ester d'éthyle, se métabolise rapidement et complètement en acide tazaroténique (métabolite actif) en raison de la partie de l'ester nicotinate qui est métaboliquement labile. L'acide tazaroténique est alors transformé par métabolisme oxydatif en sulfoxydes, en sulfones et en d'autres métabolites conjugués polaires, tous des dérivés pharmacologiquement inactifs, qui sont directement excrétés. La demi-vie de l'acide tazaroténique a été d'environ 18 heures après l'application de tazarotène sur une peau saine ou psoriasique.

Élimination

Les corticostéroïdes et leurs métabolites sont conjugués dans le foie et les reins à du sulfate ou à de l'acide glucuronique, puis excrétés dans l'urine. En outre, certains corticostéroïdes et leurs métabolites sont aussi excrétés dans la bile.

Le tazarotène a été éliminé sous forme de métabolites de sulfoxyde et de sulfone dans l'urine et les fèces dans les 7 jours suivant une administration topique unique à des volontaires en santé. Des quantités approximativement égales de radioactivité ont été excrétées dans l'urine et les fèces.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DUOBRII doit être conservé à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

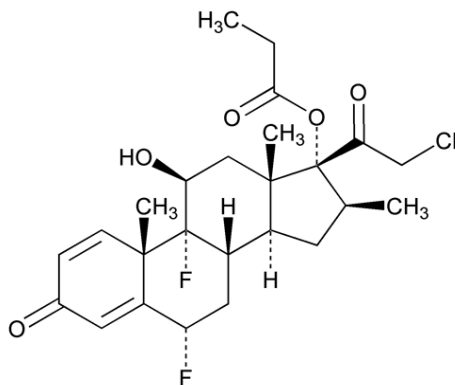
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

DUOBRII est un produit d'association dont les ingrédients actifs sont le propionate d'halobétasol et le tazarotène.

Substance pharmaceutique

| | |
|------------------------|---|
| Dénomination commune : | Propionate d'halobétasol |
| Nom chimique : | 21-chloro-6 α ,9-difluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione,17-propionate |
| Formule moléculaire : | C ₂₅ H ₃₁ ClF ₂ O ₅ |
| Masse moléculaire : | 484,96 g/mol |
| Formule développée : | |

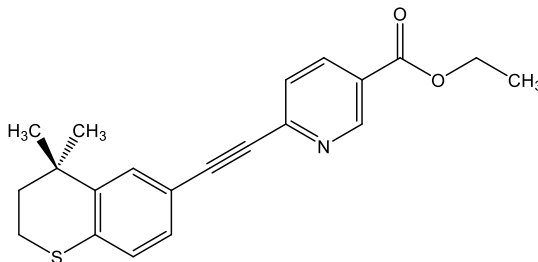


Propriétés physicochimiques

| | |
|---------------|---|
| Description : | Poudre blanche à blanc cassé |
| Solubilité : | Pratiquement insoluble dans l'eau et librement soluble dans l'acétone et le dichlorométhane |

Substance pharmaceutique

| | |
|------------------------|---|
| Dénomination commune : | Tazarotène |
| Nom chimique : | acide 6-[2-(3,4-dihydro-4,4-diméthyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl) -éthynyl] -3-pyridinecarboxylique, ester d'éthyle. |
| Formule moléculaire : | $C_{21}H_{21}NO_2S$ |
| Masse moléculaire : | 351,46 g/mol |
| Formule développée : | |



Propriétés physicochimiques

| | |
|-------------------|---|
| Description : | Poudre jaune pâle à brunâtre |
| Point de fusion : | Le point de fusion est de 104 °C |
| Solubilité : | Pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans des solvants non aqueux |

12 ÉTUDES CLINIQUES

12.1 Méthodes et données démographiques (études pivots)

L'innocuité et l'efficacité clinique de l'application unique quotidienne de DUOBRII dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques prospectives de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, menées auprès de sujets de 18 ans ou plus atteints de psoriasis en plaques modéré ou sévère (études 301 et 302). Lors de ces études, DUOBRII a été comparé à un excipient en lotion au cours d'un traitement de 8 semaines. Au terme du traitement, tous les sujets sont revenus pour une visite de suivi après 4 semaines (visite à 12 semaines) pour une évaluation de l'innocuité et de l'efficacité. Le paramètre d'évaluation principal était la proportion des sujets obtenant un succès thérapeutique à la semaine 8. Le succès thérapeutique était défini comme une amélioration d'au moins 2 points du score à l'échelle d'évaluation globale par l'investigateur (IGA, pour *Investigators Global Assessment*) par rapport au départ et un score IGA correspondant à la « disparition complète » ou à la « disparition quasi complète » des lésions.

Dans ces études pivots de phase III, l'évaluation de l'efficacité reposait principalement sur les résultats obtenus à l'échelle IGA. L'échelle IGA est couramment utilisée dans les études cliniques pour évaluer l'ensemble des zones touchées par le psoriasis en plaques; elle va de 0 (disparition complète du psoriasis) à 4 (psoriasis sévère), soit respectivement de « disparition complète du psoriasis », à « disparition quasi complète du psoriasis », à « psoriasis léger », à « psoriasis modéré » et à « psoriasis sévère ». Le score à l'échelle IGA est un score composite prenant en compte l'érythème, l'épaisseur des plaques et la desquamation des zones traitées.

Dans les études cliniques de phase III, les sujets devaient être atteints de psoriasis en plaques modéré ou sévère, défini comme un score de 3 ou 4 à l'échelle IGA. En outre, les sujets devaient être atteints de psoriasis en plaques pouvant être traité par voie topique et couvrant un minimum de 3 % et un maximum de 12 % de la surface corporelle, en excluant le visage, le cuir chevelu, la paume des mains, la plante des pieds, les aisselles et les plis cutanés. L'étude 1 a été menée chez 203 patients, dont 113 ont reçu DUOBRII; l'étude 2 a été menée chez 215 patients, dont 141 ont reçu DUOBRII.

L'efficacité et l'innocuité de DUOBRII chez les patients dont le psoriasis en plaques couvre plus de 12 % de la surface corporelle n'ont pas été établies.

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des études cliniques sur le psoriasis en plaques modéré ou sévère chez l'adulte

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration, durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|--|--|---|---|-------------------------|--|
| V01-118A-301 Efficacité (pivot) | Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par excipient visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'IDP-118 dans le traitement du psoriasis en plaques | Application topique une fois par jour d'une mince couche sur la zone touchée pour couvrir de 3 à 12 % environ de la surface corporelle pendant 8 semaines | 203 sujets répartis de façon aléatoire pour recevoir : • lotion d'IDP-118 (135 sujets) • excipient d'IDP-118 en lotion (68 sujets) | Âge moyen : 48,8 ans | 136 hommes (67,0 %) 67 femmes (33,0 %) |
| V01-118A-302 Efficacité (pivot) | Étude clinique de phase III, multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par excipient visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'IDP-118 dans le traitement du psoriasis en plaques | Application topique une fois par jour d'une mince couche sur la zone touchée pour couvrir de 3 à 12 % environ de la surface corporelle pendant 8 semaines | 215 sujets répartis de façon aléatoire pour recevoir : • lotion d'IDP-118 (141 sujets) • excipient d'IDP-118 en lotion (74 sujets) | Âge moyen : 51,8 ans | 136 hommes (63,3 %) 79 femmes (36,7 %) |
| V01-118A-303 Innocuité (innocuité à long terme) | Étude de phase III multicentrique en mode ouvert visant à évaluer l'innocuité à long terme de la lotion d'IDP-118 dans le traitement du psoriasis en plaques | Produit testé : • IDP-118 (PH à 0,01 %, taz à 0,045 %) appliqué par voie topique une fois par jour pendant 8 semaines, puis au besoin pendant un maximum de 1 an | 555 sujets traités : • 391 se sont rendus à 6 mois • 138 se sont rendus à 1 an 5 sujets exclus de la population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité | Âge moyen : 51,9 ans | 361 hommes (65,6 %) 189 femmes (34,4 %) |

IDP-118 : DUOBRII

PH : propionate d'halobétasol

taz : tazarotène

12.2 Résultats

Dans les études pivots de phase III, une analyse du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité a révélé que DUOBRII était statistiquement et significativement plus efficace que l'excipient en lotion à la semaine 8 pour parvenir au succès thérapeutique selon l'échelle IGA, le succès thérapeutique étant défini dans les deux études comme une amélioration d'au moins 2 points par rapport au départ et un score correspondant à la « disparition complète » ou à la « disparition quasi complète » des lésions (tableau 5).

Dans la population en intention de traiter de l'étude V01-118A-301, le succès thérapeutique a été constaté à la semaine 8 chez 35,76 % des sujets du groupe DUOBRII comparativement à 6,98 % des sujets du groupe excipient ($p < 0,001$). Dans la population en intention de traiter de l'étude V01-118A-302, le succès thérapeutique a été constaté à la semaine 8 chez 45,33 % des

sujets du groupe DUOBRII comparativement à 12,51 % des sujets du groupe excipient ($p < 0,001$).

Tableau 5 – Principaux paramètres d'évaluation des études pivots sur DUOBRII dans le traitement topique du psoriasis en plaques à la semaine 8

| | Étude 301 | | Étude 302 | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | DUOBRII | Excipient | DUOBRII | Excipient |
| | N = 135 | N = 68 | N = 141 | N = 74 |
| Pourcentage de patients ayant obtenu un succès thérapeutique (amélioration d'au moins 2 points du score IGA par rapport au départ et score correspondant à la disparition complète* ou à la disparition quasi complète des lésions à la semaine 8) | 35,76 % | 6,98 % | 45,33 % | 12,51 % |

* 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 présentant de fines squames, érythème rose pâle/rouge pâle sur la plupart des plaques, plaques d'épaisseur légèrement ou difficilement perceptible par rapport au niveau normal de la peau.

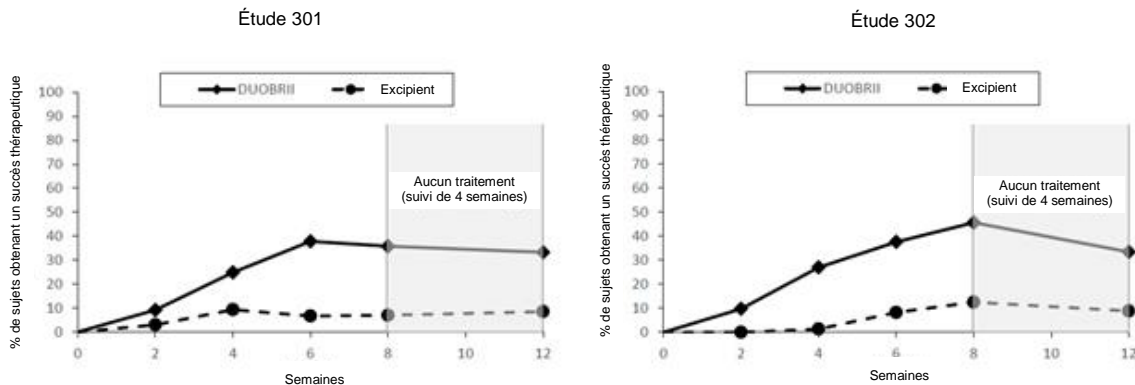


Figure 1 : Résultats sur l'efficacité jusqu'à la semaine 12

Succès thérapeutique, défini comme une amélioration d'au moins 2 points du score IGA par rapport au départ et un score IGA correspondant à la « disparition complète » ou à la « disparition quasi complète » à la semaine 8.

Dans le cadre de l'analyse secondaire, DUOBRII a été associé à une amélioration des taux de succès thérapeutique par rapport à l'excipient en lotion, dès la semaine 2 et jusqu'à la semaine 12 (figure 1).

Pareillement, chacun des signes de psoriasis (érythème, épaisseur des plaques et desquamation) témoignait une atténuation similaire par rapport à l'utilisation de l'excipient lors de chaque visite prévue dans le cadre de l'étude jusqu'à 4 semaines, ces atténuations s'étant maintenues après la fin du traitement ($p=0,001$).

13 MICROBIOLOGIE

DUOBRII n'est pas un médicament antimicrobien.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène de DUOBRII.

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

Dans le cadre d'une étude à long terme sur le tazarotène, suivant l'administration orale de 0,025, de 0,050 et de 0,125 mg/kg/jour à des rats, aucun signe d'augmentation du risque de cancer n'a été observé. Selon des données pharmacocinétiques provenant d'une étude à plus court terme chez les rats, il a été estimé que la dose la plus élevée de 0,125 mg/kg/jour avait entraîné une exposition générale à l'acide tazaroténique chez le rat correspondant à 2 fois l'exposition observée chez des patients atteints de psoriasis en plaques traités par DUOBRII sur au moins 20 % de la surface corporelle dans une étude de pharmacocinétique à dose maximale.

Dans le cadre d'une étude portant sur l'application topique à long terme de tazarotène en gel d'une concentration maximale de 0,1 % sur une période de 88 semaines chez des souris, aucun signe apparent de carcinogenèse n'a été observé après l'application de doses de 0,05, de 0,125, de 0,25 et de 1 mg/kg/jour (réduite à 0,5 mg/kg/jour chez des mâles après 41 semaines en raison d'une irritation dermique grave) comparativement au groupe d'animaux témoins recevant l'excipient. L'exposition générale à l'acide tazaroténique à la dose de tazarotène la plus élevée correspondait à 59 fois l'exposition observée chez les patients atteints de psoriasis traités par DUOBRII sur au moins 20 % de la surface corporelle dans une étude de pharmacocinétique à dose maximale (V01-118A-501).

Mutagenèse

Aucun effet génotoxique n'a été associé au propionate d'halobétasol dans le cadre du test d'Ames, du test d'échange des chromatides-sœurs dans les cellules somatiques de hamster chinois, des études sur les aberrations chromosomiques des cellules germinales et somatiques de rongeurs et d'un test ponctuel chez les mammifères. Le propionate d'halobétasol s'est révélé positif dans le test in vitro de mutation génétique sur cellules de lymphome de souris et un test du micronoyau réalisé chez le hamster chinois.

Le tazarotène n'a eu aucun effet mutagène dans le test d'Ames et le test direct de mutation génétique sur les cellules de mammifères CHO/HGPRT et n'a provoqué aucune aberration chromosomique structurelle dans les lymphocytes humains. Le tazarotène n'a eu aucun effet clastogène dans le cadre d'un test de micronoyau réalisé in vivo chez la souris.

Toxicologie de la reproduction et du développement

DUOBRII n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fertilité chez les animaux.

Des études menées chez des rats après l'administration orale de propionate d'halobétasol à des doses pouvant atteindre 0,05 mg/kg/jour, approximativement 0,53 fois la dose maximale recommandée chez l'humain selon des comparaisons de surfaces corporelles, n'ont révélé aucune altération de la fertilité ni de la capacité de reproduction en général.

Il a été démontré que le propionate d'halobétasol provoque des malformations chez les rejets 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 tant chez le rat que chez le lapin. Des cas de hernie ombilicale ont été notés chez le rat, mais pas chez le lapin.

Lors d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, une préparation de tazarotène en gel à 0,5 % (0,25 mg/kg/jour de tazarotène) a été administrée par voie topique à des rates gravides, du 6^e au 17^e jour de la gestation. Des réductions du poids des fœtus et de l'ossification ont été observées à cette dose (11 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, d'après la comparaison des aires sous la courbe [ASC]). Lors d'une étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, une préparation de tazarotène en gel à 0,5 % (0,25 mg/kg/jour de tazarotène) a été administrée par voie topique à des lapines gravides, du 6^e au 18^e jour de la gestation. Des occurrences uniques de malformations connues associées aux rétinoïdes, notamment un spina bifida, une hydrocéphalie et des anomalies cardiaques, ont été observées à cette dose (116 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, d'après la comparaison des ASC).

Après l'administration de tazarotène par voie orale chez l'animal, des retards de développement ont été observés chez le rat, et des malformations ainsi que la perte d'embryons après l'implantation ont été observées chez le rat et le lapin à des doses équivalentes à 9 et à 228 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'humain (d'après la comparaison des ASC).

Après l'administration par voie orale de 2 mg/kg/jour de tazarotène à des rates, sur une période allant de 15 jours avant l'accouplement jusqu'au 7^e jour de la gestation, les effets habituels des rétinoïdes sur le développement, dont la réduction du nombre de foyers d'implantation, la réduction de la taille des portées, la réduction du nombre de fœtus vivants et la réduction du poids corporel des fœtus, ont été observés (la dose correspondant à 16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, d'après la comparaison des ASC). La fréquence des cas de malformations liées aux rétinoïdes était faible à cette dose.

Après l'application de doses topiques uniques de gel de tazarotène marqué au carbone 14 sur la peau de rates en lactation, une radioactivité a été détectée dans le lait de celles-ci.

Lors d'études de toxicité chez le rat et le singe, l'administration répétée par voie dermique de tazarotène à des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg pendant 3 mois et jusqu'à 0,25 mg/kg pendant 1 an a entraîné des anomalies osseuses irréversibles. L'administration par voie orale de 0,25 mg/kg de tazarotène à des rats pendant 13 semaines a également entraîné des modifications liées à la dose des caractéristiques morphologiques des os (p. ex. un rétrécissement de la zone de

prolifération dans le sternum, une chondrolyse et un élargissement de la zone de maturation dans le fémur). L'administration par voie orale de 0,25 mg/kg de tazarotène à des singes pendant plus de 6 mois a entraîné certaines modifications du squelette, analogues à celles que l'on observe dans les cas d'hypervitaminose A.

Phototoxicité

Une étude de phototoxicité menée in vitro à l'aide du modèle de peau EpiDerm a permis de déterminer que DUOBRII était associé à une différence de viabilité de 10,0 % entre les tissus exposés et non exposés aux UVA, alors que le tazarotène administré seul a été associé à une différence de 30,7 %. Étant donné qu'une différence supérieure à 30 % est considérée comme indicatrice d'un potentiel phototoxique dans ce modèle, cette étude a mené à la conclusion que le tazarotène employé seul est associé à des effets phototoxiques, mais pas DUOBRII. Toutefois, comme le tazarotène est l'un des composants du médicament, les patients qui utilisent DUOBRII doivent faire preuve de prudence et réduire au minimum leur exposition au soleil.

15 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'ULTRAVATE (propionate d'halobétasol; onguent/crème; 0,05 %), numéro de contrôle de la présentation : 230873, Bausch Health, Canada Inc., 15 octobre 2019.
2. Monographie de TAZORAC (tazarotène, crème à 0,05 % et à 0,1 % p/p), numéro de contrôle de la présentation : 187510, Allergan Inc., 8 décembre 2015.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrDUOBRII^{MC}

Lotion de propionate d'halobétasol et de tazarotène

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **DUOBRII** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DUOBRII** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on DUOBRII?

- DUOBRII est une lotion que l'on applique sur la peau pour atténuer les signes et les symptômes du psoriasis chez les adultes.

Comment DUOBRII agit-il?

DUOBRII contient deux types de médicaments :

- le propionate d'halobétasol, un corticostéroïde qui réduit l'inflammation;
- le tazarotène, un rétinoïde dont on ignore le mode d'action exact, mais dont on croit qu'il favorise la croissance normale des cellules en réduisant l'inflammation.

Quels sont les ingrédients de DUOBRII?

Ingrédients médicinaux : propionate d'halobétasol et tazarotène.

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, monoooléate de sorbitane, propylparabène, sébacate de diéthyle et solution de sorbitol à 70 %.

Sous quelles formes se présente DUOBRII?

Lotion : propionate d'halobétasol à 0,01 % p/p et tazarotène à 0,045 % p/p.

DUOBRII ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au propionate d'halobétasol, au tazarotène ou à un des autres ingrédients de DUOBRII;
- vous êtes allergique à un autre corticostéroïde ou rétinoïde;
- vous avez l'un des problèmes de peau suivants, car DUOBRII peut aggraver l'irritation causée par ceux-ci lorsqu'il est appliqué sur les régions atteintes :
 - dermatite (plaques rouges qui démangent ou qui pèlent, et pellicules);
 - réaction cutanée après l'administration d'un vaccin;
 - infection par un parasite, une bactérie, un champignon ou un virus, y compris l'herpès, la varicelle, la tuberculose et la syphilis.
- vous êtes enceinte ou pensez l'être; DUOBRII peut être nocif pour un bébé à naître.

- Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DUOBRII.
- Vous devriez effectuer un test de grossesse 2 semaines avant de commencer à utiliser DUOBRII pour être certaine de ne pas être enceinte.
- Vous devriez commencer à utiliser DUOBRII pendant vos menstruations pour être certaine de ne pas être enceinte.
- Si vous devenez enceinte, CESSEZ d'utiliser DUOBRII et prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser DUOBRII.

Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- souffrez d'eczéma;
- songez à devenir enceinte ou pensez l'être;
- avez des troubles hormonaux;
- souffrez de glaucome;
- souffrez d'une maladie pour laquelle vous prenez ou avez déjà pris d'autres corticostéroïdes;
- avez une autre maladie inflammatoire de la peau attribuable à une mauvaise circulation sanguine, telle qu'une dermatite eczémateuse ou des ulcères chroniques aux jambes;
- avez une capacité réduite à combattre les infections;
- prenez des médicaments qui ont un effet déprimeur sur le système immunitaire;
- êtes diabétique;
- avez des problèmes de rein ou de foie;
- allaitez. Vous et votre professionnel de la santé devez voir si les avantages de l'allaitement surpassent les effets nocifs possibles pour votre bébé. On ne sait pas s'il est sûr d'utiliser DUOBRII pendant l'allaitement. Si vous allaitez, n'appliquez pas DUOBRII sur vos mamelons ni sur vos aréoles (cercle foncé autour du mamelon). Cela contribuera à réduire l'exposition directe de votre bébé à DUOBRII;
- prenez des médicaments ou utilisez des produits pour la peau qui vous rendent plus sensible aux coups de soleil (p. ex. certains antibiotiques);
- utilisez des produits pour la peau qui peuvent assécher ou irriter cette dernière;
- avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde

- DUOBRII peut vous rendre plus sensible aux coups de soleil. Si vous prévoyez vous exposer au soleil, appliquez un écran solaire ayant un FPS minimum de 15 et portez des vêtements susceptibles de vous protéger du soleil. Cela s'applique aussi à l'exposition aux lampes solaires. Si vous avez déjà un coup de soleil, attendez qu'il soit complètement guéri avant d'utiliser DUOBRII.
- DUOBRII peut rendre le vent et les températures très chaudes ou très froides encore plus irritants pour votre peau.
- DUOBRII peut fausser les résultats des analyses de sang et d'urine. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront ces analyses de sang et d'urine et en interprétera les résultats. Il surveillera peut-être le fonctionnement de votre foie et les taux de sucre

et d'hormones dans votre sang. Il contrôlera aussi le fonctionnement de vos glandes surrénales. La surveillance de la santé des glandes surrénales est particulièrement importante si vous utilisez DUOBRII pendant 8 semaines de suite ou plus.

- Si votre psoriasis ne guérit pas, dites-le à votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DUOBRII :

- Autres produits contenant des corticostéroïdes, appliqués sur la peau ou pris par la bouche.
- Médicaments qui augmentent la sensibilité de la peau au soleil, comme les diurétiques thiazidiques, les tétracyclines, les fluoroquinolones, les phénothiazines et les sulfamides.
- Immunosuppresseurs : ces médicaments réduisent la capacité de l'organisme à combattre les infections.

Comment utiliser DUOBRII?

- Appliquez DUOBRII UNIQUEMENT sur une peau sèche.
- Appliquez DUOBRII UNIQUEMENT sur les plaques de psoriasis.
- Si vous venez de prendre un bain ou une douche, veillez à bien sécher votre peau avant d'y appliquer DUOBRII.
- Vous pouvez appliquer une crème ou une lotion pour adoucir ou hydrater votre peau aussi souvent que vous le souhaitez après l'utilisation de DUOBRII.

Dose habituelle chez l'adulte

Appliquez une mince couche de DUOBRII sur les plaques de psoriasis une fois par jour. Massez doucement pour faire pénétrer la lotion dans la peau. Cessez d'utiliser DUOBRII une fois le psoriasis atténué. Le traitement pourra ensuite être repris de façon intermittente, au besoin.

Si votre peau rougit ou pèle, ou si vous ressentez un inconfort là où vous appliquez DUOBRII, vous pouvez réduire la fréquence d'application ou cesser d'utiliser ce médicament. Par exemple, vous pouvez essayer d'appliquer DUOBRII tous les deux ou trois jours sur la région concernée jusqu'à ce que ces effets s'atténuent, puis recommencer à utiliser DUOBRII à la fréquence prescrite par votre professionnel de la santé.

Prenez les précautions suivantes pour utiliser DUOBRII :

- N'appliquez PAS DUOBRII sur une peau saine (normale) ou sur une peau lésée (p. ex. ulcère, plaie ouverte ou autre blessure).
- N'appliquez PAS DUOBRII sur une peau eczémateuse, parce qu'il peut entraîner une irritation sévère.
- N'appliquez PAS DUOBRII là où les surfaces de peau se touchent ou se frottent les unes contre les autres (p. ex. aisselles, organes génitaux, aine, région anale, plis de peau sous les seins, espaces entre les doigts).
- N'appliquez PAS DUOBRII dans vos yeux, votre nez ou votre bouche ni sur d'autres

- muqueuses. Si DUOBRII entre en contact avec vos yeux, rincez-les à l'eau froide.
- Ne mettez PAS de pansement ou de bandage sur votre peau après l'application de DUOBRII.
 - NE partagez ce médicament avec PERSONNE.
 - N'utilisez PAS DUOBRII chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
 - N'utilisez DUOBRII QUE selon les directives fournies par votre professionnel de la santé.

N'utilisez PAS plus de 50 g de DUOBRII par semaine.

Surdose

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de DUOBRII, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Appliquez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque le moment d'appliquer la dose suivante, sautez la dose omise. 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 DUOBRII?

Lorsque vous utilisez DUOBRII, 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 :

- dermatite (éruption cutanée ou plaies);
- peau rouge, plaies, démangeaisons, ampoules ou lésions qui suintent;
- démangeaisons de la peau;
- rougeur, éruption cutanée, éraflures ou égratignures;
- douleur ou sensation de brûlure ou de picotements au point d'application;
- atrophie de la peau (amincissement ou fonte de la peau);
- folliculite (inflammation ou infection des follicules pileux). La folliculite ressemble à un petit bouton jaune ou blanc entouré d'un anneau rouge. Elle se manifeste habituellement sur le visage, les bras ou les jambes, ou sur les parties du corps qui ne sont généralement pas couvertes par des vêtements;
- vergetures (lignes, raies ou stries sur la peau, d'abord roses ou violettes, avant de devenir blanches; elles sont dues à une mauvaise élasticité des tissus cutanés. Elles peuvent apparaître sur les seins, les cuisses, l'abdomen et les fesses);
- télangiectasie (apparition de petites taches rouges provoquée par la dilatation des vaisseaux sanguins de la peau);
- aggravation du psoriasis;
- enflure;
- peau sèche et qui pèle;
- risque accru d'infections cutanées.

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|---|--------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé. | | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Irritation de la peau au point d'application : peau rouge ou qui pèle, lésion; sensation de brûlure ou de picotements; démangeaisons intenses ou sécheresse sévère de la peau | X | | |
| FRÉQUENT | | | |
| Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, enflure de la peau | | | 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 |
| Syndrome de Cushing (sécrétion excessive de cortisol) : 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 | | | X |
| TRÈS RARE | | | |
| Diverticules (petites cavités dans la paroi de l'intestin) : alternance de diarrhée et de constipation, crampes douloureuses ou sensibilité dans le bas de l'abdomen, frissons et fièvre | | | X |
| Hémorragie gastro-intestinale (saignement dans le tube | | | X |

| | | | |
|--|--|--|---|
| digestif, qui va de la bouche au rectum) : vomissement de sang, sang dans les selles ou selles noires | | | |
| Leucocytose (nombre élevé de globules blancs dans le sang) : fièvre; saignements ou ecchymoses; sensation de faiblesse ou de fatigue, ou sensation d'être malade; douleur ou picotements dans les bras, les jambes ou l'abdomen; difficulté à respirer, à penser ou à voir; perte de poids non intentionnelle ou manque d'appétit | | | 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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur DUOBRII :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), en communiquant avec le fabricant : Bausch Health, Canada Inc., 2150 boul. St-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, ou encore en composant le 1-800-361-4261.

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

Dernière révision : 8 juin 2020