ANSM - Mis à jour le : 02/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de pommade contient 50 microgrammes de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.

Blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade doit être appliquée une fois par jour sur les lésions.

La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. Il existe des données sur l'utilisation de cures répétées de CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade jusqu'à 52 semaines. S'il est nécessaire de continuer ou reprendre le traitement au bout de 4 semaines, le traitement devra être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.

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

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade chez des patients avec une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/ 0,5 mg/g, pommade chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade doit être appliquée sur les lésions. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain immédiatement après l'application de CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade.

4.3. Contre-indications

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

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade est contre-indiquée en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux.

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet sur le système endocrinien

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée.

Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison de l'absorption systémique.

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

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

Effets sur le métabolisme calcique

En raison de la présence de calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par jour (15 g) est dépassée. Cependant, la calcémie se normalise rapidement à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minime quand les recommandations relatives au

calcipotriol sont suivies. Le traitement de plus de 30 % de la surface corporelle doit être évité (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables locaux

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur la même lésion doit être évitée. La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé sur ces zones. Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.

Infections cutanées concomitantes

Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique.

Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïde doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Arrêt du traitement

Lors du traitement d'un psoriasis par des corticoïdes topiques, il peut y avoir un risque de psoriasis pustuleux généralisé ou de rebond à l'arrêt du traitement. Le contrôle médical doit donc se poursuivre après l'arrêt du traitement.

Traitement prolongé

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

Utilisations non évaluées

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade dans le psoriasis en gouttes.

Traitement concomitant et exposition aux UV

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de ce produit sur le cuir chevelu. Une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisée en association avec un gel à base de calcipotriol et de bétaméthasone pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais les expériences sont limitées en cas d'association d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone avec d'autres produits topiques anti-psoriasiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits anti-psoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.

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

Troubles visuels

Des troubles visuels ont été rapportés lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. Si un patient présente des symptômes comme une vision floue ou d'autres troubles de la vision, il doit en référer à son ophtalmologue afin de rechercher les possibles causes de ces troubles, pouvant être une cataracte, un glaucome ou une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) déjà décrits après usage de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

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

Aucune étude d’interaction n’a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’y a pas de données pertinentes sur l’utilisation d’une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone chez la femme enceinte. Les études chez l’animal avec les glucocorticoïdes ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) mais un nombre important d’études épidémiologiques (moins de 300 grossesses) n’ont pas montré d’anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel chez l’Homme n’est pas connu de façon sûre. En conséquence, durant la grossesse, CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade ne doit être utilisée que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Allaitement

La bétaméthasone passe dans le lait maternel mais le risque d’observer un effet indésirable chez le nourrisson semble improbable aux doses thérapeutiques. Il n’y a pas de données disponibles sur l’excrétion de calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s’impose en cas de prescription de CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade chez la femme qui allaite. Ne pas utiliser CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade sur les seins en cas d’allaitement.

Fertilité

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

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

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L’estimation de la fréquence des effets indésirables est basée sur une analyse de l’ensemble des données des études cliniques incluant des études de sécurité post-autorisation et des déclarations spontanées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont des réactions cutanées comme des prurits et des exfoliations cutanées.

Des psoriasis pustuleux et des hypercalcémies ont également été rapportés.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d’organes MedDRA et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par les plus fréquemment rapportés. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont listés par gravité décroissante.

Très fréquent ? 1/10

Fréquent ? 1/100 et 1/10

Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100

Rare ? 1/10 000 et 1/1 000

Très rare 1/10 000

Infections et infestations	
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Infection cutanée*
	Folliculite
Rare ? 1/10 000 et 1/1 000	Furoncle
Affections du système immunitaire	
Rare ? 1/10 000 et 1/1 000	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare ? 1/10 000 et 1/1 000	Hypercalcémie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue (voir aussi rubrique 4.4), choriorétinopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ? 1/100 et 1/10	Exfoliation cutanée
	Prurit
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Atrophie cutanée
	Exacerbation du psoriasis
	Dermatite
	Erythème
	Eruption cutanée**
	Purpura ou ecchymose
	Sensation de brûlure de la peau
	Irritation cutanée
Rare ? 1/10 000 et 1/1 000	Psoriasis pustuleux
	Vergetures
	Réactions de photosensibilité
	Acné
	Sécheresse cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Modification de la pigmentation au site d’application
	Douleur au niveau du site d’application***
Rare ? 1/10 000 et 1/1 000	Effet rebond

* Des infections cutanées dont des infections d’origine bactérienne, fongique ou virale ont été rapportées.

** Différents types de réactions cutanées ont été rapportés comme des éruptions exfoliatives, papulaires et pustuleuses.

*** La sensation de brûlure au site d’application est comprise parmi les douleurs ressenties au site d’application.

Population pédiatrique

Dans une étude ouverte non contrôlée, 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis vulgaire ont été traités avec une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone pendant

4 semaines avec un maximum de 56 g par semaine. Aucun nouvel évènement indésirable n'a été observé et aucune donnée préoccupante quant à l'effet systémique du dermocorticoïde n'a été identifiée. La taille de l'étude ne permet cependant pas de tirer des conclusions quant au profil de sécurité d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone chez les enfants et les adolescents.

Dans un autre essai clinique non contrôlé portant sur 7 adolescents âgés de 12 à 17 ans, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Voir rubrique 5.1 pour plus de détails concernant l'essai.

Dans cet échantillon limité, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les profils de sécurité d'une crème à base de calcipotriol et de bétaméthasone chez les adultes et les adolescents.

Les effets indésirables suivants sont considérés en relation avec les classes pharmacologiques du calcipotriol et de la bétaméthasone, respectivement :

Calcipotriol

Les effets indésirables incluent les effets suivants : réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruptions cutanées, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité, et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angiœdème et d'œdème de la face.

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

Bétaméthasone (dipropionate)

Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout lors d'exposition prolongée, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, dermatite allergique de contact, dépigmentation et *colloïd milium*.

Lors du traitement du psoriasis, il peut exister un risque de psoriasis pustuleux généralisé.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation du calcium sanguin qui devrait être rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent une polyurie, une constipation, une faiblesse musculaire, une confusion et un coma.

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

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

Un cas de mésusage a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g par semaine d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée 15 g par jour) ; le patient a développé un syndrome de Cushing et un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

Une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles a été réalisée pour étudier l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un générique d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone par rapport à la spécialité de référence et à un placebo dans le cadre du traitement de patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique. Un nombre total de 444 patients a commencé le traitement en double aveugle. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit un générique d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone (produit testé), soit la spécialité de référence, soit une autre formulation de pommade (placebo) dans un rapport de 4: 4: 1. Le médicament de l'étude a été utilisé par le patient lui-même une fois par jour pendant 4 semaines.

Le critère principal d'évaluation a été défini comme le pourcentage moyen de l'évolution du score de PASI (Psoriasis Area and Severity Index) entre le début du traitement et à la fin des 4 semaines de traitement. L'analyse des résultats entre les patients traités par le produit testé par rapport à ceux traités par le produit de référence a montré que le produit testé était équivalent au produit de référence.

L'analyse des résultats entre les patients traités par le produit testé par rapport à ceux traités par le placebo a montré que le produit testé était plus efficace que le placebo.

Les résultats obtenus sur les critères secondaires ont confirmé les résultats obtenus pour le critère principal d'évaluation. Après 4 semaines de traitement, le produit testé était significativement plus efficace que le placebo selon les critères d'évaluation secondaires.

La tolérance locale a été évaluée en comparant le type, le nombre et la sévérité des effets indésirables lésionnels/péri-lésionnelles. 12 patients ont présenté 17 effets indésirables cutanés pouvant être liés au médicament de l'étude (5 effets indésirables chez 4 patients traités avec le médicament testé, 6 effets indésirables chez 4 patients traités avec le médicament de référence et 6 effets indésirables chez 4 patients traités avec le placebo). Tous les patients présentant des effets indésirables cutanés pouvant être liés au médicament de l'étude se sont complètement rétablis. La tolérance générale du médicament testé était comparable au médicament de référence.

L'évaluation des paramètres de sécurité (modification de la concentration de calcium sérique corrigée en fonction de l'albumine, modification de la quantité de cortisol excrétée dans l'urine en 24 heures, résultats de l'examen clinique et des examens de laboratoire, observation des signes vitaux) n'a soulevé aucune source d'inquiétude en matière de sécurité.

L'étude a démontré l'équivalence thérapeutique entre le produit testé (CALCIPOTRIOL/ BETAMETHASONE SANDOZ) et le médicament de référence (DAIVOBET) et la supériorité du produit testé par rapport au placebo, tout en ne soulevant aucune source d'inquiétude en matière de sécurité.

L'analyse de confirmation du critère principal comparant le produit testé et le traitement de référence, a montré que le produit testé est thérapeutiquement équivalent à la référence.

Une étude de sécurité chez 634 patients psoriasiques a étudié les effets de cures répétées d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone utilisée une fois par jour selon les besoins, soit seule soit en alternance avec une pommade à base de calcipotriol, jusqu'à 52 semaines en comparaison avec une pommade à base de calcipotriol utilisée seule pendant 48 semaines après un traitement initial par une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone.

Des effets indésirables ont été rapportés par 21,7 % des patients dans le groupe de ceux traités par une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone, 29,6 % dans le groupe de ceux traités par une alternance de pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone et d'une pommade à base de calcipotriol et 37,9 % dans le groupe de ceux traités par une pommade à base de calcipotriol. Les effets indésirables rapportés par plus de 2 % des patients dans le groupe pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone sont prurit (5,8 %) et psoriasis (5,3 %). Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement au long terme par les corticoïdes (par exemple atrophie de la peau, folliculite, dépigmentation, furoncle et purpura) ont été rapportés par 4,8 % des patients dans le groupe pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone, 2,8 % dans le groupe alternance d'une pommade à base de calcipotriol et de bétaméthasone et d'une pommade à base de calcipotriol et 2,9 % dans le groupe pommade à base de calcipotriol seul.

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

Population pédiatrique

La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée dans une étude non contrôlée de 4 semaines chez 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans avec un psoriasis touchant le corps qui ont utilisé jusqu'à 56 g par semaine d'une pommade contenant du calcipotriol et du bétaméthasone. Aucun cas de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a été rapporté. Aucune hypercalcémie n'a été rapportée mais un patient a présenté une augmentation du calcium urinaire possiblement liée au traitement.

Les résultats de cet essai ont également été confirmés dans un autre essai incluant7 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un psoriasis étendu touchant 10,5 à 16 % de la surface corporelle (y compris le cuir chevelu). Le traitement consistait en une application

quotidienne de crème à base de calcipotriol et de bétaméthasone sur le corps et le cuir chevelu pendant une période allant jusqu'à 8 semaines. La dose hebdomadaire moyenne jusqu'à la semaine 8 était de 27,2 g. Un freinage surrénalien n'a été observée chez aucun sujet (N=6) après 4 ou 8 semaines de traitement (un sujet avait au départ un cortisol stimulé par l'ACTH anormal et a interrompu l'essai prématurément). Il n'y a eu aucun changement du métabolisme du calcium.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques avec une pommade marquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone d'une pommade contenant du calcipotriol et de la bétaméthasone est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm^2) pendant 12 heures. L'application sur les plaques de psoriasis et sous pansement occlusif peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption par la peau lésée est approximativement de 24 %.

Après une exposition systémique, les deux principes actifs - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone – sont rapidement et largement métabolisés. La liaison aux protéines est approximativement de 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après application cutanée est de l'ordre de quelques jours.

La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en esters de sulfate et glucuronides. La voie principale d'excrétion du calcipotriol est via les fèces (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient, respectivement, le taux le plus élevé de radioactivité.

Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines par à la fois un gel contenant du calcipotriol et de la bétaméthasone et une pommade contenant du calcipotriol et de la bétaméthasone pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite du dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.

Population pédiatrique

Dans une étude incluant 7 adolescents (dont 6 ont fourni des données de pharmacocinétique) traités avec une crème à base de calcipotriol et de bétaméthasone, le calcipotriol et son métabolite MC1080 étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons de plasma à la semaine 4. Le dipropionate de bétaméthasone était sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons de plasma à la semaine 4. Son métabolite, le bétaméthasone 17-propionate (B17P), était quantifiable chez 3 des 6 sujets (50 %).

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Une étude de cancérogénicité cutanée avec le calcipotriol chez la souris n'a pas montré de risques particuliers pour l'homme.

Des études de photocarcinogénicité chez des souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.

Une étude de cancérogénicité cutanée chez la souris et une étude de cancérogénicité orale chez le rat n'ont pas révélé de risque particulier du dipropionate de bétaméthasone pour l'homme.

Aucune étude de photocarcinogénicité n'a été effectuée avec le dipropionate de bétaméthasone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Tout-rac-?-tocophérol (E307), alcool oléique, paraffine liquide légère, paraffine molle blanche.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 1 an.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pommade contenue dans un tube en aluminium/époxy-phénols avec un bouchon à vis en polyéthylène ou polypropylène.

Présentations :

Tubes contenant 15 g, 30 g, 60 g, et 120 g de pommade.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 336 0 6 : 1 tube (aluminium/époxy-phénols) de 15 g.

- 34009 301 336 1 3 : 1 tube (aluminium/époxy-phénols) de 30 g.
- 34009 301 336 2 0 : 1 tube (aluminium/époxy-phénols) de 60 g.
- 34009 301 336 3 7 : 1 tube (aluminium/époxy-phénols) de 120 g.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.