

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Calcipotriol.....	50
microgrammes	
Sous forme de calcipotriol monohydrate	
Bétaméthasone.....	0,5 mg
Sous forme de dipropionate de bétaméthasone	
	pour 1 g de gel

### Excipients à effet notoire :

- Butylhydroxytoluène (E321) jusqu'à 270 microgrammes/g de gel
- Huile de ricin hydrogénée 16,7 mg/g de gel

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel presque transparent, incolore à très légèrement blanchâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.

Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines pour le cuir chevelu et de 8 semaines en dehors du cuir chevelu. S'il est nécessaire de continuer ou de reprendre le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.

Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (voir rubrique 4.4).

### Si utilisé sur le cuir chevelu

Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par CLOSALIS 50 microgrammes/ 0,5 mg/g, gel. Habituellement, une quantité entre 1 g et 4 g par jour est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café).

### Populations spéciales

#### Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

### Mode d'administration

Le gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain, CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel. Le gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou pendant la journée.

#### Utilisation du tube

Le tube doit être agité avant l'utilisation et le gel appliqué sur les lésions.  
Se laver les mains après l'utilisation.

#### Instructions pour une utilisation correcte

- Le médicament doit seulement être utilisé sur le psoriasis mais pas sur une peau qui n'a pas de psoriasis
- Le tube doit être agité avant utilisation et le capuchon retiré
- Le gel doit être pressé sur un doigt propre ou directement sur la zone touchée par le psoriasis
- Le médicament doit être appliqué sur la zone touchée du bout des doigts en frottant délicatement jusqu'à ce que la zone touchée par le psoriasis soit recouverte d'une fine couche de gel

- La zone de peau traitée ne doit pas être bandée, couverte ou enveloppée
- Les mains doivent être bien lavées après avoir utilisé CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel. Cela évitera de répandre accidentellement le gel sur d'autres parties du corps (en particulier le visage, la bouche et les yeux)
- Si du gel entre accidentellement en contact avec de la peau saine près de votre psoriasis, il devra être essuyé s'il se propage trop loin
- Afin d'obtenir un effet optimal, il est recommandé de ne pas prendre de douche ou de bain immédiatement après l'application de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel.
- Après l'application du gel, tout contact avec des textiles facilement tachés par la graisse (par ex. la soie) devra être évité.

Si vous souffrez de psoriasis du cuir chevelu

- Avant l'application de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel sur le cuir chevelu, peigner les cheveux pour éliminer les pellicules. Incliner la tête pour s'assurer que CLOSALIS ne coule pas sur le visage. Faire une raie dans les cheveux peut faciliter l'utilisation de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel. Appliquer CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel sur la zone touchée du bout des doigts en frottant délicatement.

**Il n'est pas nécessaire de se laver les cheveux avant l'application de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel.**

- |  |  |  |
|--|--|--|
| 1. Le tube doit être agité avant utilisation | 2. Une goutte de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel doit être appliquée sur le bout du doigt | 3. CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel doit être appliqué directement sur les zones du cuir chevelu où l'on peut sentir la plaque en relief et frotté sur la peau. Selon la zone touchée, 1 à 4 g (jusqu'à 1 cuillère à café) suffit normalement. |
|--|--|--|

**Afin d'obtenir un effet optimal, il est recommandé de ne pas laver les cheveux immédiatement après l'application de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel. CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel doit rester sur le cuir chevelu pendant la nuit ou le jour. Lors du lavage des cheveux après l'application, les instructions suivantes peuvent être utiles :**

- |  |  |  |
|--|--|--|
| 4. Un shampooing doux doit être appliqué sur les cheveux secs, en particulier sur les zones où le gel a été appliqué | 5. Le shampooing doit être laissé sur le cuir chevelu pendant quelques minutes avant le lavage | 6. Les cheveux doivent être lavés comme d'habitude |
|--|--|--|

**Si nécessaire, les étapes 4 à 6 doivent être répétées une ou deux fois.**

Durée du traitement

- Le gel doit être utilisé une fois par jour. Il peut être plus pratique d'utiliser le gel le soir
- La période de traitement initiale normale est de 4 semaines pour les zones du cuir chevelu et de 8 semaines pour les zones autres que celles du cuir chevelu
- Le médecin peut décider d'une période de traitement différente
- Le médecin peut décider d'un traitement répété
- Il ne doit pas être utilisé plus de 15 grammes par jour.

Si d'autres médicaments contenant du calcipotriol sont utilisés, la quantité totale de médicaments contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 15 grammes par jour et la zone traitée ne doit pas dépasser 30% de la surface corporelle totale.

### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux.

En raison de la présence de calcipotriol, CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence de corticoïdes, CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel est contre-indiqué dans les cas suivants : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections de la peau d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, dermatite périorale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (voir rubrique 4.4).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets sur le système endocrinien

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel contient un corticoïde d'activité forte (groupe III) et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison du passage dans la circulation générale.

L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (voir rubrique 4.8).

Dans une étude sur des patients avec un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant en association des doses élevées de calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade (application sur le corps), 5 patients sur 32 ont présenté une diminution limite de leur cortisolémie en réponse à une stimulation de l'hormone corticotrope (ACTH) après 4 semaines de traitement (voir rubrique 5.1).

## Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioïdopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

## Effets sur le métabolisme calcique

En raison de la présence de calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir si la dose journalière maximale (15 g) est dépassée. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies. Le traitement de plus de 30 % de la surface corporelle doit être évité (voir rubrique 4.2).

## Effets indésirables locaux

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel contient un corticoïde d'activité forte (groupe III) et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur la même zone de traitement doit être évitée.

La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé dans ces zones.

Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.

## Infections cutanées concomitantes

Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par un traitement antimicrobien. Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïdes doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

## Arrêt du traitement

Le traitement d'un psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque de survenue d'un psoriasis pustuleux généralisé ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.

## Traitement au long cours

Lors d'un traitement au long cours, le risque de survenue d'effets indésirables locaux et systémiques des corticoïdes est augmenté. Le traitement doit être interrompu en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïdes au long cours (voir rubrique 4.8).

## Utilisation non évaluée

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel dans le psoriasis en gouttes.

## Traitement concomitant et exposition aux UV

Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisé en association avec Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais l'expérience est

limitée quant à l'association de Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel avec d'autres produits anti-psoriasiques topiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits anti-psoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.

Lors d'un traitement par CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive à la lumière naturelle ou artificielle. Le calcipotriol appliqué par voie topique doit être associé aux UV seulement si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.3).

#### Effets indésirables liés aux excipients

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel contient du butylhydroxytoluène (E321) qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel contient de l'huile de ricin hydrogénée qui peut provoquer des réactions cutanées.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/gel chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (moins de 300 grossesses) n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

##### **Allaitement**

La bétaméthasone est excrétée dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble peu probable aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Closalis chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Closalis sur les seins pendant l'allaitement.

##### **Fertilité**

Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3).

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse regroupée des données issues d'études cliniques incluant des études de sécurité d'emploi après commercialisation et des notifications spontanées.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est le prurit.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 et < 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 et < 1/100)

Rare (? 1/10 000 et < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

### **Infections et infestations**

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Infection cutanée\*

Folliculite

### **Affections du système immunitaire**

Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000

Hypersensibilité

### **Affections oculaires**

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Irritation oculaire

Fréquence indéterminée

Vision floue\*\*

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent ? 1/100 et < 1/10

Prurit

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Exacerbation du psoriasis

Dermatite

Erythème

Eruption cutanée\*\*\*

Acné

Sensation de brûlure de la peau

Irritation cutanée

Sècheresse cutanée

Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000

Vergetures

Exfoliation de la peau

Fréquence indéterminée

Modification de la couleur des cheveux\*\*\*\*

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Douleur au site d'application\*\*\*\*\*

Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000

Effet rebond

\*Les infections cutanées rapportées incluent les infections cutanées d'origine bactérienne, fongique et virale.

\*\*Voir rubrique 4.4.

\*\*\*Différents types d'éruptions cutanées ont été rapportés tels que des éruptions érythémateuses et des éruptions pustuleuses.

\*\*\*\*Une modification transitoire de la coloration des cheveux blancs ou gris en une couleur jaunâtre, au niveau du site d'application du cuir chevelu, a été rapportée.

\*\*\*\*\*Les brûlures au site d'application sont incluses dans les douleurs au site d'application.

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont respectivement :

### Calcipotriol

Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sècheresse de la peau, érythème, éruption, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face.

Des effets systémiques après application topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique 4.4).

### Bétaméthasone (sous forme de dipropionate)

Des réactions locales peuvent se produire après l'utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite périorale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium.

Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.

Des effets systémiques après application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre le profil de tolérance chez les adultes et chez les adolescents.

Un total de 216 adolescents a été traité au cours de 3 essais cliniques en ouvert.

Voir la rubrique 5.1 pour plus de détails concernant ces essais.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## **4.9. Surdosage**

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.

L'utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué.

En cas de toxicité chronique, le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement.

Un cas de mésusage a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade par semaine (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée 15 g par jour) ; au cours du traitement le patient a développé un syndrome de Cushing puis un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Anti-psoriasiques. Autres anti-psoriasiques pour usage topique, Calcipotriol, associations, code ATC : D05AX52.**

Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données in vitro suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis.

Comme les autres corticoïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, cependant, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. De manière générale, le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement connu.

La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée en mesurant la cortisolémie chez des patients ayant à la fois un psoriasis étendu sur le cuir chevelu et sur le corps et utilisant jusqu'à 106 g par semaine de Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel associé à du Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade. Une diminution limite du taux de cortisol, 30 minutes après l'administration d'ACTH a été observée chez 5 patients sur 32 (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 patients sur 11 (18,2 %) qui ont prolongé le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, la cortisolémie était à un niveau normal 60 minutes après l'administration d'ACTH. Aucune modification du métabolisme calcique n'a été observée chez ces patients. En ce qui concerne le freinage hypothalamo-hypophysaire, cette étude met en évidence qu'à doses très élevées de Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel et Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade peuvent avoir un faible effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'efficacité de l'utilisation une fois par jour de Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel a été évaluée dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, de 8 semaines incluant un total de plus de 2 900 patients avec un psoriasis du cuir chevelu d'une sévérité au moins légère selon l'Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA). Les comparateurs étaient le dipropionate de bétaméthasone dans le véhicule du gel, le calcipotriol dans le véhicule du gel et (dans une des études) le véhicule du gel seul, tous utilisés une fois par jour. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8) ont montré que Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel était significativement plus efficace que les comparateurs. Les résultats sur la rapidité d'action basés sur des données semblables pour la semaine 2 ont aussi

montré que Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel était significativement plus efficace que les comparateurs.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	Dipropionate de bétaméthasone et Calcipotriol gel (n=1 108)	Dipropionate de bétaméthasone (n=1 118)	Calcipotriol (n=558)	Véhicule du gel (n=136)
semaine 2	53,2 %	42,8 % <sup>1</sup>	17,2 % <sup>1</sup>	11,8 % <sup>1</sup>
semaine 8	69,8 %	62,5 % <sup>1</sup>	40,1 % <sup>1</sup>	22,8 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistiquement moins efficace que l'association dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol gel (p<0,001)

L'efficacité de Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel utilisé une fois par jour sur le corps (en excluant le cuir chevelu) a été évaluée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, de 8 semaines qui a inclut 296 patients présentant un psoriasis vulgaire de sévérité légère ou modérée selon l'IGA. Les produits de comparaison étaient le dipropionate de bétaméthasone dans le véhicule du gel, le calcipotriol dans le véhicule du gel et le véhicule du gel seul, tous utilisés une fois par jour. Les critères principaux de réponse étaient la maladie contrôlée selon l'IGA à la semaine 4 et à la semaine 8. La maladie contrôlée était définie comme « blanchie » ou « atteinte minimale » pour des patients avec une maladie modérée à T0 ou « blanchie » pour des patients avec une maladie légère à T0.

Les critères secondaires de réponse étaient le changement de pourcentage du Psoriasis Severity and Area index (PASI) entre T0 et la semaine 4 et entre T0 et la semaine 8.

% de patients avec une maladie contrôlée	Dipropionate de bétaméthasone et Calcipotriol gel (n=126)	Dipropionate de bétaméthasone (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Véhicule du gel (n=35)
semaine 4	20,6 %	10,3 % <sup>1</sup>	4,5 % <sup>1</sup>	2,9 % <sup>1</sup>
semaine 8	31,7 %	19,1 % <sup>1</sup>	13,4 % <sup>1</sup>	0,0 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistiquement moins efficace que Dipropionate de bétaméthasone et Calcipotriol gel (p<0,05)

Pourcentage moyen de réduction du PASI (DS)	Dipropionate de bétaméthasone et Calcipotriol gel (n=126)	Dipropionate de bétaméthasone (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Véhicule du gel (n=35)
semaine 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) <sup>1</sup>	32,1 (23,6) <sup>1</sup>	17,0 (31,8) <sup>1</sup>
semaine 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) <sup>1</sup>	11,1 (29,5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistiquement moins efficace que l'association dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol gel (p<0,05)

Une autre étude clinique randomisée, en simple insu incluant 312 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée selon l'IGA a étudié l'utilisation de Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel une fois par jour par comparaison avec celle du Daivonex pour cuir chevelu deux fois par jour pendant 8 semaines. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8) ont montré que Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel était statistiquement plus efficace que Daivonex solution pour cuir chevelu.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	Calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone gel (n=207)	Daivonex Solution pour cuir chevelu (n=105)
semaine 8	68,6 %	31,4 % <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statistiquement moins efficace que Calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone gel ( $p < 0,001$ )

Une étude clinique à long terme randomisée, en double aveugle incluant 873 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée à l'inclusion (selon l'IGA) a étudié l'utilisation de Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel en comparaison avec celle du calcipotriol dans le véhicule du gel. Les deux traitements ont été appliqués une fois par jour, de manière intermittente selon les besoins, jusqu'à 52 semaines.

Des effets indésirables possiblement liés à l'utilisation à long terme de corticoïdes sur le cuir chevelu, ont été identifiés en aveugle par un panel indépendant de dermatologues. Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de patients ayant de tels effets indésirables entre les groupes traités (2,6 % dans le groupe Calcipotriol + Bétaméthasone 50 microgrammes/0,5 mg/g gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ;  $p = 0,73$ ). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

L'efficacité de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g utilisé une fois par jour dans le traitement du psoriasis de type en plaques léger à modéré a été étudiée dans une étude clinique randomisée en double aveugle de 8 semaines portant sur 283 sujets (0155/2018). Les comparateurs étaient le gel véhicule seul et le gel combiné Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g (gel DAIVOBET). L'équivalence thérapeutique de CLOSALIS avec le gel combiné Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g (gel DAIVOBET) a pu être conclue sur la base d'un changement moyen équivalent en% par rapport à la valeur initiale du PASI à la semaine 4 / jour 29 pour les deux traitements. La supériorité de CLOSALIS 50 microgrammes/0,5 mg/g par rapport au gel véhicule a été démontrée sur la base de la variation moyenne en% de la variable d'efficacité primaire plus élevée par rapport à la valeur initiale du PASI à la semaine 4 / jour 29.

Changement relatif par rapport à la ligne de base PASI [%] Semaine 4 / Jour 29	CLOSALIS (N=123)	DAIVOBET (N=121)	Gel Véhicule (N=39)
Moyenne $\pm$ SD	-58.1 $\pm$ 2.2	-59.6 $\pm$ 2.3	-21.8 $\pm$ 4.2
95%-IC	-62.5, -53.7	-64.42, -55.3	-30.0 -13.5
Différence moyenne <sup>1</sup> $\pm$ SE		1.7 $\pm$ 3.2	-36.6 $\pm$ 4.7
Différence moyenne <sup>1</sup> 95%-CI		-4.6, 7.9	-45.7, -27.0
Conclusions 2,3		Equivalence	Supériorité

1 Différence de changement relatif vs CLOSALIS, déterminé comme étant CLOSALIS gel moins DAIVOBET gel et CLOSALIS gel moins le gel véhicule générique, respectivement.

2 L'équivalence de CLOSALIS gel et de DAIVOBET gel est démontrée, si l'intervalle de confiance de la différence moyenne à 95% est entièrement inclus dans la plage d'équivalence de -15% à + 15%.

3 La supériorité de CLOSALIS gel par rapport au gel véhicule générique est démontrée, si la limite supérieure de la différence moyenne 95% - intervalle de confiance est négative, c'est-à-dire n'inclut pas zéro.

## **Population pédiatrique**

### Cuir chevelu

Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans 2 essais cliniques en ouvert, non contrôlés de 8 semaines incluant un total de 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu, ayant utilisé jusqu'à 69 g par semaine de Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g gel. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente de la calciurie n'ont été rapportés. La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée chez 30 patients ; un patient a montré une diminution légère de sa cortisolémie à l'administration d'ACTH après 4 semaines de traitement, sans manifestation clinique et réversible.

### Cuir chevelu et corps

Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans un essai clinique en ouvert, non contrôlé de 8 semaines chez 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu et du corps, ayant utilisé jusqu'à 114,2 g par semaine de Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g gel. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente de la calciurie n'ont été rapportés. La réponse surrénalienne au test à l'ACTH a été mesurée chez 31 patients ; la réponse au cortisol a été diminuée après le test à l'ACTH chez 5 patients parmi lesquels 2 patients n'ont montré qu'une diminution limitée. Cette diminution a été observée après 4 semaines de traitement chez 4 patients, et après 8 semaines de traitement chez 2 patients incluant 1 patient qui a montré une diminution de sa cortisolémie après 4 et 8 semaines de traitement. Ces événements ont été d'intensité légère, sans manifestation clinique et réversibles.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone à partir de l'association topique Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g gel est comparable à celle de l'association Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g pommade chez le rat et les cochons nains. Des études cliniques avec une pommade radiomarquée indiquent que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone à partir de la formulation Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g pommade est inférieure à 1% de la dose (2,5 g) lorsqu'elle est appliquée sur une peau normale (625 cm<sup>2</sup>) pendant 12 heures. L'application sur les plaques de psoriasis et sous des pansements occlusifs peut augmenter l'absorption des corticostéroïdes topiques. L'absorption à travers la peau lésée est approximativement de 24%.

Suite à une exposition systémique, les deux principes actifs - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone - sont rapidement et largement métabolisés. La liaison aux protéines est approximativement de 64%. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est de 5 à 6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en glucuronides et esters de sulfate. L'excrétion du calcipotriol se fait via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris).

Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient, respectivement, le taux le plus élevé de radioactivité.

Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines à la fois par le gel Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g et la pommade Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite de

dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale au long cours de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. Par ailleurs, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture ont été observées. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'humain n'est pas connue.

Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas révélé de risques particuliers du calcipotriol pour l'Homme.

Des études de photo(co)carcinogénicité chez la souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.

Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas montré de risques particuliers du dipropionate de bétaméthasone pour l'Homme. Aucune étude de photocarcinogénicité n'a été menée avec le dipropionate de bétaméthasone.

Dans des études de tolérance locale chez le lapin, Calcipotriol + bétaméthasone 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g gel a causé une irritation légère à modérée de la peau et une irritation légère et transitoire de l'œil.

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la bétaméthasone peut présenter un risque pour le milieu aquatique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, huile de ricin hydrogénée, butylhydroxytoluène (E321).

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

Avant ouverture du flacon : 3 ans.

Après ouverture du flacon : 6 mois.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ne pas mettre au réfrigérateur.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Tube cylindrique blanc (PEHD), muni d'un bouchon à vis blanc (PP). Le tube est placé dans un carton.

Boîtes de : 1 tube de 30 g ou 60 g, conditionnement multiple contenant 60 g (2 tubes de 30 g), 120 g (2 tubes de 60 g) ou 180 g (3 tubes de 60 g).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir la section 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **LABORATOIRES MEDGEN**

24 RUE ERLANGER

75016 PARIS

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 302 305 8 9 : 30 g en tube (PEHD). Boîte de 1 tube.
- 34009 302 306 0 2 : 60 g en tube (PEHD). Boîte de 1 tube.
- 34009 302 306 1 9 : 60 g en tube (PEHD). Boîte de conditionnement multiple de 2 tubes de 30 g.
- 34009 302 306 2 6 : 120 g en tube (PEHD). Boîte de conditionnement multiple de 2 tubes de 60 g.
- 34009 302 306 3 3 : 180 g en tube (PEHD). Boîte de conditionnement multiple de 3 tubes de 60 g.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.