



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2018

Propionate de clobétasol

CLARELUX 500 µg/g, mousse pour application cutanée en flacon pressurisé

Flacon de 100 g (CIP : 34009 216 582 8 6)

Laboratoire PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

Code ATC	D07AD01 (dermocorticoïde d'activité très forte)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	17/04/2012 (procédure de reconnaissance mutuelle) Dernier rectificatif : 24/05/2018 (modification de l'ensemble des rubriques du RCP)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	D D07 D07A D07AD D07AD01	Médicaments dermatologiques Corticoïdes, préparations dermatologiques Corticoïdes non associés Corticoïdes d'activité très forte (classe I) clobétasol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/03/2013 (JO du 22/03/2013) et des modifications du RCP du 28/05/2018.

Dans son avis d'inscription du 03/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de CLARELUX était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 27/03/2013 au 08/07/2017. Aucun nouveau signal de tolérance n'est apparu au cours de cette période, toutefois, il a été considéré que l'utilisation hors AMM de CLARELUX représentait un risque important potentiel.

► Plan de gestion des risques :

Suite à l'évaluation par le PRAC du 08/10/2015, de l'ensemble des PSUR des spécialités à base de clobétasol, quatre signaux (fasciite nécrosante, diabète de type II / diabète de type II non contrôlé, syndrome de Kaposi et ostéonécrose) ont été détectés. Ils doivent être réévalués par le PRAC lors du prochain PSUR en 2020. Aucun de ces signaux n'a été identifié dans la base Pierre Fabre pour des patients utilisant CLARELUX.

Les risques importants identifiés sont :

- Syndrome de Cushing et suppression surrénalienne
- Hypersensibilité
- Troubles oculaires incluant la cataracte et le glaucome
- Télangiectasies
- Immunosuppression et infections opportunistes
- Atrophie cutanée et changements de pigmentation
- Exacerbation de l'état de la peau
- Phénomène de rebond
- Retard de croissance

Les risques potentiels identifiés sont :

- Utilisation hors AMM
- Mésusage pour la prolongation de la durée d'utilisation
- Diabète
- Troubles vasculaires, autres que les télangiectasies
- Hypertension crânienne

Les données manquantes concernent l'exposition durant la grossesse et l'allaitement.

► Depuis le dernier avis de la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (voir détail en annexe), notamment celles liées aux conclusions du PRAC sur le budésonide (mai 2017) avec l'ajout d'une mise en garde sur les troubles visuels (choriorétinopathie) et ajout de l'effet « vision floue » :

Posologie et mode d'administration : reformulation du paragraphe, précisions sur les modalités d'administration.

Contre-indications : ajout des lésions ulcérées, des lésions cutanées primitivement infectées d'origine parasitaires, du nourrisson âgés de moins de 2 ans et des paupières (risque de glaucome et de cataracte).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : refonte complète du paragraphe

Fertilité, grossesse et allaitement : ajout d'un faible risque de faible poids à la naissance en cas d'utilisation au cours de la grossesse de grandes quantités de corticoïdes topiques d'activité forte/très forte comme le propionate de clobétasol et des informations sur la fertilité.

Effets indésirables : actualisation et refonte du paragraphe.

Propriétés pharmacodynamiques : ajout des résultats d'une étude clinique.

Données de sécurité préclinique : ajout des conclusions sur les études de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, d'une mention sur l'absence de données sur le risque carcinogène du clobétasol en cas d'administration topique et des résultats des études de fertilité chez l'animal.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission sur la tolérance de CLARELUX.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de CLARELUX est estimé à 94 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/10/2012, la place de CLARELUX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

CLARELUX mousse est un corticoïde d'activité très forte applicable 2 fois par jour sur le cuir chevelu sans rinçage.

Cette spécialité doit être utilisée en deuxième intention après réponse non satisfaisante à un corticoïde moins puissant. Sa durée d'utilisation est limitée à 2 semaines au maximum.

Comme pour tous les corticoïdes locaux, un effet rebond est possible avec CLARELUX mousse.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 03/10/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Le psoriasis du cuir chevelu est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psycho-social important dans ses formes sévères.

► CLARELUX mousse est un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CLARELUX mousse sur le cuir chevelu est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité est un traitement de deuxième intention, lorsque la dermatose du cuir chevelu ne répond pas de manière satisfaisante à un corticoïde moins puissant.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée: CLARELUX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du psoriasis.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLARELUX reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Tableau comparatif des versions du RCP en vigueur lors du dernier examen (AMM du 17/04/2012) et actuellement (AMM du 18/06/2018)

AMM DU 17.04.2012	AMM DU 18.06.2018 (et 15.12.2017)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>CLARELUX 500 microgrammes/g mousse pour application cutanée en flacon pressurisé</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>CLARELUX 500 microgrammes/g mousse pour application cutanée en flacon pressurisé</p>
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Chaque gramme de mousse pour application cutanée contient 500 microgrammes de propionate de clobétasol.</p> <p>Excipients :</p> <p>Contient également 11,5 mg/g d'alcool cétylique, 5,2 mg/g d'alcool stéarylique et 20,9mg/g de propylène glycol.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Chaque gramme de mousse pour application cutanée contient 500 microgrammes de propionate de clobétasol.</p> <p>Excipients :</p> <p>Contient également 11,5 mg/g d'alcool cétylique, 5,2 mg/g d'alcool stéarylique et 20,9mg/g de propylène glycol.</p> <p>Clobétasol Propionate..... 500 microgrammes/g</p> <p>Pour 1g de mousse.</p> <p>500 microgrammes de clobétasol propionate sont équivalents à 440 microgrammes de clobétasol.</p> <p>Excipient(s) à effet notoire : Alcool cétylique (11,5mg/g), alcool stéarylique (5,2 mg/g) et propylène glycol (20,9 mg/g).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Mousse pour application cutanée en flacon préssurisé</p> <p>Mousse blanche qui fond au contact de la peau</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Mousse pour application cutanée en flacon préssurisé</p> <p>Mousse blanche qui fond au contact de la peau</p>

<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>CLARELUX est indiqué en traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts.</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>CLARELUX est un corticoïde topique d'activité très forte ; il faut donc limiter le traitement à 2 semaines consécutives et ne pas utiliser des quantités supérieures à 50 g/semaine.</p> <p>Remarque : pour une distribution correcte de la mousse, tenir le flacon la tête en bas et appuyer sur le bec diffuseur.</p> <p>Voie d'administration : voie cutanée.</p> <p>Eviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue.</p> <p>Utilisation chez les adultes</p> <p>CLARELUX doit être appliqué sur la zone affectée, deux fois par jour. Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques évaluant l'efficacité d'une seule application quotidienne.</p> <p>Retourner le flacon et déposer une petite quantité (l'équivalent d'une noix ou d'une cuillère à café) de CLARELUX directement sur les lésions, ou déposer une petite quantité dans le bouchon du flacon, sur une soucoupe ou une autre surface froide, en veillant à éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Il est déconseillé de déposer la mousse directement dans les mains, car elle commence à fondre dès qu'elle entre en contact avec la chaleur de la peau. Masser doucement au niveau de la zone affectée jusqu'à disparition et absorption de la mousse. Répéter l'opération jusqu'à ce que toute la zone affectée soit traitée. Ecarter les cheveux de la zone affectée pour appliquer la mousse sur chaque zone affectée.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Utilisation chez les adultes</u></p> <p>CLARELUX est un corticoïde topique d'activité très forte ; il faut donc limiter le traitement à 2 semaines consécutives et ne pas utiliser des quantités supérieures à 50 g/semaine.</p> <p>Voie d'administration : voie cutanée.</p> <p>CLARELUX doit être appliqué sur la zone affectée, deux fois par jour. Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques évaluant l'efficacité d'une seule application quotidienne.</p> <p>Eviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue.</p> <p>Utilisation chez les adultes</p> <p>CLARELUX doit être appliqué sur la zone affectée, deux fois par jour. Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques évaluant l'efficacité d'une seule application quotidienne.</p> <p>Retourner le flacon et déposer une petite quantité (l'équivalent d'une noix ou d'une cuillère à café) de CLARELUX directement sur les lésions, ou déposer une petite quantité dans le bouchon du flacon, sur une soucoupe ou une autre surface froide, en veillant à éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Il est déconseillé de déposer la mousse directement dans les mains, car elle commence à fondre dès qu'elle entre en contact avec la chaleur de la peau. Masser doucement au niveau de la zone affectée jusqu'à disparition et absorption de la mousse. Répéter l'opération jusqu'à ce que toute la zone affectée soit traitée. Ecarter les cheveux de la zone affectée pour appliquer la mousse sur chaque zone affectée.</p> <p>Utilisation chez les enfants et adolescents</p>

Utilisation chez les enfants et adolescents

Compte-tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de CLARELUX chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.

~~Compte-tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de CLARELUX chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.~~

Population pédiatrique

CLARELUX ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Par voie cutanée.

La mousse a été conçue de telle manière que la préparation s'étale facilement sans être trop fluide et permette une application facile directement sur la zone affectée.

Remarque : pour une distribution correcte de la mousse, tenir le flacon la tête en bas et appuyer sur le bec diffuseur.

Retourner le flacon et déposer une petite quantité (l'équivalent d'une noix ou d'une cuillère à café) de CLARELUX directement sur les lésions, ou déposer une petite quantité dans le bouchon du flacon, sur une soucoupe ou une autre surface froide, en veillant à éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Il est déconseillé de déposer la mousse directement dans les mains, car elle commence à fondre dès qu'elle entre en contact avec la chaleur de la peau. Masser doucement au niveau de la zone affectée jusqu'à disparition et absorption de la mousse. Répéter l'opération jusqu'à ce que toute la zone affectée soit traitée. Ecarter les cheveux de la zone affectée pour appliquer la mousse sur chaque zone affectée.

~~Utilisation chez les enfants et adolescents~~

~~Compte-tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de CLARELUX chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.~~

Éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche.

Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue.

4.3 Contre-indications

CLARELUX est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au propionate de clobétasol, à d'autres corticoïdes ou à l'un des excipients.

CLARELUX est contre-indiqué chez les patients atteints de brûlures, de rosacée, d'acné, de dermatite péri-orale, de prurit génital ou péri-anal.

L'utilisation de CLARELUX est contre-indiquée dans le traitement des lésions cutanées primitivement infectées d'origine virale, fongique ou bactérienne.

CLARELUX ne doit pas être appliqué sur le visage.

4.3 Contre-indications

CLARELUX est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au propionate de clobétasol, à d'autres corticoïdes ou à l'un des excipients **mentionnés à la rubrique 6.1.**

CLARELUX est contre-indiqué chez les patients atteints **de lésions ulcérées**, de brûlures, de rosacée, d'acné, de dermatite péri-orale, de prurit génital ou péri-anal.

L'utilisation de CLARELUX est contre-indiquée dans le traitement des lésions cutanées primitivement infectées d'origine **parasitaire**, virale, fongique ou bactérienne.

CLARELUX :

- ne doit pas être appliqué sur le visage
- **est contre-indiqué chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans (voir rubrique 4.3)**
- **ne doit pas être appliqué sur les paupières (risque de glaucome et cataracte).**

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un traitement corticoïde topique continu à long terme est à proscrire car il peut provoquer la suppression de la fonction surrénalienne, même en l'absence d'utilisation de pansements occlusifs. Dès l'amélioration des lésions ou après une période de traitement maximale de deux semaines, il faut passer à un traitement intermittent ou envisager le remplacement par un corticoïde plus faible. En cas d'utilisation intermittente chronique, la fonction de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien devra être évaluée régulièrement.

Une surinfection des lésions peut se produire, nécessitant l'arrêt de la corticothérapie topique et l'administration d'antibiotiques appropriés.

Une prudence particulière est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique connue.

L'utilisation de corticoïdes topiques peut s'avérer risquée car des récives liées à un rebond peuvent survenir suite au développement d'une dépendance. Les patients peuvent également être exposés au risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à une altération de la fonction barrière de la peau. Il est important de surveiller attentivement le patient.

Sauf en cas de surveillance médicale rapprochée, CLARELUX ne doit pas être utilisé sous pansements occlusifs.

Dans la littérature, quelques cas de développement d'une cataracte ont été rapportés chez des patients ayant utilisé des corticoïdes pendant des périodes prolongées. Comme il est impossible d'exclure les corticoïdes systémiques comme étant un facteur de risque connu, les prescripteurs doivent être informés du rôle éventuel des corticoïdes dans le développement d'une cataracte.

Ce médicament contient du propylène glycol qui peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient également de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).

Compte-tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de CLARELUX chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

~~Un traitement corticoïde topique continu à long terme est à proscrire car il peut provoquer la suppression de la fonction surrénalienne, même en l'absence d'utilisation de pansements occlusifs. Dès l'amélioration des lésions ou après une période de traitement maximale de deux semaines, il faut passer à un traitement intermittent ou envisager le remplacement par un corticoïde plus faible. En cas d'utilisation intermittente chronique, la fonction de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien devra être évaluée régulièrement.~~

~~Une surinfection des lésions peut se produire, nécessitant l'arrêt de la corticothérapie topique et l'administration d'antibiotiques appropriés.~~

~~Une prudence particulière est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique connue.~~

~~L'utilisation de corticoïdes topiques peut s'avérer risquée car des récives liées à un rebond peuvent survenir suite au développement d'une dépendance. Les patients peuvent également être exposés au risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à une altération de la fonction barrière de la peau. Il est important de surveiller attentivement le patient.~~

~~Sauf en cas de surveillance médicale rapprochée, CLARELUX ne doit pas être utilisé sous pansements occlusifs.~~

~~Dans la littérature, quelques cas de développement d'une cataracte ont été rapportés chez des patients ayant utilisé des corticoïdes pendant des périodes prolongées. Comme il est impossible d'exclure les corticoïdes systémiques comme étant un facteur de risque connu, les prescripteurs doivent être informés du rôle éventuel des corticoïdes dans le développement d'une cataracte.~~

~~Ce médicament contient du propylène glycol qui peut provoquer des irritations cutanées.~~

~~Ce médicament contient également de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).~~

~~Compte-tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de CLARELUX chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.~~

Mise en garde

Hypersensibilité

CLARELUX doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité locale aux corticoïdes ou à l'un des excipients du produit. Les réactions locales d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8) peuvent ressembler aux symptômes de la maladie sous traitement.

Le traitement doit être interrompu immédiatement si des signes d'hypersensibilité apparaissent.

Infections et infestations

L'utilisation de CLARELUX sur les plaies et les ulcérations n'est pas recommandée.

Une infection secondaire peut se développer ; la chaleur et l'humidité induites par l'utilisation de pansements occlusifs favorisent l'infection bactérienne. Il faut donc nettoyer la peau avant d'appliquer un nouveau pansement.

Toute propagation d'une infection nécessite l'arrêt du traitement local par corticoïde et nécessite l'administration d'un traitement antimicrobien approprié.

Inhibition surrénalienne

Des manifestations d'hypercortisolisme (syndrome de Cushing) ainsi que des inhibitions réversibles de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS) conduisant à une insuffisance gluco-corticostéroïde peuvent survenir chez certains individus, et particulièrement chez les enfants en raison d'une absorption systémique accrue des stéroïdes topiques.

Si l'une des manifestations ci-dessus est observée, le traitement doit être arrêté progressivement en réduisant la fréquence des applications ou en substituant par un corticoïde moins puissant. Un arrêt brutal du traitement peut entraîner une insuffisance glucocorticostéroïde (voir rubrique 4.8).

Un traitement corticoïde topique continu à long terme est à proscrire car il peut provoquer la suppression de la fonction surrénalienne, même en l'absence d'utilisation de pansements occlusifs. Dès l'amélioration des lésions ou après une période de traitement maximale de deux semaines, il faut passer à un traitement intermittent ou envisager le remplacement par un corticoïde plus faible.

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 chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale

Précautions d'emploi

Augmentation de l'absorption des stéroïdes topiques

Une augmentation de l'absorption des stéroïdes topiques peut entraîner l'apparition d'effets indésirables systémiques (ex : inhibition surrénalienne, immunosuppression). L'augmentation de l'absorption systémique des stéroïdes topiques peut être facilitée par :

- une exposition prolongée,
- une application sur des zones étendues,
- une utilisation sur des zones de peau occluse (ex : au niveau des plis cutanés ou sous pansement occlusif),
- une utilisation sur des zones fines (ex : le visage),
- une utilisation sur une peau éraflée ou lorsque la barrière cutanée est altérée,
- et une augmentation de l'hydratation de la couche cornée.

Sauf supervision par un médecin, CLARELUX ne doit pas être utilisé avec des pansements occlusifs.

Phénomène de rebond

Un phénomène de rebond se manifestant sous la forme d'une rougeur, de picotements ou d'une sensation de brûlure au niveau de la peau peut être observé en cas d'arrêt brutal après une utilisation prolongée. Cet effet peut être évité en arrêtant progressivement le traitement.

L'utilisation de corticoïdes topiques peut s'avérer risquée car des récives liées à un rebond peuvent survenir suite au développement d'une dépendance. Les patients peuvent également être exposés au risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à une altération de la fonction barrière de la peau. Il est important de surveiller attentivement le patient.

Affections oculaires

La corticothérapie systémique est associée à la formation de glaucome et cataracte. Ce risque a également été rapporté pendant un traitement ophtalmique et pendant une application locale et régulière de corticoïde sur les paupières.

De plus, des cas de cataracte et de glaucome ont été rapportés chez des patients après utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques puissants sur le visage et/ou le corps. Bien que l'effet hypertenseur du corticoïde topique soit généralement réversible après arrêt du traitement, les troubles visuels résultant du glaucome et de la cataracte sont irréversibles.

CLARELUX ne doit pas être appliqué sur les paupières.

Les patients doivent se laver les mains après chaque utilisation pour éviter une contamination des yeux avec CLARELUX. Si CLARELUX entre en contact avec les yeux, l'œil atteint doit être rincé abondamment à l'eau.

La cataracte et le glaucome doivent être dépistés régulièrement chez les patients suivant une corticothérapie locale puissante prolongée et particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque connu pour la cataracte (ex : diabétiques, fumeurs) ou pour le glaucome (ex : antécédent personnel ou familial de glaucome).

Population pédiatrique

CLARELUX ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 5.1).

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec CLARELUX.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal, l'administration de corticoïdes pendant la gestation peut causer des anomalies du développement fœtal (voir rubrique 5.3).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée avec le propionate de clobétasol chez la femme enceinte. Des études épidémiologiques réalisées chez des femmes enceintes ayant absorbé des corticoïdes par voie orale ont révélé un risque faible ou nul de fente palatine.

CLARELUX en flacon pressurisé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

La sécurité d'utilisation du propionate de clobétasol n'a pas été établie pendant l'allaitement.

Les glucocorticoïdes passent dans le lait maternel. CLARELUX ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite, sauf en cas d'absolue nécessité.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée ~~avec CLARELUX~~.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal, l'administration de corticoïdes pendant la gestation peut causer des anomalies du développement fœtal (voir rubrique 5.3).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée avec le propionate de clobétasol chez la femme enceinte. Des études épidémiologiques réalisées chez des femmes enceintes ayant absorbé des corticoïdes par voie orale ont révélé un risque faible ou nul de fente palatine. **Des données limitées suggèrent un faible risque de faible poids de naissance en cas d'utilisation pendant la grossesse de grandes quantités de corticoïdes topiques d'activité forte/très forte comme le propionate de clobétasol.**

CLARELUX en flacon pressurisé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

La sécurité d'utilisation du propionate de clobétasol n'a pas été établie pendant l'allaitement.

Les glucocorticoïdes passent dans le lait maternel. CLARELUX **500 microgrammes/g, mousse pour application cutanée en flacon pressurisé** ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite, sauf en cas d'absolue nécessité.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique permettant d'évaluer l'effet des corticoïdes topiques sur la fertilité.

L'administration de clobétasol par voie sous-cutanée à des rats a entraîné une diminution de la fertilité des femelles en cas d'utilisation de la dose la plus élevée (voir rubrique 5.3)

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques réalisées avec la mousse pour application cutanée à base de propionate de clobétasol étaient des réactions au site d'application incluant des brûlures (5 %) et d'autres réactions non spécifiées (2 %).

Les effets indésirables observés avec ce médicament sont répertoriés ci-dessous par classe d'organe et selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux

Très rare : paresthésies.

Affections oculaires

Très rare : irritation oculaire.

Affections vasculaires

Très rare : distension veineuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : dermatite non spécifiée, dermatite de contact, aggravation du psoriasis, irritation, sensibilité et tension cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : brûlure au site d'application, réaction non spécifiée au site d'application ;
Très rare : érythème au site d'application, prurit au site d'application, douleur non spécifiée.

Investigations

Très rare : hématurie, augmentation du volume globulaire moyen, protéinurie, azote urinaire.

L'utilisation prolongée de quantités importantes ou le traitement de surfaces étendues peut donner lieu à une suppression surrénalienne, comme c'est le cas avec les autres corticoïdes topiques. Cet effet est susceptible d'être temporaire si la posologie hebdomadaire ne dépasse pas 50 g chez les adultes.

Un traitement prolongé et intensif par une préparation à base d'un corticoïde d'activité très forte peut causer des modifications atrophiques cutanées locales telles qu'un amincissement de la peau, des vergetures ou une dilatation des vaisseaux sanguins superficiels, notamment lors d'une utilisation sous pansements occlusifs ou au niveau des

4.8. Effets indésirables

~~Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques réalisées avec la mousse pour application cutanée à base de propionate de clobétasol étaient des réactions au site d'application incluant des brûlures (5 %) et d'autres réactions non spécifiées (2 %).~~

~~Les effets indésirables observés avec ce médicament sont répertoriés ci-dessous par classe d'organe et selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).~~

Affections du système nerveux

~~Très rare : paresthésies.~~

Affections oculaires

~~Très rare : irritation oculaire.~~

Affections vasculaires

~~Très rare : distension veineuse.~~

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

~~Très rare : dermatite non spécifiée, dermatite de contact, aggravation du psoriasis, irritation, sensibilité et tension cutanée.~~

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

~~Fréquent : brûlure au site d'application, réaction non spécifiée au site d'application ;~~

~~Très rare : érythème au site d'application, prurit au site d'application, douleur non spécifiée.~~

Investigations

~~Très rare : hématurie, augmentation du volume globulaire moyen, protéinurie, azote urinaire.~~

~~L'utilisation prolongée de quantités importantes ou le traitement de surfaces étendues peut donner lieu à une suppression surrénalienne, comme c'est le cas avec les autres corticoïdes topiques. Cet effet est susceptible d'être temporaire si la posologie hebdomadaire ne dépasse pas 50 g chez les adultes.~~

~~Un traitement prolongé et intensif par une préparation à base d'un corticoïde d'activité très forte peut causer des modifications atrophiques cutanées locales telles qu'un amincissement de la peau, des vergetures ou une dilatation des vaisseaux sanguins superficiels, notamment lors d'une utilisation sous pansements occlusifs ou au niveau des plis cutanés.~~

~~Dans de rares cas, le traitement d'un psoriasis par des corticoïdes (ou leur arrêt) semble avoir induit la forme pustuleuse de la maladie (voir rubrique 4.4).~~

plis cutanés.

Dans de rares cas, le traitement d'un psoriasis par des corticoïdes (ou leur arrêt) semble avoir induit la forme pustuleuse de la maladie (voir rubrique 4.4).

Des modifications de la pigmentation et une hypertrichose ont été observées au cours de l'utilisation de corticoïdes topiques.

En cas d'apparition de signes d'une hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement interrompu. Une exacerbation des symptômes peut alors survenir.

Les autres effets indésirables locaux associés à l'utilisation de glucocorticoïdes incluent une dermatite péri-orale, une dermatite de type rosacée, un retard de cicatrisation, un phénomène de rebond pouvant donner lieu à une dépendance aux corticoïdes et des effets oculaires. L'élévation de la pression intraoculaire et un risque accru de cataracte sont des effets indésirables connus des glucocorticoïdes. Une allergie de contact à CLARELUX ou à l'un des excipients peut également survenir. Si le produit n'est pas correctement utilisé, des infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques peuvent être masquées et/ou aggravées. Une folliculite a également été rapportée.

~~Des modifications de la pigmentation et une hypertrichose ont été observées au cours de l'utilisation de corticoïdes topiques.~~

~~En cas d'apparition de signes d'une hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement interrompu. Une exacerbation des symptômes peut alors survenir.~~

~~Les autres effets indésirables locaux associés à l'utilisation de glucocorticoïdes incluent une dermatite péri-orale, une dermatite de type rosacée, un retard de cicatrisation, un phénomène de rebond pouvant donner lieu à une dépendance aux corticoïdes et des effets oculaires. L'élévation de la pression intraoculaire et un risque accru de cataracte sont des effets indésirables connus des glucocorticoïdes. Une allergie de contact à CLARELUX ou à l'un des excipients peut également survenir. Si le produit n'est pas correctement utilisé, des infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques peuvent être masquées et/ou aggravées. Une folliculite a également été rapportée.~~

Résumé du profil de sécurité

L'utilisation prolongée de quantités importantes ou le traitement de surfaces étendues peut donner lieu à une suppression surrénalienne, comme c'est le cas avec les autres corticoïdes topiques. Cet effet est susceptible d'être temporaire si la posologie hebdomadaire ne dépasse pas 50 g chez les adultes.

Un traitement prolongé et intensif par une préparation à base d'un corticoïde d'activité très forte peut causer des modifications atrophiques cutanées locales **telles qu'une atrophie cutanée, des ecchymoses secondaires à une atrophie cutanée, une fragilité cutanée, des télangiectasies, en particulier sur le visage, des vergetures touchant particulièrement la partie proximale des membres.**

Les autres effets indésirables locaux associés à l'utilisation de glucocorticoïdes incluent une dermatite péri-orale, une dermatite de type rosacée, un retard de cicatrisation, un phénomène de rebond pouvant donner lieu à une dépendance aux corticoïdes et des effets oculaires. L'élévation de la pression intraoculaire et un risque accru de cataracte sont des effets indésirables connus des glucocorticoïdes (voir rubrique 4.4).

Dans de rares cas, le traitement d'un psoriasis par des corticoïdes (ou leur arrêt) semble avoir induit la forme pustuleuse de la maladie (voir rubrique 4.4).

Une infection secondaire peut se développer ; la chaleur et l'humidité induites par l'utilisation de pansements occlusifs favorisent l'infection bactérienne. Il faut donc nettoyer la peau avant d'appliquer un nouveau pansement. Si le produit n'est pas correctement utilisé, des infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques peuvent être masquées et/ou aggravées. Une folliculite a également été rapportée.

Une allergie de contact à CLARELUX ou à l'un des excipients peut également survenir. En cas d'apparition de signes d'une hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement interrompu. Une exacerbation des symptômes peut alors survenir.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques réalisées avec la mousse pour application cutanée à base de propionate de clobétasol étaient des réactions au site d'application incluant des brûlures (5 %) et d'autres réactions non spécifiées (2 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec ce médicament sont répertoriés ci-dessous par classe d'organe et selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organe	Fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Infections secondaires Folliculite
Affectations endocriniennes		Suppression du système hypophyso-surrénalien	
Affections du système nerveux		Paresthésies	
Affections oculaires		Irritation oculaire	Cataracte Vision floue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Vasodilatation Dermatite non spécifiée Dermatite de contact Aggravation du psoriasis	Modifications de la pigmentation Hypertrichose

		Irritation Sensibilité cutanée Tension cutanée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Brûlure au site d'application Réaction non spécifiée au site d'application	Erythème au site d'application Prurit au site d'application Douleur non spécifiée	
Investigations		Hématurie Augmentation du volume globulaire moyen Protéinurie Azote urinaire	

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 : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. CLARELUX peut toutefois être absorbé en quantités suffisantes pour provoquer des effets systémiques. En cas d'apparition de signes d'hypercorticisme, le traitement doit être arrêté progressivement et, à cause du risque de suppression surrénale aiguë, ceci doit être fait sous surveillance médicale.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. CLARELUX **en flacon pressurisé** peut toutefois être absorbé en quantités suffisantes pour provoquer des effets systémiques. En cas d'apparition de signes d'hypercorticisme, le traitement doit être arrêté progressivement et, à cause du risque de suppression surrénale aiguë, ceci doit être fait sous surveillance médicale (**voir section 4.4**).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Corticostéroïdes d'activité très forte,

Code ATC : D07A D01

Mécanisme d'action

Comme les autres corticoïdes topiques, le propionate de clobétasol a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme précis de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques dans le traitement des dermatoses répondant aux corticoïdes n'est pas élucidé. Néanmoins, les corticoïdes agiraient par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A2, dénommées « lipocortines ».

On présume que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation, tels que les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A2.

Une étude de vasoconstriction a révélé que CLARELUX présente une puissance comparable à celle des autres formulations de propionate de clobétasol, sur base de la réponse par blanchissement de la peau.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Corticostéroïdes d'activité très forte,

Code ATC : D07A D01

Mécanisme d'action

Comme les autres corticoïdes topiques, le propionate de clobétasol a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme précis de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques dans le traitement des dermatoses répondant aux corticoïdes n'est pas élucidé. Néanmoins, les corticoïdes agiraient par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A2, dénommées « lipocortines ».

On présume que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation, tels que les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A2.

Effets pharmacodynamiques

Une étude de vasoconstriction a révélé que CLARELUX présente une puissance comparable à celle des autres formulations de propionate de clobétasol, sur base de la réponse par blanchissement de la peau.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de la mousse à 0,05 % de propionate de clobétasol (PC) ont été démontrées lors d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo et comparateur actif (solution de PC) : 188 participants adultes ont été traités pour un psoriasis modéré à sévère du cuir chevelu pendant 2 semaines. Les produits ont été appliqués deux fois par jour sur toute la surface du cuir chevelu. Le prurit, la desquamation, l'érythème et l'épaisseur des plaques ont été évalués au bout de 2 semaines de traitement. Ces manifestations étaient absentes ou quasiment absentes chez 74 % des participants qui utilisaient la mousse de PC, contre 6-10 % du groupe placebo et 61 % du groupe solution de PC. Tous les signes et symptômes de la maladie ont été significativement améliorés après les 2 semaines de traitement, mais également après 2

semaines sans traitement.

Les données cliniques obtenues chez les enfants et les adolescents ont montré que la mousse de clobétasol est sûre et efficace pour le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Un essai randomisé en double aveugle contre excipient placebo a été réalisé chez 497 patients âgés de 12 ans ou plus. (253 patients ont reçu de la mousse de clobétasol en émulsion, 123 patients ont reçu la mousse d'excipient et 121, la pommade de clobétasol, chaque groupe pendant deux semaines.) Environ 27 % des participants étaient des adolescents. Par comparaison à la mousse d'excipient, la mousse de clobétasol était presque 4 fois plus efficace pour le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré dans la population totale (47 % contre 12 %). L'efficacité était similaire chez les adolescents et les adultes, et l'incidence des événements indésirables était comparable pour la mousse de clobétasol et la mousse d'excipient chez les participants adultes et enfants dès l'âge de 12 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les corticoïdes administrés par voie topique peuvent être absorbés par une peau saine intacte.

L'importance de l'absorption cutanée des corticoïdes topiques est déterminée par plusieurs facteurs comprenant le véhicule et l'intégrité de la barrière épidermique. L'occlusion, l'inflammation et/ou d'autres processus pathologiques au niveau de la peau peuvent également augmenter l'absorption cutanée.

Une fois absorbés au niveau de la peau, les corticoïdes topiques suivent des voies pharmacocinétiques similaires à celles des corticoïdes administrés par voie systémique. Ils sont principalement métabolisés au niveau du foie, puis éliminés par voie rénale. Certains corticoïdes et leurs métabolites s'éliminent également par voie biliaire.

Lors d'une étude pharmacocinétique contrôlée, 3 sujets sur 13 ont présenté une suppression surrénalienne réversible à un moment quelconque d'un traitement de 14 jours par CLARELUX sur au moins 20 % de la surface corporelle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'importance de l'absorption cutanée des corticoïdes topiques est déterminée par plusieurs facteurs comprenant l'excipient, le vecteur, l'intégrité de la barrière épidermique, la sévérité de la maladie et la surface traitée. L'occlusion, l'inflammation et/ou d'autres processus pathologiques au niveau de la peau peuvent également augmenter l'absorption cutanée.

Les corticoïdes administrés par voie topique peuvent être absorbés à partir de la peau saine intacte.

Métabolisme et élimination

Une fois absorbés au niveau de la peau, les corticoïdes topiques suivent des voies pharmacocinétiques similaires à celles des corticoïdes administrés par voie systémique. Ils sont principalement métabolisés au niveau du foie, puis éliminés par voie rénale. Certains corticoïdes et leurs métabolites s'éliminent également par voie biliaire.

Lors d'une étude pharmacocinétique contrôlée, 3 sujets sur 13 ont présenté une suppression surrénalienne réversible à un moment quelconque d'un traitement de 14 jours par CLARELUX sur au moins 20 % de la surface corporelle.

<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Chez l'animal, l'administration parentérale de corticoïdes (dont le propionate de clobétasol) pendant la gestation peut causer des anomalies du développement fœtal, incluant une fente palatine et un retard de croissance intra-utérine. Les études réalisées chez l'animal ont indiqué que l'exposition intra-utérine aux corticoïdes peut contribuer au développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques durant la vie adulte, mais les éléments démontrant la survenue de ces effets chez l'être humain sont insuffisants (voir rubrique 4.6).</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer la sécurité, les propriétés pharmacologiques et le potentiel carcinogène du clobétasol en cas d'administration topique.</p> <p>Chez l'animal, l'administration parentérale de corticoïdes (dont le propionate de clobétasol) pendant la gestation peut causer des anomalies du développement fœtal, incluant une fente palatine et un retard de croissance intra-utérine. Les études réalisées chez l'animal ont indiqué que l'exposition intra-utérine aux corticoïdes peut contribuer au développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques durant la vie adulte, mais les éléments démontrant la survenue de ces effets chez l'être humain sont insuffisants (voir rubrique 4.6).</p> <p>Dans des études de fertilité, l'administration sous-cutanée de propionate de clobétasol à des rats à des doses allant de 6,25 à 50 microgrammes/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles. Une augmentation des pertes embryofœtales chez les femelles ainsi que des arrêts de croissance et des atrophies thymiques dans les portées ont été observés à la dose la plus élevée.</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients</p> <p>Ethanol anhydre Eau purifiée Propylène glycol Alcool cétylique Alcool stéarylique Polysorbate 60 Acide citrique anhydre Citrates de potassium Gaz propulseur : propane/n-butane/isobutane</p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients</p> <p>Ethanol anhydre, eau purifiée, propylène glycol, alcool cétylique, alcool stéarylique, polysorbate 60, acide citrique anhydre, citrate de potassium, gaz propulseur : propane/n-butane/isobutane.</p>