

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSilkis®

(calcitriol)

Onguent
3 µg/g

Antipsoriasique
topique non stéroïdien

GALDERMA CANADA INC.
Galderma Canada Inc.,
55 Commerce Valley Drive West,
Suite 400, Thornhill (Ontario)
L3T 7V9

Date de préparation :
30 novembre 2009

Date de révision :
16 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 206311

Table des matières

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES.....	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	12
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	18

PrSILKIS®

(calcitriol)

Onguent
3 µg/g

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Topique	Onguent 3 µg/g	Aucun Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'onguent Silkis (calcitriol) 3 µg/g est indiqué pour :

- le traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) léger à modéré siégeant sur 35 % ou moins de la surface corporelle chez les adultes.

Limites d'utilisation :

- Il n'y a aucune expérience relative à l'utilisation concomitante de l'onguent Silkis (calcitriol) et d'autres médicaments contre le psoriasis.
- L'onguent Silkis ne doit pas être appliqué sur les yeux, les lèvres ni sur la peau du visage.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur l'onguent Silkis n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Voir Mises en garde et précautions.

Pédiatrie (< 18 ans)

Silkis n'est pas recommandé en pédiatrie. L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout composant de la préparation ou du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- NON DESTINÉ À L'USAGE OPHTALMIQUE NI À L'USAGE INTERNE.
- Hypercalcémie ou anomalie connue du métabolisme calcique.
- Traitement systémique d'un trouble de l'homéostasie du calcium.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale terminale.
- Trouble hépatique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il convient de surveiller à intervalles réguliers le taux sérique de calcium en présence de facteurs de risque d'hypercalcémie. Si la calcémie s'élève, on doit arrêter le traitement par le calcitriol et surveiller la calcémie jusqu'à son retour à la normale.

En raison de l'effet potentiel de la vitamine D et de ses métabolites sur le métabolisme du calcium, il ne faut pas ajouter à l'onguent de substances qui pourraient augmenter l'absorption du calcitriol ni les utiliser en concomitance avec l'onguent.

L'onguent Silkis ne doit pas être recouvert d'un pansement occlusif.

Silkis n'est pas recommandé pour le psoriasis sévère étendu (c.-à-d. siégeant sur plus de 35 % de la surface corporelle).

Silkis n'est pas approuvé pour l'utilisation dans d'autres formes cliniques de psoriasis.

Il ne faut pas utiliser plus de 30 g d'onguent Silkis par jour.

Cancérogenèse et mutagenèse

D'après des données chez l'animal, l'excipient de l'onguent Silkis pourrait accroître la capacité des rayons ultraviolets (UV) à induire des tumeurs de la peau (voir Toxicologie – Cancérogénicité). Les patients qui appliquent l'onguent Silkis sur une peau découverte doivent éviter l'exposition excessive des zones traitées à la lumière naturelle ou artificielle, y compris les cabines de bronzage et les lampes solaires. Les médecins voudront peut-être limiter ou éviter le recours à la photothérapie chez les patients qui utilisent l'onguent Silkis.

Système endocrinien et métabolisme

En cas de taux anormaux de calcium sérique, le traitement par le calcitriol doit être abandonné.

Fonction rénale

Silkis n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Peau

Silkis ne doit pas être appliqué sur les lèvres ni sur la peau du visage. Il faut se laver les mains après l'application de Silkis afin d'éviter l'application non intentionnelle à d'autres zones. En cas d'irritation sévère ou de réaction allergique de contact, il faut recommander aux patients d'arrêter le traitement par Silkis et de consulter un médecin. (Voir la section Contre-indications – Hypersensibilité) .

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes, bien que des études sur des animaux de laboratoire n'aient pas montré d'effets tératogènes. Silkis ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits attendus l'emportent nettement sur le risque potentiel (voir Toxicologie – Reproduction).

Femmes qui allaitent : On ignore si le calcitriol passe dans le lait maternel. On a retrouvé Silkis dans le lait de rates allaitant. Le calcitriol ne doit être utilisé par les femmes qui allaitent que si les bienfaits escomptés l'emportent nettement sur le risque potentiel (voir Toxicologie – Reproduction).

Gériatrie (> 65 ans) : Sur le nombre total de sujets participant à des études cliniques de Silkis, 14 % avaient 65 ans et plus. L'incidence d'effets indésirables liés au médicament, d'effets indésirables graves et d'effets secondaires menant à l'arrêt du traitement était plus élevée chez ces sujets que chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans. En général, la prudence est de mise chez les patients âgés, compte tenu de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de traitement concomitant.

Pédiatrie (< 18 ans) : Les données sont insuffisantes chez les patients de moins de 18 ans pour déterminer l'innocuité et l'efficacité chez cette population. Il n'est pas recommandé d'utiliser Silkis chez les enfants.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le taux sérique de calcium doit être surveillé à intervalles réguliers en présence de facteurs de risque d'hypercalcémie. Si la calcémie s'élève, le traitement par le calcitriol doit être arrêté.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données sur les effets indésirables de Silkis observés au cours des études cliniques s'appuient largement sur deux essais de huit semaines randomisés et contrôlés par excipient ainsi que sur une étude d'innocuité au long cours (un an). Ces données fournissent des informations sur l'exposition deux fois par jour chez 743 patients, y compris 239 qui ont été exposés pendant six mois et 116 qui ont été exposés pendant au moins un an. Les effets indésirables les plus couramment observés étaient une altération des paramètres de laboratoire, une sensation d'inconfort cutané,

le prurit et le psoriasis.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et les taux approximatifs.

Silkis a fait l'objet de deux études de huit semaines contrôlées par excipient, incluant 419 patients traités par Silkis deux fois par jour. Les effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients du groupe Silkis figurent au tableau 1.

Tableau 1 : Sommaire des effets indésirables liés au médicament (au moins 1 %) observés lors des deux études combinées contrôlées par excipient

	Onguent de calcitriol 3 µg/g (n = 419)	Onguent excipient du calcitriol
Nombre total d'effets indésirables	58	71
Nombre total de sujets avec effets indésirables	36 (8,6 %)	45 (10,7 %)
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES		
Inconfort cutané	11 (2,6 %)	9 (2,1 %)
Prurit	6 (1,4 %)	4 (1 %)
RÉSULTATS ANORMAUX DES ÉPREUVES		
Paramètres anormaux	14 (3,3 %)	15 (3,6 %)

Dans ces deux études, parmi les sujets bénéficiant d'une surveillance par des épreuves de laboratoire, on a observé une hypercalcémie (calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie au-dessus de la limite supérieure de la normale) à n'importe quelle évaluation postérieure au point de départ durant les essais de huit semaines chez 24 % (18/74) des sujets exposés au calcitriol par rapport à 16 % (13/79) des sujets exposés à l'excipient. Aucun sujet n'a affiché une calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie supérieure au niveau d'alerte (10 % au-dessus de la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque de l'étude.

L'hypercalcémie n'a pas été signalée comme effet indésirable pendant les deux études.

Une étude multicentrique ouverte non comparative, d'une durée d'un an, a inclus 324 patients atteints de psoriasis. Silkis a été appliqué deux fois par jour pendant 52 semaines maximum. Les réactions indésirables les plus courantes étaient les suivantes : résultats anormaux des épreuves de laboratoire (8 %), résultats anormaux des analyses d'urine (4 %), psoriasis (4 %), syndrome grippal (4 %), hypercalciurie (3 %), prurit (3 %) et infection cutanée (3 %). On a relevé 10 cas (3 %) d'hypercalcémie (définie comme un taux de calcium sérique total corrigé en fonction de l'albuminémie dépassant la limite supérieure de la gamme de référence [2,15 à 2,55 mmol/L]). À une exception près (2,72 mmol/l), toutes les autres valeurs de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie se situaient à moins de 5 % au-dessus de la limite supérieure de la normale. Trois sujets ont signalé des calculs rénaux.

Effets indésirables moins courants observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Peau et annexes cutanées : psoriasis (0,2 %)

Effets indésirables déterminés au cours des études de pharmacovigilance

Étant donné que les effets indésirables d'un médicament après sa commercialisation sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées en lien avec l'onguent Silkis depuis sa commercialisation : dermatose bulleuse aiguë, érythème, prurit, sensation de brûlure de la peau, œdème de la peau, dermatite de contact et inconfort cutané. On a rapporté deux cas graves et inattendus, caractérisés par une atrophie de la peau¹ et des cloques sur le corps, une sensation de brûlure et une poussée d'eczéma suintant étendu².

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'onguent Silkis (calcitriol) doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des médicaments connus pour augmenter la calcémie, comme les diurétiques thiazidiques ou les médicaments ayant des effets pharmacologiques influencés par un changement du taux de calcium, comme la digoxine. La prudence s'impose également chez les patients traités par des suppléments de calcium ou par de fortes doses de vitamine D. Il n'y a aucune expérience relative à l'utilisation concomitante de l'onguent Silkis (calcitriol) et d'autres médicaments contre le psoriasis.

Les renseignements sur l'interaction de médicaments systémiques après l'utilisation de l'onguent Silkis (calcitriol) sont limités.

Silkis a un léger effet irritant et il est donc possible que l'utilisation concomitante d'exfoliants, d'astringents ou de produits irritants amplifie cet effet.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats de laboratoire

Les interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Silkis est destiné à un USAGE TOPIQUE SEULEMENT, non à un usage oral, ophtalmique ou intravaginal.
- Aucun essai clinique sur l'utilisation de Silkis chez les enfants n'a été effectué et

l'expérience clinique relative à son usage chez les personnes âgées est limitée (voir Mises en garde et Précautions).

- Silkis ne doit être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitant que si les bienfaits l'emportent sur le risque (voir Mises en garde et Précautions).
- Silkis est contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale sévère ou terminale.
- Silkis est contre-indiqué en présence d'un trouble hépatique.
- Silkis n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir Mises en garde et Précautions).

Posologie recommandée et modification posologique

L'onguent Silkis (calcitriol) doit être appliqué deux fois par jour, matin et soir, sur les zones psoriasiques propres et sèches. Il ne faut pas utiliser plus de 30 g d'onguent Silkis par jour ni traiter plus de 35 % de la surface corporelle.

Aucun bienfait thérapeutique supplémentaire n'a été démontré avec des doses plus élevées ou une application plus fréquente.

Dose oubliée

Si une dose de Silkis a été oubliée, le patient doit faire une application dès qu'il s'en rend compte puis reprendre l'horaire habituel.

Administration

Laver et essuyer doucement la surface atteinte. Étaler l'onguent en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit complètement absorbé par la peau. Ne pas recouvrir la zone traitée d'un bandage ou d'un pansement occlusif.

Les mains doivent être soigneusement lavées à l'eau et au savon après chaque application.

Après une amélioration satisfaisante, le médicament doit être arrêté. En cas de récurrence, le traitement peut être réinstauré.

SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle de l'onguent Silkis (calcitriol) peut produire des symptômes correspondant à une toxicité par la vitamine D et à une hypercalcémie. Les signes cliniques initiaux (polyurie, polydipsie, dyspepsie) doivent être confirmés par un dosage du calcium sérique avant l'instauration du traitement pour l'hypercalcémie. Les symptômes les plus courants pouvant survenir après une administration accidentelle sont l'anorexie, les nausées, les vomissements, la constipation, l'hypotonie et la dépression. La léthargie et le coma sont parfois observés.

Le calcitriol appliqué localement peut être absorbé en quantités suffisantes pour produire des effets sur l'organisme entier. Si des signes d'hypercalcémie surviennent avec l'utilisation prescrite de Silkis, le traitement doit être interrompu.

Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni

meilleurs, et il peut en résulter une rougeur, une desquamation ou un inconfort marqués.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le calcitriol (1 α -25-dihydroxyvitamine D₃) est le métabolite naturel biologiquement actif de la vitamine D₃, essentiellement synthétisé dans la peau sous l'action des rayons ultraviolets du soleil. La vitamine D₃ doit être métaboliquement activée dans le foie et les reins avant de pouvoir exercer pleinement son action sur les tissus cibles sous forme de calcitriol.

Le calcitriol assure principalement l'équilibre phosphocalcique par ses effets sur le tractus gastro-intestinal, les os et les reins. Le mécanisme d'action du calcitriol dans le traitement du psoriasis n'a pas été établi.

Pharmacocinétique

L'exposition systémique de l'onguent de calcitriol a été évaluée chez 23 patients atteints de psoriasis chronique en plaques pendant 21 jours avec une application totale de 30 g/jour sur 35 % de la surface corporelle. Au jour 21, la moyenne géométrique de la concentration plasmatique (C_{max}) et la moyenne géométrique de l'ASC_(0-12 h) avaient augmenté respectivement de 36 et de 44 % par rapport au point de départ. Il n'y avait pas de corrélation entre la hausse des taux de calcitriol observée et les paramètres pharmacodynamiques suivants : calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie, phosphorémie, calciurie et phosphorurie.

Absorption : On observe une variabilité considérable de la pénétration percutanée du calcitriol d'un sujet à l'autre.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'onguent Silkis (calcitriol) 3 μ g/g est conditionné dans un tube en aluminium souple avec revêtement interne en résine époxy-phénolique et bouchon à vis blanc en polypropylène ou polyéthylène haute densité. Les tubes contiennent 5 ou 60 g d'onguent.

Silkis est un onguent blanc, translucide, contenant 3 μ g/g (0,0003 % p/p) de calcitriol. Les autres composants de l'onguent sont la vitamine E (dl- α tocophérol) ajoutée comme antioxydant, l'huile minérale et la gelée de pétrole blanche.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

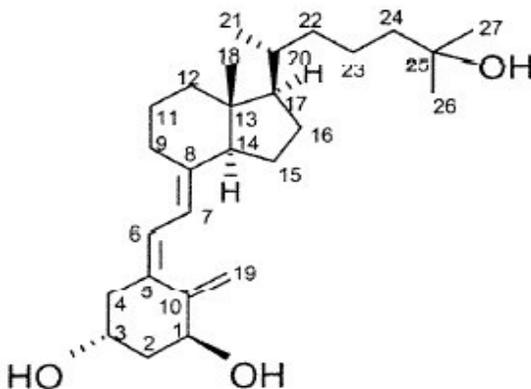
Dénomination commune : Calcitriol

Nom chimique: (5Z,7E)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1 α , 3 β , 25-triol
(1 α , 3 β , 5Z, 7E)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1,3,25-triol

Formule moléculaire : C₂₇H₄₄O₃

Masse moléculaire : 416,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière. Le calcitriol est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et soluble dans les huiles grasses.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de l'onguent Silkis (calcitriol) dans le traitement du psoriasis a été démontrée dans deux études randomisées à double insu contrôlées par placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis léger à modéré. Les patients ont été traités deux fois par jour pendant huit semaines avec Silkis ou un onguent excipient. Le principal paramètre d'efficacité dans les deux études était le taux de succès au point d'aboutissement pour les sujets retenus au départ, défini par la proportion de sujets ayant un score global de gravité de 0 (disparition) ou 1 (minime) sur l'échelle globale statique à variable dichotomique de 6 points.

Données démographiques des études et modèles des essais

Tableau 2 - Récapitulatif des données démographiques des patients pour les essais cliniques pivots dans l'indication du psoriasis

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette), en années	Sexe H/F
RD.06.SRE.18053			418 209 Silkis 209 excipient	47,1 (12-81)	278/140
RD.06.SRE.18054			421 210 Silkis 211 excipient	48,6 (13-87)	254/167

Résultats des études

Tableau 3 – Résultats des études pivots dans le psoriasis – Taux de succès du traitement, d'après l'évaluation de la gravité globale du psoriasis¹

N° de l'étude	Nombre (%) de patients traités par Silkis qui ont obtenu un « succès » au point	Nombre (%) de patients traités par l'excipient qui ont obtenu un « succès » au point	Valeur de p ³
RD.06.SRE.18053	72 (34,4 %)	47 (22,5 %)	p = 0,005
RD.06.SRE.18054	70 (33,3 %)	26 (12,3 %)	p < 0,001

¹ Le « succès » était défini par l'absence ou la quasi-absence de lésions (coloration rouge pâle ou rose; sécheresse de la surface; légère élévation au-dessus de la peau normale difficile à déterminer) mesurés sur l'échelle globale de gravité du psoriasis (score de 0 ou 1).

² Le point d'aboutissement a été défini comme la dernière observation pour un sujet pendant la période de traitement, y compris la valeur initiale si aucune donnée postérieure à celle-ci n'était disponible.

³ Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel, qui permet un ajustement pour tenir compte de l'effet-centre.

Une efficacité (taux de succès) a été observée dès la semaine 2 avec une différence statistiquement significative de 7 % par rapport à l'excipient. À la fin du traitement (semaine 8), les taux de succès étaient de 37,3 et 36,9 % dans le groupe Silkis et de 25,3 et 13,3 % dans le groupe excipient (étude 18053 et étude 18054 [p = 0,009 et p < 0,001] respectivement).

Dans une étude ouverte à long terme (52 semaines), non contrôlée, portant sur 324 sujets, l'efficacité n'a pas semblé changer avec le temps.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Toxicopharmacologie

Des ECG ont été enregistrés dans le cadre d'une étude de 13 semaines chez le chien et d'une étude de 9 mois chez le porc miniature. Des onguents contenant 3 µg/g de calcitriol ont été appliqués dans l'étude sur les chiens et jusqu'à 15 µg/g ont été appliqués sur 10 % de la surface corporelle dans l'étude sur les porcs miniatures. On n'a observé aucun effet lié au calcitriol sur le tracé ECG, la fréquence cardiaque ou la conduction.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Vingt-trois sujets adultes, de sexe masculin et féminin, atteints de psoriasis ont appliqué 15 g d'onguent de calcitriol deux fois par jour sur 35 % de la surface corporelle pendant trois semaines. Afin d'assurer un apport quotidien de calcium homogène, ils ont pris un comprimé de 500 mg de calcium tous les jours pendant la durée de l'étude. Des échantillons sanguins pour déterminer le taux plasmatique de calcitriol et les taux sériques de calcium, de phosphore, d'albumine et de créatinine ont été prélevés aux jours -8, 1, 0 et 21 (à 0, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16 et 24 heures) et au jour 14 (à 0, 1, 2, 3, 4, 6, 9 et 12 heures).

Les paramètres pharmacodynamiques (calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie, phosphorémie, calciurie et phosphorurie) ont été utilisés pour l'évaluation de tout effet de l'application topique de l'onguent de calcitriol sur l'homéostasie calcique.

Les tracés du profil plasmatique du calcitriol chez tous les sujets étaient relativement plats, et aucun segment log-linéaire terminal correspondant à une diminution notable de la concentration n'est apparu sur les courbes concentration-temps. Par conséquent, la demi-vie terminale n'a pas été déterminée.

Les taux plasmatiques de calcitriol endogène intra-individuels (déterminés aux jours -1 et -8) ont été stables au cours de la journée, sans pic de concentration notable. Le taux plasmatique de calcitriol n'a pas non plus beaucoup varié. Par contre, la variabilité entre les sujets était élevée, comme en font foi les coefficients de variation d'environ 50 % tant pour la C_{max} que pour l' $ASC_{(0-12\ h)}$. Les taux plasmatiques maximaux de calcitriol endogène (C_{max}) ont varié de 20 à 121 pg/mL. La moyenne arithmétique ($C_{max} \pm \text{ÉT}$) était de $56,1 \pm 26,3$ pg/mL au jour -8 et de $58,2 \pm 28,6$ pg/mL au jour -1.

L'état d'équilibre a été atteint dès le jour 14 sans différence significative des paramètres pharmacocinétiques entre le jour 14 et le jour 21. Les valeurs moyennes de la $C_{12\ h}$, de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-12\ h)}$ au jour 21 étaient 27, 32 et 37 % plus élevées que les valeurs initiales moyennes correspondantes (valeurs moyennes pour les jours -1 et -8). Aucun pic de concentration notable n'était apparent au jour 21; la valeur moyenne de la C_{max} était environ 40 % plus élevée que la valeur moyenne de la $C_{12\ h}$.

On n'a relevé aucune modification cliniquement importante de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie, bien que certaines valeurs moyennes aient changé de façon statistiquement significative. Les valeurs moyennes de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie ont diminué (2,37 mmol/L au départ, 2,32 mmol/L au jour 14 [$p = 0,0162$]), et les taux sériques

moyens de phosphore ont baissé, passant de 1,2 mmol/L au départ à 1,13 mmol/L au jour 14 ($p = 0,0372$). Les valeurs moyennes n'étaient pas revenues à la valeur initiale au jour 21 (calcium 2,33 mmol/L; phosphore 1,17 mmol/L), mais les écarts n'étaient pas statistiquement significatifs à ce stade ($p = 0,0618$ et $p = 0,2713$, respectivement).

On n'a relevé aucun changement statistiquement significatif ou cliniquement important de la calciurie moyenne sur 24 heures au cours de cette étude. Le taux moyen de phosphore urinaire sur 24 heures est passé de 25,53 mmol/dL au départ à 28,77 mmol/dL au jour 21 ($p = 0,0064$). Les valeurs individuelles se situaient dans la fourchette normale, sauf pour deux sujets qui ont affiché une hausse de la phosphorurie aux jours -1 et 21.

Tolérance locale

La tolérance locale, en tant que critère d'évaluation principal, a été évaluée chez des sujets en bonne santé au cours de cinq études de tolérance locale de phase 1 sur l'onguent de calcitriol. On a appliqué 50 µL d'onguent de calcitriol sous un pansement occlusif, en vue de produire des taux d'exposition plus élevés que prévu cliniquement en l'absence d'occlusion. Ces études sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous. Selon ces études, rien n'indique que l'onguent de calcitriol est irritant, sensibilisant, phototoxique ou photosensibilisant.

Tableau 4 – Évaluations de la tolérance tirées des études de phase 1 où la tolérance locale était le critère d'évaluation principal : onguent de calcitriol 3 µg/g

Étude	Objectif de l'étude	Sujets (N)	Durée du traitement	Contrôles	Échelle de tolérance
1	Potentiel d'irritation cumulative	25	21 jours	Tacalcitol 4 µg/g Calcipotriol 50 µg/g Gelée de	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction érythémateuse sur une échelle de 5 points - Indice d'irritation cumulative calculé pour chaque zone et chaque sujet - Réactions locales consignées - Données concernant l'application d'un patch recueillies
2	Potentiel de sensibilisation par contact cutané et d'irritation cumulative	225	21 jours (induction) 2 semaines (période de repos) 48 h (provocation) application unique ^a	Onguent de l'excipient Gelée de pétrole blanche ^b	
3	Potentiel de sensibilisation par contact photoallergique	25	21 jours (induction) 24 jours (provocation) ^{a,b}	Onguent de l'excipient Gelée de pétrole blanche	
4	Potentiel de phototoxicité	28	24 heures	Onguent de l'excipient Gelée de pétrole blanche Aucun traitement	

Étude	Objectif de l'étude	Sujets (N)	Durée du traitement	Contrôles	Échelle de tolérance
5	Potentiel d'irritation cumulative	25	21 jours	Onguent de calcipotriol 50 µg/g Crème de calcipotriol 50 µg/g	

a Évaluations de la réaction de sensibilisation : 0 = négative, 1 = équivoque, 2 = positive

b Opinion de l'investigateur quant à la sensibilisation par contact photoallergique faite à la fin de la phase de provocation

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez le rat et le porc miniature, une application unique de 15 µg/g d'onguent sur 20 % de la surface corporelle, apportant une dose aiguë de 42 et 51 µg/kg respectivement, n'a donné lieu à aucune toxicité due au calcitriol. Chez le lapin, le traitement avec 15 µg/g d'onguent sur 20 % de la surface corporelle (19,1 µg/kg) a provoqué une toxicité grave allant jusqu'à la mort. Les variations de la sensibilité au calcitriol observées entre les espèces pourraient relever (a) d'une plus grande perméabilité de la peau du lapin (lapin > rat > porc miniature) et/ou (b) de différences concernant la régulation du métabolisme du calcitriol et l'homéostasie du calcium.

Toxicité chronique

Le profil de toxicité chronique du calcitriol a été évalué essentiellement dans une série d'études comportant des applications répétées sur une période de 26 semaines chez le rat à des doses quotidiennes de 0, 0,3, 1, 3 et 9 µg/g sur 10 % de la surface corporelle (sans occlusion), et durant 9 mois chez le porc miniature à raison de 0, 1, 3, 9 et 15 µg/g/jour sur 10 % de la surface corporelle (en semi-occlusion). L'apport total de calcitriol correspondait à 0, 0,6, 2, 6, 18 µg/kg/jour chez le rat et à 0, 1,7, 5,1, 15,3 et 25,5 µg/kg/jour chez le porc miniature. D'autres études de doses répétées ont été effectuées chez le chien, la souris et le lapin. Parmi les espèces évaluées, le porc miniature est l'animal dont la perméabilité du derme et les caractéristiques de la peau ressemblent le plus à celles des humains. Les principales observations cadraient avec une amplification des effets pharmacologiques, y compris une augmentation marquée de la calcémie, de l'élimination urinaire de calcium et de phosphore et de la minéralisation de plusieurs tissus.

Une étude de toxicité chronique par voie orale pendant 13 semaines a été menée chez le rat à des doses de 0, 0,01, 0,1 et 0,3 µg/kg/jour. Les constatations liées au calcitriol ont fait écho aux résultats des études sur l'application cutanée et ont été attribuées aux effets pharmacologiques du composé.

Mutagénicité

Le calcitriol est une substance endogène sans potentiel génotoxique anticipé. Le calcitriol n'a pas été mutagène dans le test in vitro sur lignées cellulaires (lymphome de souris).

Cancérogénicité

Une étude de photocancérogénicité de 12 mois a été menée chez des souris sans poils irradiées aux rayons UV. Les animaux ont reçu du calcitriol par voie cutanée à des doses correspondant à 0, 0,3, 0,6 et 1,0 µg/kg cinq jours par semaine. Une toxicité a été observée chez des souris

recevant la dose moyenne et la dose élevée, ce qui a nécessité un arrêt prématuré de l'administration de calcitriol. On a continué l'exposition aux rayons UV comme prévu et appliqué l'excipient jusqu'au terme de l'étude. L'administration topique de l'excipient a légèrement augmenté l'effet cancérigène photo-induit, le délai d'apparition de tumeurs cutanées de ≤ 1 mm de diamètre étant abrégé de 3 à 4 semaines par rapport aux souris témoins irradiées aux rayons UV. L'effet a été attribué à la présence d'huile minérale dans la préparation, qui est représentée à ~ 44 % p/p dans le médicament (voir Mises en garde et Précautions). L'administration topique de calcitriol à des doses ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ n'a pas amplifié davantage l'effet photocancérigène que l'excipient.

Dans le cadre d'une étude de cancérigénicité échelonnée sur 104 semaines, on a appliqué 0, 0,3, 0,6 et 1,0 ppm de calcitriol sur 10 % de la surface corporelle de souris mâles et femelles. Une toxicité, y compris la mortalité, probablement liée aux effets pharmacologiques exagérés, a été observée à 0,6 et 1,0 ppm, et on a réduit la fréquence d'une application quotidienne à trois applications par semaine. Rien n'a suggéré que l'application de calcitriol était associée à une incidence accrue de tumeurs chez les souris mâles ou femelles.

Au cours d'une étude de cancérigénicité d'une durée de 104 semaines, on a administré par voie orale à des rats mâles et femelles 0, 0,005, 0,03 et 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de calcitriol. Une incidence accrue de lésions néoplasiques et non néoplasiques prolifératives a été observée au niveau de la médullosurrénale (hyperplasie, phéochromocytome) des mâles et des femelles à 0,03 et 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. La dose de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ a entraîné une hyperplasie focale des cellules C et un adénome des cellules C de la thyroïde, en particulier chez les femelles. Ces changements sont probablement dus à une hausse de la calcémie et sont considérés comme étant spécifiques au rat.

Reproduction

On n'a relevé aucun effet sur la fertilité (mâles ou femelles) ou sur le développement embryonnaire précoce chez le rat à des doses orales de 0,1, 0,3 et 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$.

Développement embryofœtal et postnatal

Le calcitriol a été administré par voie orale à des rates gravides à des doses de 0,1, 0,3, ou 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. Le calcitriol, jusqu'à la concentration toxique, n'a été associé à aucun effet sur la fonction gonadique, le comportement d'accouplement et la performance reproductive des rats mâles et femelles. Il n'y avait des signes de toxicité fœtale et de tératogénicité à aucune dose, en dépit d'une toxicité maternelle significative.

L'onguent de calcitriol a été administré par voie cutanée à des lapines gravides sur 0,4, 1,6 et 6,4 % de la surface corporelle (correspondant à 0,08, 0,32 et 1,26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$). Aucun signe de tératogénicité n'a été observé.

Des anomalies du développement ont été attribuées à la toxicité maternelle élevée et n'ont pas été considérées comme un effet direct médié par le calcitriol. Plus précisément, les groupes recevant les doses moyenne et élevée ont affiché une incidence accrue de retard de l'ossification des os pubiens, et le groupe à doses élevées a montré une incidence accrue de variations squelettiques. Une toxicité maternelle patente a été notée chez les lapines recevant la dose élevée, qui a été associée à une incidence accrue de perte post-implantatoire et à un nombre

réduit de fœtus vivants.

Dans une étude sur le développement postnatal du rat, aucun effet n'a été observé sur la fertilité, le développement ou la performance reproductive des rejetons à des doses orales à 0,1, 0,3, ou 0,6 µg/kg de calcitriol par jour.

Grossesse et allaitement

Le transfert placentaire de la radioactivité totale après l'administration d'une dose orale unique de 0,9 µg/kg de [³H]-calcitriol a été évalué chez des rates gravides. Le pic de radioactivité a été obtenu 22 heures plus tard dans les tissus fœtaux que dans le plasma maternel. Un maximum de 0,8 % de la dose administrée a été retrouvé dans le fœtus entier à 72 heures post-dose. L'exposition totale du fœtus était 3 fois plus faible que l'exposition totale du plasma maternel.

La sécrétion de radioactivité totale dans le lait des rates allaitant a été évaluée après administration d'une dose orale unique de 0,6 µg/kg de [³H]-calcitriol. La radioactivité liée au médicament (calcitriol et/ou métabolites du calcitriol) a été détectée dans le lait. La concentration moyenne de radioactivité a été la plus élevée à 4 heures post-dose et a été plus élevée dans le plasma que dans le lait à toutes les évaluations ponctuelles. La radioactivité a été éliminée au même rythme dans le plasma et le lait.

Tolérance locale

Rien ne permet de croire que le calcitriol et l'onguent contenant du calcitriol peuvent provoquer une hypersensibilité de contact retardée chez le cobaye.

Des applications cutanées uniques ou répétées et une exposition oculaire unique à 15 µg/g d'onguent de calcitriol ont provoqué une légère irritation locale chez le lapin et le cobaye. Une administration cutanée répétée de 2,5 ou 8,75 µg/g d'onguents de calcitriol n'a pas été associée à des signes d'irritation locale chez le rat ou le lapin. Par conséquent, bien que l'onguent de calcitriol soit bien toléré, une légère irritation locale peut se produire chez certains individus.

RÉFÉRENCES.

- Bittiner B, Bleehen SS, MacNeil S. 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ increases intracellular calcium in human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 1991;124: 230-235.
- Larsen CG, Kristensen M, Paludan K, Deleuran B, Thomsen MK, Zachariae C, Kragballe K, Matsushima K, Thestrup-Pedersen K. 1,25(OH) $_2$ -D $_3$ is a potent regulator of interleukin-1 induced interleukin-8 expression and production. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;176:1020-1026.
- Lebwohl M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J et al. Calcitriol 3 μ g/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol.* 2007;0006(04):0428-0435.
- Lebwohl M, Ortonne JP, Andres P, Briantais P. Calcitriol ointment 3 μ g/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. *Cutis.* 2009;83:205-212.
- Reichrath J, Perez A, Muller SM, Chen TC, Kerber A, Bahmer FA, Holick MF. Topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D $_3$) treatment of psoriasis: An immunohistological evaluation. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:268-272.
- Rigby WFC. The immunobiology of vitamin D. *Immunol Today.* 1988;9:54-58.
- Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol.* 1986; 86:709-714.
- van de Kerkhof PC. Reduction of epidermal abnormalities and inflammatory changes in psoriatic plaques during treatment with vitamin D $_3$ analogs. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996;1: 78-81.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSilkis® Onguent de calcitriol 3 µg/g

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de Silkis® pour la vente au Canada et qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Silkis®.

Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Silkis® est utilisé comme traitement topique du psoriasis de faible ou moyenne gravité sur le corps.

Effets de ce médicament

Silkis® contient du calcitriol, un analogue de la vitamine D, comme ingrédient actif.

Le psoriasis résulte d'une croissance et d'une division trop rapides des cellules de la peau qui provoquent la formation de plaques (squames, rougeurs) sur la peau. Le calcitriol agit de façon à normaliser le développement des cellules du derme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament N'utilisez pas Silkis® si :

- vous êtes allergique au calcitriol ou à un médicament qui contient un dérivé de la vitamine D, ou à un des autres ingrédients de Silkis®;
- vous avez un taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie);
- on vous soigne pour une maladie qui altère le taux normal de calcium (trouble du métabolisme du calcium);
- vous souffrez d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale;
- vous souffrez d'un trouble hépatique.

Silkis® ne doit pas être utilisé dans les yeux ou à proximité des yeux, sur les lèvres ni sur le visage. Silkis ne doit pas être utilisé par voie interne (c.-à-d. par la bouche ou dans le vagin).

Ingrédient médicamenteux : Calcitriol

Ingrédients non médicamenteux importants

Vitamine E (dl- α tocophérol) ajoutée comme antioxydant, huile minérale et gelée de pétrole blanche.

Forme posologique

Silkis® est disponible sous forme d'onguent à une concentration de 3 µg/g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La composante de l'onguent Silkis® peut augmenter le risque de cancer de la peau causé par les rayons ultraviolets (UV).

L'onguent Silkis® seul ne cause pas de cancer. Évitez l'exposition excessive des zones traitées par Silkis® à la lumière naturelle ou artificielle, y compris les cabines de bronzage et les lampes solaires.

AVANT d'utiliser Silkis®, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous souffrez de psoriasis étendu grave ou d'autres formes de psoriasis (l'utilisation de Silkis® n'est pas recommandée);
- vous recevez d'autres traitements pour le psoriasis ou pour d'autres maladies de la peau;
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter votre enfant;
- vous utilisez des lits de bronzage ou des lampes solaires.

L'utilisation de Silkis® n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

Il est déconseillé d'appliquer un pansement occlusif (imperméable) ou bandage serré sur les lésions traitées avec Silkis®.

En cas de grave irritation ou de réaction allergique, cessez d'utiliser Silkis® et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant d'utiliser Silkis®, indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance et les suppléments de vitamine ou de minéraux. Les médicaments qui peuvent interagir

avec Silkis® comprennent :

- les médicaments qui peuvent augmenter le taux de calcium dans le sang, comme les thiazidiques (classe de diurétiques) et les suppléments de calcium;
- les médicaments qui peuvent changer le taux de calcium dans le sang, comme la digoxine;
- la vitamine D à forte dose.

Silkis® a un léger pouvoir irritant, et par conséquent il est possible que l'utilisation simultanée d'exfoliants, d'astringents ou d'autres irritants aggrave l'irritation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Appliquez Silkis® sur les lésions deux fois par jour (matin et soir) après avoir lavé et essuyé doucement la peau. Faites bien pénétrer l'onguent en frottant légèrement.

N'appliquez pas Silkis® sur plus de 35 % de la surface corporelle à la fois. N'appliquez pas Silkis® sur les yeux, les lèvres ni sur le visage. Ne dépassez pas 30 grammes d'onguent Silkis® par jour. Après application de l'onguent, lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Évitez de couvrir les lésions d'un pansement ou d'un bandage serré.

Vous n'obtiendrez pas de meilleurs résultats ou un effet plus rapide en appliquant Silkis® plus souvent. Une quantité dépassant celle recommandée pourrait occasionner une rougeur marquée, une desquamation ou une sensation désagréable de la peau.

Une fois votre psoriasis atténué, votre médecin vous demandera peut-être d'arrêter d'utiliser Silkis®. Si votre psoriasis revient, le traitement pourra être repris.

Surdosage

L'application d'une quantité excessive ou l'ingestion accidentelle de Silkis® peut causer des signes d'hypercalcémie, par exemple des dérangements d'estomac, une soif excessive et des urines abondantes (polyurie). Si vous avez dépassé la dose recommandée, communiquez avec le centre antipoison le plus près de chez vous ou communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, faites une application dès que vous vous en rendez compte, puis reprenez votre horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus courants de Silkis® sont un tiraillement ou une démangeaison de la peau, le psoriasis, un syndrome grippal et une infection cutanée. Les autres effets secondaires signalés pour Silkis® incluent : enflure de la peau et irritation cutanée (éruption, rougeur, peau squameuse). Silkis® peut altérer les résultats de certaines épreuves de laboratoire ou le taux de calcium dans l'urine (hypercalciurie).

En cas d'irritation grave ou de réaction allergique, cessez d'utiliser Silkis® et communiquez avec votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et parlez avec votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare : hypercalcémie (hausse du taux sanguin de calcium)	Nausées, vomissements, soif excessive, polyurie	X	X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de Silkis®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Ne pas utiliser après la date de péremption estampée sur le tube. Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

1. en ligne à l'adresse
www.santecanada.gc.ca/medeffet
2. par téléphone en composant le 1 866 234-2345
3. en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur au 1 866 678-6789 ou
 - par la poste à l'adresse :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives pour la déclaration des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à 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.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, sur le site : <http://www.galderma.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Galderma Canada Inc., au : 1 800 467-2081.

Le présent dépliant a été préparé par Galderma

Canada inc. Dernière révision : 16 septembre 2019