



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 décembre 2018

*propionate de clobétasol*

### **CLOBEX 500 microgrammes/g, shampooing**

1 flacon de 125 ml (CIP : 34009 379 523 0 9)

Laboratoire GALDERMA INTERNATIONAL

|                        |                                                                                  |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>D07AD01 (corticostéroïdes d'activité très forte)</b>                          |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                           |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)                                           |
| Indications concernées | <b>« Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte. »</b> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|                                                                  |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 08/06/2007<br><br><u>Rectificatif du 24/08/2017</u> : Mise à jour de l'ensemble des rubriques du RCP (voir le détail en annexe). |                                                                                                                                                           |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                           |
| Classification ATC                                               | D<br>D07<br>D07A<br>D07AD<br>D07AD01                                                                                                                                                    | Dermatologie<br>Corticoïdes, préparations dermatologiques<br>Corticoïdes non associés<br>Corticostéroïdes d'activité très forte (groupe IV)<br>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 28/10/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement/de réévaluation du 16/10/2013, la Commission a considéré que le SMR de CLOBEX 500 µg/g, shampooing restait important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo, réalisée au Japon. Il ne peut être tenu compte de cette étude dans la mesure où l'on ne dispose pas du rapport de l'étude et où la publication de cette étude est en japonais.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/03/2010 au 28/02/ 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques suivantes (voir le détail des modifications en annexe) :

« Posologie et mode d'administration » :

- Ajout de la dose totale de 40 g par semaine à ne pas dépasser.
- Ajout de paragraphes pour les populations spéciales : personnes âgées, personnes avec atteinte rénale et atteinte hépatique.

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : révision complète du paragraphe

« Grossesse et allaitement » : ajout d'un paragraphe mentionnant l'absence de données de sur l'effet du clobétasol sur la fertilité.

« Effets indésirables » : révision complète du paragraphe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 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 la spécialité CLOBEX a été estimé à 202 000.

CLOBEX 500 µg/g, shampooing est majoritairement prescrit dans le traitement des psoriasis (48 % des prescriptions) et le traitement des dermites (11% des prescriptions).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16/10/2013, la place de CLOBEX, shampooing, dans la stratégie thérapeutique du traitement du psoriasis du cuir chevelu n'a pas été modifiée.

CLOBEX est un corticoïde d'activité très forte applicable 1 fois par jour sur le cuir chevelu sec, il doit être rincé à fond après 15 min d'application.

Cette spécialité doit être utilisée en deuxième intention après réponse non satisfaisante à un corticoïde moins puissant. Sa durée d'utilisation est limitée à 4 semaines au maximum.

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

## 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 16/10/2013 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psycho-social grave dans ses formes sévères.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de CLOBEX 500 µg/g, shampooing sur le cuir chevelu est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par les analogues de la vitamine D3 et certains dermocorticoïdes d'activité forte (classe II).
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLOBEX 500 µg/g, shampooing, reste important dans l'indication et aux posologies 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 RCP en vigueur lors du dernier examen de la Commission et lors de la dernière actualisation le 24/08/2017

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b><br/>CLOBEX 500 microgrammes/g, shampooing</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b><br/>Propionate de clobétasol 500 microgrammes<br/>Pour 1 g de shampooing<br/>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b><br/>Shampooing.<br/>Shampooing liquide visqueux translucide, incolore à jaune pâle d'odeur alcoolique.</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b><br/>Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte.</p> <p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b><br/>Pour usage cutané sur le cuir chevelu uniquement.<br/>CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing doit être appliqué une fois par jour directement sur le cuir chevelu sec, en faisant attention à bien couvrir et masser les lésions. Une quantité équivalente à environ une ½ cuillère à soupe (environ 7,5 ml) par application est suffisante pour couvrir tout le cuir chevelu. Laisser agir – sans couvrir - CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing pendant 15 minutes avant de rincer. Se laver les mains</p> | <p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b><br/>CLOBEX 500 microgrammes/g, shampooing</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b><br/>Propionate de clobétasol .....<br/>Pour 1 g de shampooing<br/>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b><br/>Shampooing.<br/>Shampooing liquide visqueux translucide, incolore à jaune pâle d'odeur alcoolique.</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b><br/>Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte.</p> <p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b><br/><b>Posologie</b><br/>Pour usage cutané <del>sur le cuir chevelu uniquement.</del><br/>CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing doit être appliqué une fois par jour directement sur le cuir chevelu sec, en faisant attention à bien couvrir et masser les lésions. Une quantité équivalente à environ une ½ cuillère à soupe (environ 7,5 ml) par application est suffisante pour couvrir tout le cuir</p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>soigneusement après l'application. Après 15 minutes, le produit doit être rincé avec de l'eau et/ou les cheveux peuvent être lavés en ajoutant si nécessaire une quantité supplémentaire de shampoing normal afin de faciliter le nettoyage. Ensuite, les cheveux peuvent être séchés comme d'habitude. La durée du traitement ne devrait pas dépasser 4 semaines. Dès l'obtention du résultat clinique escompté, les applications seront espacées ou remplacées si besoin par un autre traitement. S'il n'y a pas d'amélioration visible au bout de 4 semaines, une réévaluation du diagnostic peut être nécessaire.</p> <p>Des traitements répétés par CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing peuvent être utilisés pour traiter les poussées de psoriasis, à condition que le patient soit sous contrôle médical régulier.</p> <p><b><u>Utilisation chez les enfants :</u></b></p> <p>L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. L'utilisation est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> | <p>chevelu.</p> <p><u>La dose totale ne doit pas excéder 40 g par semaine.</u></p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Pour usage cutané <u>sur le cuir chevelu uniquement.</u></p> <p>Laisser agir – sans couvrir -<u>Après application,</u> CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing <u>doit rester posé sans être couvert</u> pendant 15 minutes <del>avant de rincer</del>. Se laver les mains soigneusement après l'application. Après 15 minutes, le produit doit être rincé <u>à fond</u> avec de l'eau et/ou les cheveux peuvent être lavés en ajoutant si nécessaire une quantité supplémentaire de shampoing normal afin de faciliter le nettoyage. Ensuite, les cheveux peuvent être séchés comme d'habitude.</p> <p>La durée du traitement ne devrait pas dépasser 4 semaines. Dès l'obtention du résultat clinique escompté, les applications seront espacées ou remplacées si besoin par un autre traitement. S'il n'y a pas d'amélioration visible au bout de 4 semaines, une réévaluation du diagnostic peut être nécessaire.</p> <p>Des traitements répétés par CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing peuvent être utilisés pour traiter les poussées de psoriasis, à condition que le patient soit sous contrôle médical régulier.</p> <p><b><u>Utilisation chez les enfants :</u></b></p> <p><b><u>Population spéciale</u></b></p> <p><u>Personnes âgées :</u></p> <p><u>Les données de sécurité et d'efficacité de CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing chez les patients gériatriques âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.</u></p> <p><u>Atteinte rénale :</u></p> <p><u>CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale.</u></p> <p><u>Atteinte hépatique :</u></p> <p><u>Les patients ayant de sévères dysfonctionnements hépatiques doivent être traités avec une attention particulière et surveillés de près pour les effets</u></p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</li> <li>• Infections de la peau d'origine bactérienne, virale (varicelle, herpes simplex, herpes zoster), fongique ou parasitaire et maladies cutanées spécifiques (tuberculose cutanée, maladies cutanées dues à la syphilis).</li> <li>• CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing ne doit pas être appliqué sur les yeux (risque de glaucome) ou sur des plaies ulcérées.</li> <li>• Enfants de moins de 2 ans.</li> </ul> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec précaution pour de nombreuses raisons, y compris l'effet rebond après l'arrêt du traitement, l'apparition d'une tolérance (tachyphylaxie) et l'apparition d'une toxicité locale ou systémique. Dans de rares cas, le traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes (ou son retrait) est suspecté d'avoir provoqué un psoriasis pustuleux généralisé en cas d'utilisation topique intensive et prolongée. Dans de très rares cas, une hypersensibilité aux corticostéroïdes peut être observée. Ceci peut être suspecté en cas de résistance au traitement.</p> <p>En général, un traitement continu à long terme avec des corticostéroïdes, l'utilisation d'un bonnet occlusif ou un traitement chez l'enfant peut conduire à un risque d'effets systémiques plus élevé. Dans de tels cas, la surveillance médicale doit être renforcée et les patients doivent être évalués périodiquement pour vérifier une suppression éventuelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ces effets systémiques disparaissent à l'arrêt du traitement. Cependant, l'arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë, particulièrement chez l'enfant. Si l'utilisation de CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing est nécessaire chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, il est recommandé de réévaluer le traitement chaque</p> | <p><u>secondaires.</u></p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. L'utilisation est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hypersensibilité à <del>la substance active ou à l'un des excipients-</del> <u>mentionnés à la rubrique 6.1</u></li> <li>▶ Infections de la <del>CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing ne doit pas être appliqué sur une</del> peau <u>ayant une infection</u> d'origine bactérienne, virale (varicelle, <del>herpes</del><u>herpès</u> simplex, herpes zoster), fongique ou parasitaire, <u>des plaies ulcérées</u> et maladies cutanées spécifiques (tuberculose cutanée, maladies cutanées dues à la syphilis).</li> <li>▶ CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing ne doit pas être appliqué sur les yeux <u>et les paupières</u> (risque de glaucome) <del>ou sur des plaies ulcérées, risque de cataracte).</del></li> <li>▶ Enfants de moins de 2 ans.</li> </ul> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><del>Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec précaution pour de nombreuses raisons, y compris l'effet rebond après l'arrêt du traitement, l'apparition d'une tolérance (tachyphylaxie) et l'apparition d'une toxicité locale ou systémique. Dans de rares cas, le traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes (ou son retrait) est suspecté d'avoir provoqué un psoriasis pustuleux généralisé en cas d'utilisation topique intensive et prolongée. Dans de très rares cas, une hypersensibilité aux corticostéroïdes peut être observée. Ceci peut être suspecté en cas de résistance au traitement.</del></p> <p><u>En général, une hypersensibilité aux corticostéroïdes peut être observée.</u></p> <p><u>Par conséquent, le Clobetasol propionate n'est pas recommandé chez les patients ayant une hypersensibilité à d'autres corticostéroïdes.</u></p> <p><u>Un</u> traitement continu à long terme avec des corticostéroïdes, l'utilisation d'un bonnet occlusif <del>ou un, le</del> traitement <u>des grandes surfaces surtout</u> chez l'enfant peut <u>favoriser l'absorption et</u> conduire à un risque d'effets</p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>semaine.</p> <p>CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing est destiné uniquement au traitement du psoriasis du cuir chevelu et ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres zones cutanées. En particulier, CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing n'est pas recommandé pour l'utilisation sur le visage, les paupières, les régions intertrigineuses (aisselles, régions ano-génitales) ainsi que sur les surfaces cutanées érosives car elle pourrait augmenter le risque d'évènements indésirables topiques tels qu'atrophie cutanée, télangiectasie ou dermite cortico-induite.</p> <p>En cas d'application accidentelle de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing dans les yeux, rincer l'œil affecté abondamment à l'eau.</p> | <p>systémiques plus élevé. Dans de tels cas, la surveillance médicale <del>doit</del><u>devrait</u> être renforcée et les patients <del>doivent</del><u>peuvent</u> être évalués périodiquement pour vérifier une suppression éventuelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.</p> <p><u>Ces-L'absorption systémique des corticostéroïdes topiques induits par une utilisation prolongée surtout sur les grandes surfaces a entraîné une suppression surrénalienne réversible avec le potentiel d'insuffisance glucocorticoïde, les manifestations du syndrome de Cushing chez certains patients. De tels effets systémiques disparaissent à l'arrêt duse résolvent lorsque le traitement est arrêté.</u> Cependant, <u>l'arrêt brutalune interruption abrupte</u> peut <u>être suivi d'uneentraîner une</u> insuffisance surrénale aiguë, <u>particulièrement chez l'enfant. Si l'utilisation de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing est nécessaire chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, il est recommandé de réévaluer le traitement chaque semaineen particulier chez les enfants.</u></p> <p><u>CLOBEXUn patient avec un diabète sucré sévère doit être traité avec une attention particulière et surveiller de près pour les effets secondaires.</u></p> <p><u>Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec précaution car le développement de la tolérance (tachyphylaxie) peut se produire ainsi que la toxicité locale, comme l'atrophie cutanée, l'infection et la télangiectasie de la peau.</u></p> <p><u>Clobex 500 microgrammes/ / g shampooing est destiné-uniquement destiné au traitement du psoriasis du cuir chevelu et ne doit pas être utilisé pour traiter d'autresd'autres zones cutanées. En particulier, CLOBEXClobex 500 microgrammes/ / g shampooing n'estn'est pas recommandé pour l'utilisation sur-l'utilisation dans le visage, les paupières, les régions-zones intertrigineuses (aisselles, régions ano-génitales) ainsi queaxiales et génito-anales) et sur lesd'autres surfaces cutanées érosives de la peau car ellecela pourrait augmenter le risque d'évènementsd'effets indésirables topiques tels qu'atrophie cutanée, télangiectasie ou dermite cortico-tels que les changements atrophiques, les télangiectasies, une dermatite induite par les corticostéroïdes ou une infection secondaire. Le visage, plus que d'autres régions du corps, peut présenter des changements atrophiques après un traitement prolongé avec des corticostéroïdes topiques puissants.</u></p> <p><u>En cas d'application accidentelle Dans de rares cas, le traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes (ou son retrait) peut provoquer un psoriasis pustulaire généralisé en cas d'usage topique intensif et prolongé.</u></p> |



| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                            | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p data-bbox="136 1225 1079 1284"><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p data-bbox="136 1326 1079 1353">Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.</p> <p data-bbox="136 1394 1079 1422"><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> | <p data-bbox="1079 231 2027 290"><u>Le propionate de Clobetasol, n'est pas recommandé chez les patients atteints d'acné vulgaire, de rosacée ou de <del>GLOBEX</del>dermatite périorale.</u></p> <p data-bbox="1079 311 2027 434"><u>Il peut y avoir un risque d'effet rebond après le traitement ou de rechute lors d'une interruption abrupte du traitement par le propionate de clobétasol. La surveillance médicale devrait donc continuer dans la période de post-traitement.</u></p> <p data-bbox="1079 454 2027 513"><u>Si Clobex 500 microgrammes / g shampooing pénètre dans l'œil, l'œil affecté doit être rincé avec beaucoup d'eau.</u></p> <p data-bbox="1079 534 2027 715"><u>Les patients devraient être invités à utiliser Clobex 500 microgrammes / g shampooing dans les yeux, rincer l'œil affecté abondamment à l'eau pour le minimum de temps nécessaire pour obtenir les résultats souhaités. Si des signes d'intolérance locale apparaissent, l'application doit être suspendue jusqu'à ce qu'elles disparaissent. Si des signes d'hypersensibilité apparaissent, l'application doit être arrêtée immédiatement.</u></p> <p data-bbox="1079 735 2027 826"><u>Afin d'éviter toute interaction avec les teintures capillaires, comme les colorants pour cheveux, le shampooing au propionate de clobétasol doit être rincé à fond.</u></p> <p data-bbox="1079 847 2027 874"><b><u>Population pédiatrique</u></b></p> <p data-bbox="1079 895 2027 1018"><u>Dans ce groupe d'âge, un retard de croissance peut également être observé en cas d'absorption systémique de corticostéroïdes topiques. Clobex 500 microgrammes / g shampooing ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans.</u></p> <p data-bbox="1079 1038 2027 1129">Si Clobex 500 microgrammes / g shampooing est utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, le traitement doit être revu chaque semaine.</p> <p data-bbox="1079 1150 2027 1225"><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p data-bbox="1079 1230 2027 1257">Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.</p> <p data-bbox="1079 1294 2027 1337"><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p data-bbox="1079 1342 2027 1385"><b><u>Grossesse</u></b></p> <p data-bbox="1079 1390 2027 1433">Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du</p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du propionate de clobetasol chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</p> <p>CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>Les corticostéroïdes administrés par voie systémique passent dans le lait maternel. Il n'y a pas d'effet sur les enfants rapportés à ce jour. Néanmoins, comme il n'existe pas suffisamment de données sur un passage possible du clobéatasol propionate topique dans le lait maternel ainsi que sur les conséquences biologiques et cliniques, CLOBEX 500 microgrammes/g, shampooing ne doit pas être prescrit aux femmes allaitantes sauf en cas de réelle nécessité.</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>En tant que corticostéroïde topique CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Pendant le développement clinique de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, sur un total de 558 patients traités avec CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les sensations d'inconfort cutané. Leur incidence est d'environ 5%. La plupart de ces effets indésirables sont considérés comme légers à modérés et ne sont liés ni à la race ni au genre. Des signes cliniques d'irritation ont peu fréquemment été rapportés (0,5 %). Aucun événement indésirable grave lié au produit n'a été rapporté au cours des études cliniques.</p> | <p>propionate de clobetasol chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</p> <p>CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>Les corticostéroïdes administrés par voie systémique passent dans le lait maternel. Il n'y a pas d'effet sur les enfants rapportés à ce jour. Néanmoins, comme il n'existe pas suffisamment de données sur un passage possible du clobéatasol propionate topique dans le lait maternel ainsi que sur les conséquences biologiques et cliniques, CLOBEX 500 microgrammes/g, shampooing ne doit pas être prescrit aux femmes allaitantes sauf en cas de réelle nécessité.</p> <p><b><u>Fertilité</u></b></p> <p><u>Aucunes données disponibles. Voir section 5.3.</u></p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>En tant que corticostéroïde topique CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p><b><u>Résumé du profil de sécurité</u></b></p> <p>Pendant le développement clinique de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, sur un total de 558 patients traités avec CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les sensations <del>d'inconfort</del><b>de brûlure</b> cutané. Leur incidence est d'environ <b>52,8</b>%. La plupart de ces effets indésirables sont considérés comme légers à modérés et ne sont liés ni à la race ni au genre. Des signes cliniques d'irritation <b>de la peau</b> ont peu fréquemment été rapportés (0,<b>52</b> %). Aucun événement indésirable grave lié au produit n'a été rapporté au cours des études cliniques.</p> <p>Si des signes d'intolérance locale apparaissent, l'application doit être</p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                                                                | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Si des signes d'intolérance locale apparaissent, l'application doit être interrompue jusqu'à ce qu'ils disparaissent. Si des signes d'hypersensibilité surviennent, le traitement doit être interrompu immédiatement.</p> <p>Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables pouvant être imputables au traitement par classe d'organe et par fréquence absolue :</p> |                                  |                                                                | <p>interrompue jusqu'à ce qu'ils disparaissent. Si des signes d'hypersensibilité surviennent, le traitement doit être interrompu immédiatement.</p> <p><del>Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables pouvant être imputables au traitement par classe d'organe et par fréquence absolue :</del></p> <p><u>Liste des effets indésirables</u></p> <p><u>Les effets indésirables sont classés par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence, en utilisant les conventions suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100), Rare (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000), Très rare (&lt; 1/10 000), Non connu (ne peut être estimé avec les données disponibles) et ont été reportés pour CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing dans les études cliniques et post-marketing (voir tableau 1).</u></p> <p><u>Tableau 1 – Effets indésirables</u></p> |                     |                                                                                                                |
| Classe d'organe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Incidence                        | Effets indésirables                                            | ClasseClasses de système d'organe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | FréquenceIncidence  | Effets indésirables                                                                                            |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Fréquent (≥1/100, <1/10)         | Gêne cutanée.<br>Acné/folliculite<br>Signe locaux d'irritation | <u>Affections endocriniennes</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <u>Peu fréquent</u> | <u>Suppression surrénale</u><br><u>Syndrome de Cushing</u>                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) | Prurit<br>Urticaire<br>Télangiectasie<br>Atrophie cutanée      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     |                                                                                                                |
| Affections oculaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fréquent (≥1/100, <1/10)         | Brûlure ou picotements au niveau des yeux.                     | <u>Affections oculaires</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <u>Peu fréquent</u> | <u>Brûlure/picotements des yeux.</u><br><u>Irritation des yeux</u><br><u>Sensation de compression oculaire</u> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <u>Peu fréquent</u> | <u>Glaucome</u>                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                                | <u>Affection du système immunitaire</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <u>Peu fréquent</u> | <u>Hypersensibilité</u>                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                                | <u>Affection du système nerveux</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <u>Peu fréquent</u> | <u>Maux de tête</u>                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                                | <u>Affection de la peau et des tissus</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <u>Fréquent</u>     | <u>Sensation de brûlure de la peau</u>                                                                         |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>aggraver une rosacée. Pendant le développement de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, l'atrophie cutanée a été évaluée par mesure à ultra-son de l'épaisseur de la peau lors d'un essai clinique spécifique mené sur 13 patients. Après 4 semaines de traitement avec CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, aucun amincissement de la peau n'a été observé.</p> <p>Il a été rapporté des cas de changement de pigmentation, acné, éruption de pustules et hypertrichose avec les corticostéroïdes topiques.</p> | <p><u>cutanés</u></p> <p><del>Affections de la peau et du tissu sous-cutané.</del></p> <p>Affections oculaires</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><del>Fréquent (≥1/100, &lt;1/10)</del></p> <p><del>Peu fréquent (→ 1/1000, &lt; 1/100)</del></p> <p><del>Fréquent (≥1/100, &lt;1/10)</del></p> | <p><u>Folliculite</u></p> <p><u>Douleur cutanée</u></p> <p>Gêne cutanée:</p> <p><u>Prurits</u></p> <p>Acné/<del>folliculite</del></p> <p><del>Signe locaux d'irritation</del></p> <p><del>Prurit</del></p> <p>Urticaire</p> <p><u>Œdème cutané</u></p> <p>Télangiectasie</p> <p><u>Psoriasis (aggravation)</u></p> <p><u>Alopécie</u></p> <p><u>Sécheresse cutanée</u></p> <p>Urticaire</p> <p>Atrophie cutanée</p> <p><u>Brûlure ou picotements au niveau des yeux.Irritation de la peau</u></p> <p>Tiraillement de la peau</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>Peu fréquent</u></p>                                                                                                                        | <p><u>Dermatite allergique de contact</u></p> <p><u>Erythème</u></p> <p><u>Rougeur</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><del>L'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques, le traitement de zones étendues ou l'utilisation de grandes quantités peut entraîner un effet de classe : une absorption systémique suffisante pour produire des signes d'hypercortisolisme (syndrome de Cushing) ou la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En cas de suppression de l'axe hypothalamo-</del></p> |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| RCP lors du précédent passage en Commission | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | <p><del>hypophysaire, celui-ci est transitoire et s'accompagne d'un retour rapide à des valeurs normales. Cependant</del> CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing devant être appliqué pendant seulement 15 minutes avant d'être rincé, l'absorption systémique est rarement observée (voir rubrique 5.2) et en conséquence le risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire est très faible en comparaison avec des corticostéroïdes puissants qui ne se rincent pas. <del>Aucune</del><u>Si la</u> suppression de <del>l'axe</del><u>l'axe</u> hypothalamo-hypophysaire-surrénalien <del>n'a été observé pendant les essais cliniques se produit, il devrait être transitoire</del> avec CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing.<u>un retour rapide aux valeurs normales.</u></p> <p><u>Un</u><del>La</del> cataracte <del>a été signalée quand les corticostéroïdes ont été appliqués sur les yeux ou les paupières.</del></p> <p><u>L'</u><del>immunosuppression et les infections opportunistes ont été signalées en cas d'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques puissants dans de rares cas.</del></p> <p><u>Un</u> retard de croissance peut être observé chez les enfants en cas d'absorption systémique de corticostéroïdes topique.</p> <p><del>Bien que non observé avec CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing, un traitement prolongé et/ou intensif avec une préparation à base de corticostéroïdes puissants peut entraîner une atrophie cutanée locale avec amincissement de la peau, stries, télangiectasie, érythème, purpura, dermatite de contact. Appliqués sur le visage, les corticostéroïdes très puissants peuvent provoquer une dermite péri-orale, une atrophie cutanée ou aggraver une rosacée. Pendant le développement de CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing, l'atrophie cutanée a été évaluée par mesure à ultra-son de l'épaisseur de la peau lors d'un essai clinique spécifique mené sur 13 patients. Après 4 semaines de traitement avec CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing, aucun amincissement de la peau n'a été observé</del><u>des stries, un purpura et un psoriasis pustuleux généralisé.</u></p> <p><u>Les effets rebond peuvent survenir lors de l'arrêt du traitement.</u></p> <p><u>Appliqués sur le visage, les corticostéroïdes très puissants peuvent aussi provoquer une dermite péri-orale, ou aggraver une rosacée.</u></p> <p>Il a été rapporté des cas de changement de pigmentation, <del>acné</del>, éruption de pustules et hypertrichose avec les corticostéroïdes topiques.</p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Le surdosage aigu est très peu probable ; cependant, en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des signes d'hypercortisolisme peuvent apparaître et, dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement. Cependant, cet arrêt progressif doit être fait sous surveillance médicale à cause du risque de suppression surrénale aiguë.</p> <p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Classe pharmacothérapeutique : CORTICOIDES D'ACTIVITE TRES FORTE (Groupe IV)<br/>Code ATC : D07AD01</p> <p>Comme les autres corticostéroïdes topiques, le propionate de clobétasol a une activité anti-inflammatoire, anti-prurigineuse, et des propriétés vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'est pas élucidé. Cependant, les corticostéroïdes agiraient par une induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, dénommées lipocortines.</p> <p>Il est postulé que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides de la membrane par la phospholipase A<sub>2</sub>.</p> <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> | <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p><u>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 : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</u></p> <p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Le surdosage aigu est très peu probable ; cependant, en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des signes d'hypercortisolisme peuvent apparaître et, dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement. Cependant, cet arrêt progressif doit être fait sous surveillance médicale à cause du risque de suppression surrénale aiguë.</p> <p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Classe pharmacothérapeutique : CORTICOIDES D'ACTIVITE TRES FORTE (Groupe IV) <b><u>Code ATC : D07AD01</u></b></p> <p><del>Code ATC : D07AD01</del></p> <p><b><u>Mécanisme d'action</u></b></p> <p>Comme les autres corticostéroïdes topiques, le propionate de clobétasol a une activité anti-inflammatoire, anti-prurigineuse, et des propriétés vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'est pas élucidé. Cependant, les corticostéroïdes agiraient par une induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, dénommées lipocortines.</p> <p>Il est postulé que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides de la membrane par la phospholipase A<sub>2</sub>.</p> |

| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Les études <i>in vitro</i> de libération-pénétration sur la peau de l'homme ont montré que seulement un petit pourcentage (0,1%) de la dose appliquée de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing est retrouvé dans l'épiderme (stratum corneum inclus) après application pendant 15 minutes et rinçage. La très faible absorption locale du propionate de clobétasol de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, lorsque ce dernier est appliqué conformément aux recommandations d'utilisation clinique (15 minutes avant rinçage), a résulté en une exposition systémique négligeable dans les études chez l'animal et chez l'homme.</p> <p>Les études cliniques disponibles montrent que seulement 1 patient sur 141 a une concentration plasmatique quantifiable de propionate de clobétasol (0,43 ng/ml).</p> <p>Les données pharmacocinétiques actuelles indiquent que des effets systémiques dus au traitement clinique par CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing sont hautement improbables étant donnée la faible biodisponibilité systémique du propionate de clobétasol.</p> <p><b>5.3. Données de sécurité préclinique</b></p> <p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La carcinogénicité du clobétasol n'a pas été étudiée.</p> <p>Chez le lapin, CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing s'est révélé légèrement irritant pour la peau et les yeux ; aucune hypersensibilité retardée n'a été observée sur la peau du cochon d'Inde.</p> <p>Dans les études de toxicité congénitale chez le lapin et la souris, le propionate de clobétasol s'est révélé tératogène lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée à de faibles doses. Dans une étude d'embryotoxicité réalisée sur des rats avec le clobétasol par voie topique, une immaturité fœtale et des malformations du squelette et des viscères ont été observées à des doses relativement faibles. En plus des malformations, des études chez l'animal exposé à des fortes doses systémiques de glucocorticoïdes pendant la grossesse ont aussi montré d'autres effets sur les portées, comme des retards de croissance intra utérine. La pertinence clinique des effets du clobétasol et des autres corticostéroïdes dans les études de développement animal est inconnue.</p> | <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>Les études <i>in vitro</i> de libération-pénétration sur la peau de l'homme ont montré que seulement un petit pourcentage (0,1%) de la dose appliquée de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing est retrouvé dans l'épiderme (stratum corneum inclus) après application pendant 15 minutes et rinçage. La très faible absorption locale du propionate de clobétasol de CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing, lorsque ce dernier est appliqué conformément aux recommandations d'utilisation clinique (15 minutes avant rinçage), a résulté en une exposition systémique négligeable dans les études chez l'animal et chez l'homme.</p> <p>Les études cliniques disponibles montrent que seulement 1 patient sur <del>141</del><sup>126</sup> a une concentration plasmatique quantifiable de propionate de clobétasol (0,43 ng/ml).</p> <p>Les données pharmacocinétiques actuelles indiquent que des effets systémiques dus au traitement clinique par CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing sont hautement improbables étant <del>donnée</del><sup>donné</sup> la faible <del>biodisponibilité</del><sup>exposition</sup> systémique du propionate de clobétasol <u>après administration topique</u>.</p> <p><b>5.3. Données de sécurité préclinique</b></p> <p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La carcinogénicité du clobétasol n'a pas été étudiée.</p> <p>Chez le lapin, CLOBEX 500 microgrammes/g shampooing s'est révélé légèrement irritant pour la peau et les yeux ; aucune hypersensibilité retardée n'a été observée sur la peau du cochon d'Inde.</p> <p>Dans les études de toxicité congénitale chez le lapin et la souris, le propionate de clobétasol s'est révélé tératogène lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée à de faibles doses. Dans une étude d'embryotoxicité réalisée sur des rats avec le clobétasol par voie topique, une immaturité fœtale et des malformations du squelette et des viscères ont été observées à des doses relativement faibles. En plus des malformations, des études chez l'animal exposé à des fortes doses systémiques de glucocorticoïdes pendant la grossesse ont aussi montré d'autres effets sur les portées, comme des</p> |



| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1. Liste des excipients</b></p> <p>Ethanol à 96 pour cent, alkyl diméthyl coco-bétaïne, laureth sulfate de sodium, polyquaternium-10, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau purifiée.</p> <p><b>6.2. Incompatibilités</b></p> <p>Sans objet.</p> <p><b>6.3. Durée de conservation</b></p> <p>3 ans.<br/>Après première ouverture, à conserver pendant 4 semaines.</p> <p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b></p> <p>A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.</p> <p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p> <p>30 ml, 60 ml ou 125 ml en flacon polyéthylène haute densité (PEHD).<br/>Le flacon de 30ml est fermé par un bouchon à vis en polypropylène.<br/>Les flacons de 60ml et de 125ml sont fermés par un bouchon clipsé en polypropylène.<br/>1 g de shampooing correspond à 1 ml de shampooing.<br/>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b></p> <p>Pas d'exigences particulières.</p> <p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></p> | <p>retards de croissance intra utérine. La pertinence clinique des effets du clobétasol et des autres corticostéroïdes dans les études de développement animal est inconnue.</p> <p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1. Liste des excipients</b></p> <p>Ethanol à 96 pour cent, alkyl diméthyl coco-bétaïne, laureth sulfate de sodium, polyquaternium-10, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau purifiée.</p> <p><b>6.2. Incompatibilités</b></p> <p>Sans objet.</p> <p><b>6.3. Durée de conservation</b></p> <p>3 ans-<br/><u>Après première ouverture, à conserver pendant 6 mois.-4 semaines.</u></p> <p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b></p> <p><u>Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.</u></p> <p>A conserver dans le conditionnement primaire d'origine <u>afin d'assurer la protection contre la lumière.</u></p> <p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p> <p>30 ml, 60 ml ou 125 ml en flacon polyéthylène haute densité (PEHD).<br/>Le flacon de 30 ml est fermé par un bouchon à vis en propylène.<br/>Les flacons de 60 ml et de 125 ml sont fermés par un bouchon clipsé en polypropylène.<br/>1 g de shampooing correspond à 1 ml de shampooing.<br/>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> |



| RCP lors du précédent passage en Commission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RCP du 24 août 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>GALDERMA INTERNATIONAL</b><br/> TOUR EUROPLAZA – LA DEFENSE 4<br/> 20 AVENUE ANDRE PROTHIN<br/> 92927 LA DEFENSE CEDEX</p> <p><b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 379 521-8 ou 34009 379 521 8 7 : 30 ml en flacon (PEHD)</li> <li>• 379 522-4 ou 34009 379 522 4 8 : 60 ml en flacon (PEHD)</li> <li>• 379 523-0 ou 34009 379 523 0 9 : 125 ml en flacon (PEHD)</li> </ul> <p><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>[à compléter par le titulaire]</p> <p><b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b></p> <p>[à compléter par le titulaire]</p> <p><b>11. DOSIMETRIE</b></p> <p>Sans objet.</p> <p><b>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES</b></p> <p>Sans objet.</p> <hr/> <p><b>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b></p> <p>Liste I.</p> | <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b></p> <p>Pas d'exigences particulières.</p> <p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></p> <p><b>GALDERMA INTERNATIONAL</b><br/> TOUR EUROPLAZA – LA DEFENSE 4<br/> 20 AVENUE ANDRE PROTHIN<br/> 92927 LA DEFENSE CEDEX</p> <p><b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></p> <p>34009 379 521 8 7 : 30 ml en flacon (PEHD)<br/> 34009 379 522 4 8 : 60 ml en flacon (PEHD)<br/> 34009 379 523 0 9 : 125 ml en flacon (PEHD)</p> <p><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>[à compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p><b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b></p> <p>[à compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p><b>11. DOSIMETRIE</b></p> <p>Sans objet.</p> <p><b>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES</b></p> <p>Sans objet.</p> <hr/> <p><b>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b></p> <p>Liste I</p> |

