

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LIDEX^{MD}**

(fluocinonide)

Crème et onguent

à 0,05 % (teneur courante)

Corticoïde topique

Valeant Canada S.E.C.
2150 boulevard St-Elzéar ouest,
Laval, Québec, H7L 4A8
Canada

Date de préparation :
14 octobre 2014

Numéro de présentation : 178718

^{MD} Marque déposée

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LIDEX^{MD}**

(fluocinonide)

Crème et onguent

teneur courante à 0,05 %

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Corticoïde topique

ACTION

Lidex (fluocinonide) sous forme de crème et d'onguent (teneur courante à 0,05 %) possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

INDICATIONS

Lidex (fluocinonide) sous forme de crème et d'onguent est indiqué dans le traitement topique des éruptions cutanées aiguës et chroniques corticosensibles, lorsqu'une activité anti-inflammatoire, anti-allergène et antiprurigineuse est nécessaire dans le cadre d'une prise en charge par voie topique.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration des corticoïdes topiques est contre-indiquée en présence de lésions cutanées non traitées d'origine bactérienne, tuberculeuse ou fongique ou de la plupart des lésions d'origine virale (incluant l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle). Leur utilisation est également contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux ingrédients du produit.

MISES EN GARDE

L'innocuité des corticoïdes topiques n'a été établie ni chez la femme enceinte ni chez la femme qui allaite. Par conséquent, ces médicaments ne doivent être utilisés pendant la grossesse ou l'allaitement que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou le nourrisson. Ces médicaments ne sont pas destinés à un usage ophtalmique.

PRÉCAUTIONS

L'utilisation de ces produits sous des pansements occlusifs est déconseillée.

Si les lésions se situent près des yeux, la prudence est de rigueur lors de l'application du produit. Il peut s'ensuivre une irritation grave si ces préparations entrent en contact avec les yeux. En cas d'irritation, il est recommandé de rincer immédiatement l'œil atteint avec une grande quantité d'eau.

Une utilisation prolongée des corticoïdes topiques peut entraîner une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés, particulièrement sur les surfaces des fléchisseurs et le visage. Si l'on observe cet effet, il faut cesser l'utilisation du produit.

Ces produits doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une dermatite de stase et d'autres maladies de la peau associées à des troubles de circulation.

Si l'on n'observe aucune atténuation des symptômes en l'espace de quelques jours à une semaine, on doit cesser l'application locale des corticoïdes et réévaluer l'état du patient.

Pendant une corticothérapie topique, des infections secondaires peuvent se manifester.

Bien que les réactions d'hypersensibilité aient été rares lors de l'utilisation des corticoïdes topiques, au moindre signe d'une telle réaction, on devrait cesser l'administration du médicament et amorcer immédiatement le traitement approprié.

En cas d'infections bactériennes de la peau, on doit administrer les agents antibactériens appropriés à titre d'intervention primaire. Si on le juge nécessaire, on peut utiliser le corticoïde topique comme traitement d'appoint pour maîtriser l'inflammation, l'érythème et les démangeaisons.

Il faudrait prévenir les patients qu'ils doivent informer tous les médecins qu'ils consulteront ultérieurement qu'ils ont suivi un traitement par des corticoïdes.

Une absorption générale importante peut survenir lorsque des corticoïdes sont appliqués sur de grandes surfaces corporelles. Afin de réduire au minimum cette possibilité, lorsqu'on prévoit une administration prolongée de corticoïdes, on devrait cesser le traitement par intervalles ou ne traiter qu'une partie du corps à la fois.

Épreuves de laboratoire

Le dosage du cortisol libre urinaire et l'épreuve de stimulation par l'ACTH peuvent se révéler utiles pour évaluer l'inhibition de l'axe HHS (hypothalamo-hypophysio-surrénalien).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables cutanés suivants ont été signalés lors de l'utilisation de corticoïdes topiques : sécheresse de la peau, sensation de brûlure, démangeaisons, irritation locale, stries, atrophie cutanée, atrophie des tissus sous-cutanés, télangiectasies, hypertrichose, modification de la pigmentation et infection secondaire. On a également fait état d'une inhibition de la fonction surrénalienne à la suite d'une corticothérapie topique ainsi que de la formation de cataractes sous-capsulaires postérieures à la suite d'une administration de corticoïdes par voie générale.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce médicament, mais dans les cas de surdose, un lavage gastrique devrait être effectué.

En présence d'un hypercorticisme et (ou) d'une suppression de la fonction surrénalienne, il faut arrêter le traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La crème Lidex est recommandée dans le traitement des lésions humides, suintantes. L'onguent Lidex est approprié lorsqu'on désire obtenir un effet émollient.

Une petite quantité de crème ou d'onguent Lidex (teneur courante à 0,05 %) doit être appliquée délicatement sur la surface de peau atteinte, de deux à quatre fois par jour, selon la gravité de l'affection.

Il est recommandé de ne pas utiliser la crème ou l'onguent Lidex sous un pansement occlusif.

PRÉSENTATION

La crème et l'onguent Lidex (teneur courante à 0,05 %) sont présentés en tubes pliables de 60 g.

La crème Lidex (teneur courante à 0,05 %) est aussi présentée en pots de plastique de 400 g.

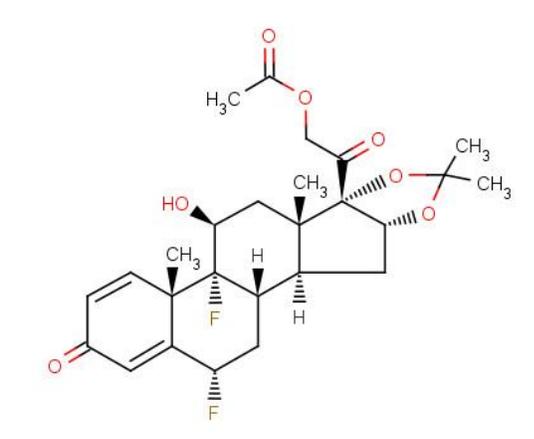
Conserver à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C. Éviter une chaleur excessive, supérieure à 40 °C (104 °F).

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Nom chimique

Acétate de 6 α , 9-difluoro-11 β , 16 α , 17, 21-tétrahydroxyprégna-1, 4-diène-3, 20-dione, cyclique 16, 17-acétonide-21.

Formule développée



Formule moléculaire

$C_{26}H_{32}O_7F_2$

Poids moléculaire

494,52

Description

Le fluocinonide est une poudre cristalline inodore, de blanc à blanc crème, qui fond à environ 300 °C et se décompose. Il est moyennement soluble dans l'acétone et le chloroforme, légèrement soluble dans l'éthanol et le méthanol, très légèrement soluble dans l'éther et presque insoluble dans l'eau.

Composition

La crème Lidex (teneur courante à 0,05 %) contient du fluocinonide dans une base crémeuse spécialement formulée, renfermant les ingrédients suivants : 1, 2, 6-hexanetriol, acide citrique, polyéthylène glycol 8000, propylène glycol et alcool stéarylique. Cette base crémeuse blanche est non grasse, anhydre, entièrement hydromiscible et ne tache pas. Bien qu'elle possède d'excellentes propriétés émoullientes et hydrophiles, elle a été élaborée en vue de libérer l'ingrédient actif de façon optimale.

L'onguent Lidex (teneur courante à 0,05 %) contient du fluocinonide dans une base d'onguent spécialement formulée, renfermant les ingrédients suivants : monostéarate de glycéryle, pétrolatum blanc, carbonate de propylène, propylène glycol et cire blanche. La base d'onguent assure une libération optimale du fluocinonide tout en gardant les propriétés occlusives et émoullientes, souhaitables lorsqu'on opte pour un onguent.

Les ingrédients de la crème et de l'onguent n'hydrolysent pas ni ne se détériorent, rancissent ou favorisent la croissance de moisissures. L'ingrédient actif est complètement dissous en solution ; aucune particule

de corticoïde solide non dissous n'est présente. Ces préparations ne contiennent ni lanoline ni parabens ni composé phénolique.

PHARMACOLOGIE

Le fluocinonide a une activité thymolytique 310 et 160 fois supérieure à celle du cortisol administré par voie sous-cutanée et orale, respectivement. Son activité anti-granulome par rapport à celle du cortisol était tout aussi importante que son activité thymolytique. Les résultats combinés de sept dosages ont montré que le fluocinonide présente une activité anti-inflammatoire topique 350 fois supérieure à celle du cortisol lors de l'essai par badigeonnage d'huile de croton d'une oreille enflammée. L'activité glucocorticoïde du fluocinonide par rapport à celle du cortisol a été déterminée chez des rats mâles surrénalectomisés. Les résultats ont montré que le fluocinonide a une activité glucocorticoïde équivalente à environ 50 fois celle du cortisol.

Administré par voie sous-cutanée à des rates, le fluocinonide exerce une activité de suppression surrénalienne qui équivaut à 400 fois environ celle du cortisol. Chez des souris surrénalectomisées, son activité est 100 fois supérieure à celle du cortisol pour ce qui est de l'effet sur la numération leucocytaire et la déplétion des éosinophiles.

On a déterminé l'effet de rétention sodique et potassique du fluocinonide par des injections sous-cutanées à des rats mâles surrénalectomisés, à des doses allant de 1 à 16 µg/rat, en utilisant la désoxycorticostérone en tant que témoin positif. Lorsqu'aucune charge sodique n'était administrée, on observait une augmentation significative ($p < 0,01$) de l'excrétion de potassium avec la dose de 16 µg seulement. Une augmentation significative ($p < 0,05$) de l'excrétion de potassium a été observée à toutes les doses étudiées. Lorsque le fluocinonide est administré en concomitance avec une charge sodique, il entraîne seulement une légère élévation du sodium urinaire, tandis qu'une dose faible, de l'ordre de 1 µg/kg, augmente significativement ($p < 0,01$) l'excrétion de potassium.

Tests de vasoconstriction cutanée

Le test de vasoconstriction cutanée s'est révélé un test biologique fiable chez l'humain pour le dépistage des composés dotés d'une activité corticoïde topique et l'évaluation comparative des effets biologiques par rapport aux normes existantes.

Bien que les résultats de cette méthode d'analyse normalisée ne traduisent pas directement l'efficacité topique d'un traitement dermatologique, ils semblent avoir une valeur prédictive précise et se trouver en corrélation avec l'activité clinique et la puissance. Selon McKenzie, « les vasoconstricteurs les plus puissants correspondent aux substances qui se sont révélées, dans le cadre des études cliniques, les agents anti-inflammatoires topiques les plus efficaces ». On a effectué des tests de vasoconstriction cutanée pour comparer les crèmes et les onguents de fluocinonide au 17-valérate de bétaméthasone et à l'hydrocortisone. Les résultats du test de vasoconstriction cutanée à base d'alcool montrent une activité relative du fluocinonide de l'ordre de 400 fois l'activité de l'hydrocortisone et de 4 fois l'activité du 17-valérate de bétaméthasone.

Stoughton signale que le fluocinonide est cinq fois plus puissant que le 17-valérate de bétaméthasone sur le plan de l'induction de la vasoconstriction. La pénétration* *in vitro* du fluocinonide et de la bétaméthasone est illustrée dans le tableau suivant :

	Peau humaine*	Peau de souris glabres*
17-valérate de bétaméthasone	1,7	2,1
Fluocinonide	9,1	13,0

* On a attribué une valeur de un (1,0) à l'agent présentant la plus faible pénétration *in vitro* (alcool de fluocinolone) et la plus faible activité dans les tests biologiques de vasoconstriction (alcool de bétaméthasone et alcool de fluocinolone). Tous les autres agents suivent selon la proportion numérique de leur capacité à pénétrer dans la peau *in vitro* ou à induire la vasoconstriction, respectivement.

D'après ces données, dans ce type de test, le fluocinonide pénètre mieux dans la peau humaine et dans la peau de souris glabres que le 17-valérate de bétaméthasone.

Place, V. A. et ses collaborateurs, après une modification récente de l'essai Stoughton-McKenzie, ont montré que la puissance du fluocinonide équivalait approximativement à cinq fois la puissance du 17-valérate de bétaméthasone, comme le détermine la vasoconstriction d'une peau normale.

Pharmacocinétique

Le degré de l'absorption percutanée des corticoïdes topiques dépend de nombreux facteurs, notamment l'excipient et l'intégrité de la barrière épidermique.

Les corticoïdes topiques peuvent être absorbés par une peau normale intacte. L'inflammation ou les autres atteintes de la peau augmentent l'absorption percutanée.

Une fois absorbés par la peau, les corticoïdes topiques sont acheminés par des voies pharmacocinétiques semblables à celles des corticoïdes administrés par voie générale. Les corticoïdes se lient aux protéines plasmatiques à divers degrés. Ils sont principalement métabolisés dans le foie et excrétés ensuite par les reins. Certains corticoïdes topiques et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

Des études sur l'absorption portant sur la crème et l'onguent de fluocinonide à 0,05 %, à des doses de 30 à 60 g/jour (de 15 à 30 mg/jour de l'ingrédient actif), ont été menées chez 13 patients, pendant 10 jours. On a observé une suppression surrénalienne passagère chez 3 patients sur 4 qui avaient reçu 30 g de crème par jour sous pansement occlusif et chez 2 patients sur 6, chez lesquels on n'a pas utilisé de pansement occlusif. De plus, une suppression surrénalienne passagère a été notée lors de l'application de 60 g de crème par jour sans pansement occlusif, chez 2 patients sur 3. On peut prévoir une suppression surrénalienne chez un certain nombre de patients recevant des doses tellement importantes, car on sait qu'elle dépend de plusieurs facteurs comme le pourcentage de surface corporelle traitée, la concentration de corticoïdes de la préparation topique et, surtout, l'intégrité de la barrière cutanée. La fonction surrénalienne semble se normaliser dans les 48 heures qui suivent l'arrêt du traitement.

Une étude semblable a été menée chez 3 patients recevant 15 mL par jour d'une solution de fluocinonide à 0,01 % dans du propylène glycol. Aucune suppression surrénalienne n'a été observée.

On a déterminé par des épreuves de laboratoire, la glycémie à jeun, les taux de SGPT (ALAT) ou de SGOT (ASAT), d'azote uréique sanguin, de potassium sérique et de sodium sérique chez les patients ayant participé aux études sur l'absorption dont il est question ci-dessus. L'examen des données obtenues montre des valeurs se situant dans les limites normales.

On a effectué un test de Draize chez 213 volontaires adultes en bonne santé dont aucun n'avait été exposé auparavant au fluocinonide, à la base de crème ou à l'onguent. On n'a pas relevé de preuve d'hypersensibilité par contact avec la préparation sous forme de crème ou d'onguent. Toutefois, chez un petit nombre de volontaires, on a noté la présence d'un léger érythème, qui s'est résorbé rapidement après retrait du timbre et qui ne s'accompagnait que d'une très faible irritation.

TOXICOLOGIE

Le fluocinonide est un corticoïde synthétique actif. Comme l'ont démontré les épreuves sur les animaux, le composé peut être absorbé par la peau et entraîner des effets généraux semblables à ceux observés à la suite d'une administration par voie orale ou parentérale, ou en aérosol.

Dans certains cas, la DL₅₀ du fluocinonide, lorsque l'agent a été administré en une seule dose par voie intrapéritonéale à des rats, est du même ordre que la DL₅₀ d'autres corticoïdes synthétiques. Dans d'autres cas, la DL₅₀ de ce composé est plus faible. Comme dans le cas des autres corticoïdes étudiés antérieurement, les effets toxiques sont notamment la réduction du poids des surrénales, des modifications hépatiques, une hépatisation pulmonaire, une septicémie et des effets gastro-intestinaux.

Lorsque la mort est survenue, on a noté que le temps écoulé après l'administration de la dose de fluocinonide était presque équivalent à celui noté pour les autres corticoïdes.

L'administration subaiguë (à court terme) et prolongée de fluocinonide chez diverses espèces d'animaux de laboratoire a entraîné les effets typiques des corticoïdes, notamment l'hyperglycémie, la lymphopénie et des modifications de la structure hépatique. Ces effets ont généralement été sans gravité et ont disparu après l'arrêt du traitement.

On n'a observé aucun cas de fente palatine ni d'autres anomalies squelettiques chez les rejetons de lapines qui avaient été traitées par le composé au cours de l'organogénèse.

ÉTUDES CLINIQUES

Quarante-sept chercheurs ont mené une vaste étude clinique de comparaison par paires, à double insu, en utilisant un protocole courant. Ils ont évalué 717 patients qui recevaient la préparation sous forme de crème et 731 patients, qui la recevaient sous forme d'onguent.

Les résultats de ces études ont été analysés sur le plan statistique à l'aide d'une méthode séquentielle tronquée et du test de Student. La préparation de fluocinonide sous forme de crème et d'onguent, testée sur des dermatoses corticosensibles, a donné des résultats thérapeutiques significatifs. La faible incidence

et le peu de gravité des réactions indésirables notées par les patients et les chercheurs indiquent que le médicament est sûr et efficace lorsqu'il est utilisé selon le mode d'emploi.

On a signalé des résultats similaires avec la solution de fluocinonide à 0,05 %. Dans le cadre de quatre études comparatives à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo, menées chez 444 patients, plus de 200 ont reçu la solution de fluocinonide ; le fluocinonide s'est révélé sûr et efficace. Les effets secondaires signalés lors de ces études ont été similaires à ceux signalés par les patients utilisant les préparations sous forme de crème et d'onguent. On n'a pas noté de réactions indésirables inhabituelles ou graves.

BIBLIOGRAPHIE

1. March C, et al. (1965) Adrenal function after topical steroid therapy. Clin Pharmacol Therap 6:43-9.
2. McKenzie AW. (1962) Percutaneous absorption of steroids. Arch Derm 86:611-14.
3. McKenzie AW, Stoughton RB. (1962) Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch Derm 86: 608-10.
4. Place VA, et al. (1970) Precise evaluation of topically applied corticosteroid potency. Arch Derm 101:531-37.
5. Scholtz J R, Nelson DH.(1965) Some quantitative factors in topical corticosteroid therapy. Clin Pharmacol Therap 6:498-509.
6. Scoggins RB and Kliman B. (1965) Percutaneous absorption of corticosteroids. New Eng J Med 273:831-40.
7. Stoughton R (1969) Vasoconstrictor activity and percutaneous absorption of glucocorticoids. Arch Derm 99:753-56.