

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 avril 2014

XAMIOL 50 µg/0,5 mg/g, gel
Flacon de 60 g (CIP : 34009 389 697 1 9)

Laboratoire LEO PHARMA

DCI	Calcipotriol/Bétaméthasone dipropionate
Code ATC (2013)	D05AX52 (calcipotriol en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 30/10/2008 (procédure de reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Danemark) XAMIOL fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 D : Dermatologie D05 : Traitement du psoriasis D05A : Traitement locaux du psoriasis D05AX : Autres traitements locaux du psoriasis D05AX52 : Calcipotriol, associations

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité XAMIOL inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26/08/2009 (JO du 26/08/2009).

Dans son avis précédent (01/04/2009) la conclusion de la Commission était la suivante :
« Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'indication de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« XAMIOL est indiqué dans le traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté 2 méta-analyses apportant de nouvelles données cliniques d'efficacité de l'association calcipotriol et bétaméthasone dans le traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.

4.1.1 Méta-analyse Cochrane²

En 2013, une revue a comparé par des méta-analyses l'efficacité, la tolérance et la sécurité des traitements topiques du psoriasis en plaques et du cuir chevelu par rapport au placebo et les traitements actifs entre eux.

Dans le psoriasis du cuir chevelu, les résultats des méta-analyses comparant l'association calcipotriol/béthaméthasone à chacun des 2 comparateurs utilisés seuls sont les suivants :

Critère d'efficacité évalué	calcipotriol + bétaméthasone versus bétaméthasone seule Différence moyenne [IC95%]	calcipotriol seul versus calcipotriol + bétaméthasone Différence moyenne [IC95%]
Efficacité selon échelle IGA (Investigator's Global Assessment)	-0,18 [-0,26 ; -0,10]	0,64 [0,44 ; 0,84]
Efficacité selon échelle TSS (Total Severity Score)	-0,19 [-0,27 ; -0,11]	0,70 [0,56 ; 0,84]
Efficacité selon score PAGI (Patient Assessment of overall Global Improvement)	-0,17 [-0,25 ; -0 ,09]	0,84 [0,61 ; 1,08]

Tableau 1. 'Efficacité de l'association calcipotriol/bétaméthasone versus bétaméthasone seule ou calcipotriol seul dans le psoriasis du cuir chevelu

Ces résultats montrent une différence significative en faveur de l'association calcipotriol/bétaméthasone versus calcipotriol seul et bétaméthasone seule. Cependant, l'hétérogénéité des essais et le peu de pertinence clinique de ces résultats en limite la portée.

4.1.2 Méta-analyse réalisée par les membres du groupe de recommandations sur la prise en charge du psoriasis NICE³

Une méta-analyse comparant l'efficacité, la tolérance et la sécurité des traitements topiques du psoriasis par rapport au placebo et comparant les analogues de la vitamine D (seuls ou en association) aux autres traitements topiques a été effectuée en mars 2012.

Dans le psoriasis du cuir chevelu 13 études ont été retenues pour la comparaison directe de l'efficacité sur le cuir chevelu par rapport au placebo. Toutes les interventions avec des traitements actifs (vitamine D, analogues de vitamine D, corticoïdes d'activité forte et très forte, association

² Mason AR *et al.* Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. Br J Dermatol. 2013 ; 169 : 519-27.

³ Samarasekera *et al.* Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. Br J Dermatol. 2013 ; 168 : 954-67.

d'un analogue de la vitamine D et d'un corticoïde d'activité forte) étaient significativement plus efficaces que le placebo en deux applications par jour, au contraire des shampooings au goudron de houille et des analogues de vitamine D en une prise par jour.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/02/2013 au 31/07/2013.

► Le laboratoire a fourni le rapport du 12/09/2012 du plan de gestion de risque (PGR) des produits contenant du calcipotriol seul ou associé à la bétaméthasone.

Parmi les principaux effets indésirables, on retrouve :

- atrophie cutanée : 34 cas rapportés (0,45%) sous calcipotriol + bétaméthasone versus 8 (0,07%) sous calcipotriol et 1 (0,04%) sous placebo.

- suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire : 4 cas rapportés (0,05%) sous calcipotriol + bétaméthasone versus 2 (0,02%) sous calcipotriol et aucun sous placebo.

- hypercalcémie : 7 cas rapportés (0,09%) sous calcipotriol + bétaméthasone versus 3 (0,03%) sous calcipotriol et 3 (0,13%) sous placebo. Sachant que la prévalence dans la population générale est comprise entre 1,1% et 3,9%.

- cancer de la peau : 4 cas rapportés (0,05%) sous calcipotriol + bétaméthasone versus 3 (0,03%) sous calcipotriol et 1 (0,04%) sous placebo. Sachant que la prévalence des mélanomes est comprise entre 3 et 39 pour 100 000 personnes chez les caucasiens.

En conclusion, l'incidence des principaux effets indésirables des corticoïdes et du calcipotriol par voie topique (atrophie cutanée, suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, hypercalcémie, cancer de la peau) est faible.

► Le RCP a été modifié depuis l'avis précédent. Certaines modifications concernent des mises en gardes spéciales pour prévenir les effets indésirables cités ci-dessus. Elles sont détaillées en annexe.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données de l'IMS, environ 40 000 prescriptions de XAMIOL ont été effectuées au cumul mobile annuel (automne 2013).

04.4 Stratégie thérapeutique⁴

Depuis le dernier examen par la Commission (avis du 01/04/2009), la place de XAMIOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

XAMIOL est utilisé préférentiellement après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde d'activité forte), uniquement dans le psoriasis du cuir chevelu modéré ou sévère.

La durée recommandée de traitement par XAMIOL est de 4 semaines. Après cette période, en l'absence de blanchiment, le traitement d'attaque peut être prolongé sous surveillance médicale. Après blanchiment, XAMIOL sera relayé par un traitement d'entretien. En cas d'échec, un autre traitement doit être envisagé.

⁴ National Clinical Guideline Centre. National Institute for Health and Clinical Excellence. Assessment and management of psoriasis. October 2012.

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 01/04/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis dans ses atteintes cutanées est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychosocial grave dans ses formes sévères.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement symptomatique.
- ▶ Cette spécialité doit préférentiellement être utilisée après l'échec d'un traitement local en monothérapie.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

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

05.2 Recommandations de la Commission

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

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

▶ **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.

ANNEXE :

Tableau comparatif du RCP actuel (rectificatif du 05/07/2012) et de la précédente version (rectificatif du 30/10/2008)

Les ajouts sont identifiés **en gras surligné**

Les suppressions sont indiquées **en barré**

RCP du 30/10/2008	RCP du 05/07/2012
4.1 Indications thérapeutiques Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu.	4.1 Indications thérapeutiques Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.
4.2 Posologie et mode d'administration XAMIOL gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions du cuir chevelu . La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. Après cette période, le traitement par XAMIOL gel peut être répété sous surveillance médicale. Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par XAMIOL gel. Habituellement, une quantité entre 1 et 4 g par jour est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café). Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g et la dose maximale par semaine ne doit pas dépasser 100 g. La surface corporelle traitée par du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (voir rubrique 4.4). Agitez le flacon avant l'utilisation. Pour un effet optimal, il est recommandé que les cheveux ne soient pas lavés immédiatement après l'application de XAMIOL gel. XAMIOL gel doit rester sur le cuir chevelu pendant la nuit ou la journée. Patients pédiatriques : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.	4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Xamiol gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. S'il est nécessaire de continuer ou de reprendre le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière. Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (voir rubrique 4.4). Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par Xamiol gel. Habituellement, une quantité entre 1 g et 4 g par jour est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café). Populations spéciales Insuffisance rénale et hépatique La sécurité et l'efficacité de Xamiol gel 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 Xamiol gel chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Le flacon doit être agité avant l'utilisation et Xamiol gel appliqué sur les lésions. Xamiol gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Se laver les mains après l'utilisation. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de se laver les cheveux immédiatement après l'application de Xamiol gel. Xamiol gel doit rester sur le cuir chevelu pendant la nuit ou pendant la journée.

4.3 Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. En raison de la présence de calcipotriol, XAMIOL gel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique. En raison de la présence de corticoïdes, XAMIOL gel est contre-indiqué dans les cas suivants : infections de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), fongiques ou bactériennes, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose ou une syphilis, dermatite péri-orale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies. XAMIOL gel est contre-indiqué en cas de psoriasis en goutte, érythrodermique, exfoliant et pustuleux. XAMIOL gel est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques sévères.	4.3 Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Xamiol gel est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux. En raison de la présence de calcipotriol, Xamiol gel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique. En raison de la présence de corticoïdes, Xamiol gel est contre-indiqué dans les cas suivants : infections de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), fongiques ou bactériennes, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose ou une syphilis, dermatite péri-orale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères, plaies, prurit péri-anal et génital.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi XAMIOL gel contient un corticoïde du groupe fort de classe III (OMS) et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur le cuir chevelu doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison du passage dans la circulation générale. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. Dans une étude sur des patients avec un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant en association des doses élevées de XAMIOL gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de Daivobet pommade (application sur le corps), 5 patients sur 32 ont présenté une diminution limite de leur cortisolémie en réponse à une stimulation de l'hormone corticotrope (ACTH) après 4 semaines de traitement (voir rubrique 5.1). En raison de la présence de calcipotriol, l'hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par semaine (100 g) est dépassée. La calcémie se normalise, rapidement à l'arrêt du traitement. Le risque de hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Effets sur le système endocrinien Xamiol gel contient un corticoïde du groupe fort de classe III (OMS) et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur le cuir chevelu doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison du passage dans la circulation générale. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (voir rubrique 4.8). Dans une étude sur des patients avec un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant en association des doses élevées de Xamiol gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de Daivobet pommade (application sur le corps), 5 patients sur 32 ont présenté une diminution limite de leur cortisolémie en réponse à une stimulation de l'hormone corticotrope (ACTH) après 4 semaines de traitement (voir rubrique 5.1). Effets sur le métabolisme calcique En raison de la présence de calcipotriol, l'hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par jour (15 g) est dépassée. La calcémie se normalise,

~~L'efficacité et la sécurité d'utilisation de ce produit sur d'autres zones que le cuir chevelu n'ont pas été établies. Le traitement de plus de 30% de la surface corporelle doit être évité (voir rubrique 4.2). L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (voir rubrique 4.8).~~ La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. ~~Ces zones ne doivent être traitées que par des corticoïdes faibles.~~ Des effets indésirables locaux rares (comme une irritation oculaire ou de la peau du visage) ont été observées quand le médicament a été accidentellement appliqué sur le visage, ou sur les yeux ou les conjonctives (voir rubriques 4.8 et 5.1). 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.

Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique. Cependant, si une aggravation de l'infection est observée, le traitement par corticoïdes doit être interrompu.

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. La surveillance médicale doit donc se poursuivre à l'arrêt du traitement.

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

~~Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de ce produit en association avec d'autres produits anti-psoriatiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.~~

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

XAMIOL gel contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des

rapidement à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies.

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

Effets indésirables locaux

La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. **Le produit ne doit pas être utilisé dans ces zones.** Des effets indésirables locaux rares (comme une irritation oculaire ou de la peau du visage) ont été observées quand le produit a été accidentellement appliqué sur le visage, ou sur les yeux ou les conjonctives (voir rubriques 4.8 et 5.1). 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 une aggravation de l'infection est observée, le traitement par corticoïdes doit être interrompu.

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. La surveillance médicale doit donc se poursuivre à l'arrêt du traitement.

Traitement prolongé

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

Utilisations non évaluées

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de Xamiol gel dans le psoriasis en gouttes.

réactions cutanées locales (par exemple : eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.	Traitement concomitant et exposition aux UV Daivobet pommade pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisé en association avec Daivobet gel pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais il n'y a pas d'expérience d'association de Xamiol avec d'autres produits anti-psoriasiques topiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits anti-psoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie. Lors d'un traitement par Xamiol gel, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive à la lumière naturelle ou artificielle. Le calcipotriol appliqué par voie topique doit être associé aux UV seulement si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.3). Effets indésirables liés aux excipients Xamiol gel contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.
4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de XAMIOL gel chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), mais un nombre important d'études épidémiologiques n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, durant la grossesse, XAMIOL gel ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. <u>Allaitement</u> 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 du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de XAMIOL gel chez la femme qui allaite.	4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Xamiol gel chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), mais un nombre important d'études épidémiologiques n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, durant la grossesse, Xamiol gel ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. <u>Allaitement</u> 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 du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Xamiol gel chez la femme qui allaite. Fécondité 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.										
4.8 Effets indésirables Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer les fréquences d'effets indésirables : Très fréquent $\geq 1/10$ Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$ Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$ Très rare $< 1/10\ 000$ Non connu (ne peut pas être évalué avec les données disponibles) Le programme des essais cliniques de XAMIOL gel a jusqu'à présent inclus plus de 4 400 patients dont plus de 1 900 ont été traités par XAMIOL gel. Approximativement 8 % des patients traités par XAMIOL gel ont présenté un effet indésirable non grave. Sur la base des données des essais cliniques, le seul effet indésirable fréquent connu est le prurit. Les effets indésirables rares sont sensation de brûlure de la peau, douleur ou irritation cutanée, folliculite, dermatite, érythème, acné, sécheresse de la peau, exacerbation de psoriasis, éruption, éruption pustuleuse et irritation oculaire. Ces effets indésirables étaient tous des effets locaux non graves. Les effets indésirables sont classés selon MedDRA SOC et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par le plus fréquemment rapporté. Affections oculaires Peu fréquent: Irritation oculaire Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent: Prurit. Peu fréquent: Sensation de brûlure de la peau. Peu fréquent: Douleur ou irritation cutanée. Peu fréquent: Folliculite. Peu fréquent: Dermatite. Peu fréquent: Erythème. Peu fréquent: Acné. Peu fréquent: Sècheresse cutanée. Peu fréquent: Exacerbation du psoriasis.	4.8 Effets indésirables Le programme des essais cliniques de Xamiol gel a jusqu'à présent inclus plus de 4 400 patients dont plus de 1900 ont été traités par Xamiol gel. Approximativement 8 % des patients traités par Xamiol gel ont présenté un effet indésirable non grave. Ces réactions sont d'habitude bénignes et couvrant principalement diverses réactions cutanées, le prurit étant la plus fréquente. Sur la base des données des essais cliniques et d'utilisation post-commercialisation les effets indésirables suivants sont listés pour Xamiol gel. Les effets indésirables sont classés selon MedDRA System Organ Class, et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par le plus fréquemment rapporté. Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont listés par sévérité décroissante. Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer les fréquences d'effets indésirables : Très fréquent $\geq 1/10$ Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ Très rare $< 1/10\ 000$ Non connu (ne peut pas être évalué avec les données disponibles) <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Affections oculaires</td></tr> <tr> <td>Peu fréquent</td><td>Irritation oculaire</td></tr> <tr> <td colspan="2">Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td></tr> <tr> <td>Fréquent</td><td>Prurit</td></tr> <tr> <td>Peu fréquent</td><td> Exacerbation du psoriasis Sensation de brûlure de la peau Douleur ou irritation cutanée Folliculite Dermatite Erythème Acné Sècheresse cutanée </td></tr> </table>	Affections oculaires		Peu fréquent	Irritation oculaire	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Fréquent	Prurit	Peu fréquent	Exacerbation du psoriasis Sensation de brûlure de la peau Douleur ou irritation cutanée Folliculite Dermatite Erythème Acné Sècheresse cutanée
Affections oculaires											
Peu fréquent	Irritation oculaire										
Affections de la peau et du tissu sous-cutané											
Fréquent	Prurit										
Peu fréquent	Exacerbation du psoriasis Sensation de brûlure de la peau Douleur ou irritation cutanée Folliculite Dermatite Erythème Acné Sècheresse cutanée										

Peu fréquent: Eruption. Peu fréquent: Eruption pustuleuse. Effets indésirables observés avec le calcipotriol et la bétaméthasone sont respectivement : • Calcipotriol Les effets indésirables incluent réactions sur le site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruption, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-oedème et d'oedème de la face. Des effets systémiques après application topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique 4.4). • Bétaméthasone (sous forme dipropionate) Des réactions locales peuvent se produire après l'utilisation topique, surtout lors d'exposition prolongée, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, eczéma 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 corticoïdes sont rares chez l'adulte, cependant, ils peuvent être sévères. Le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections et l'augmentation de pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).	<table border="1" data-bbox="1155 156 1991 237"> <tr> <td></td><td>Eruption cutanée Eruption pustuleuse</td></tr> </table> Les effets indésirables suivants considérés en relation avec les classes pharmacologiques du calcipotriol et de la bétaméthasone sont respectivement : • Calcipotriol Les effets indésirables incluent réactions sur le site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse cutanée, érythème, éruption, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face. Des effets systémiques après application topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique 4.4). • Bétaméthasone (sous forme dipropionate) Des réactions locales peuvent se produire après l'utilisation topique, surtout lors d'exposition prolongée, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium. Lors du traitement du psoriasis, il peut exister un risque de psoriasis pustuleux généralisé. Des réactions systémiques après application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte, cependant, ils peuvent être sévères. Le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique du diabète sucré et l'augmentation de pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement prolongé. Les réactions 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).		Eruption cutanée Eruption pustuleuse
	Eruption cutanée Eruption pustuleuse		
4.9 Surdosage L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie qui devrait être rapidement réversible à l'arrêt du traitement. L'utilisation prolongée de façon excessive de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans de tels cas, le traitement symptomatique est indiqué.	4.9 Surdosage L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie qui devrait être rapidement réversible à l'arrêt du traitement. L'utilisation prolongée de façon excessive de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans de tels cas, le traitement symptomatique est indiqué.		

En cas de toxicité chronique, le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement. Un cas d'usage abusif a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Daivobet pommade par semaine (dose maximale recommandée : 100 g/semaine) pendant 5 mois ; le patient a développé un syndrome de Cushing et un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.	En cas de toxicité chronique, le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement. Un cas d'usage abusif a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Daivobet pommade par semaine (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.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique - calcipotriol en association Code ATC: D05AX52 Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données in vitro suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis. Comme les autres corticoïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, cependant, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. De manière générale, le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement connu. La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée en mesurant la cortisolémie chez des patients ayant à la fois un psoriasis étendu sur le cuir chevelu et sur le corps et utilisant jusqu'à 106 g par semaine de XAMIOL gel associé à du Daivobet pommade. Une diminution limite du taux de cortisol, 30 minutes après l'administration d'ACTH a été observée chez 5 patients sur 32 (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 patients sur 11 (18,2 %) qui ont prolongé le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, la cortisolémie était à un niveau normal 60 minutes après l'administration d'ACTH. Aucune modification du métabolisme calcique n'a été observée chez ces patients.	5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Antipsoriasiques. Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique - calcipotriol en association. Code ATC: D05AX52 Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données in vitro suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis. Comme les autres corticoïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, cependant, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. De manière générale, le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement connu. La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée en mesurant la cortisolémie chez des patients ayant à la fois un psoriasis étendu sur le cuir chevelu et sur le corps et utilisant jusqu'à 106 g par semaine de Xamiol gel associé à du Daivobet pommade. Une diminution limite du taux de cortisol, 30 minutes après l'administration d'ACTH a été observée chez 5 patients sur 32 (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 patients sur 11 (18,2 %) qui ont prolongé le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, la cortisolémie était à un niveau normal 60 minutes après l'administration d'ACTH. Aucune modification du métabolisme calcique n'a été observée chez ces patients. En ce qui concerne le freinage hypothalamo-hypophysaire, cette étude met en évidence qu'à doses très élevées Xamiol gel et Daivobet pommade peuvent avoir un faible effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

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

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

¹ Statistiquement moins efficace que XAMIOL gel (p<0,001)

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

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

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

¹ Statistiquement moins efficace que Xamiol gel (p<0,001)

Une autre étude clinique randomisée, en simple aveugle (**investigateur**) incluant 312 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée selon l'IGA a étudié l'utilisation de Xamiol gel une fois par jour par comparaison avec celle du Daivonex solution pour cuir chevelu deux fois par jour pendant 8 semaines. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8) ont montré que Xamiol gel était

pour cuir chevelu.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	XAMIOL gel (n=207)	Daivonex Solution pour cuir chevelu (n=105)
semaine 8	68,6%	31,4% ¹

¹ Statistiquement moins efficace que XAMIOL gel (p<0,001)

Une étude clinique à long terme randomisée, en double aveugle incluant 873 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée à l'inclusion (selon l'IGA) a étudiée l'utilisation de XAMIOL gel en comparaison avec celle du calcipotriol dans le véhicule du gel. Les deux traitements ont été appliqués une fois par jour, selon les besoins, jusqu'à 52 semaines. Des effets indésirables possiblement liés à l'utilisation à long terme de corticoïdes sur le cuir chevelu, ont été identifiés en aveugle par un panel indépendant de dermatologues. Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de patients ayant de tels effets indésirables entre les groupes traités (2,6 % dans le groupe XAMIOL gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ; p = 0,73). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application de XAMIOL gel est comparable à celle de Daivobet pommade chez les rats et les cochons nains. Des études cliniques avec une pommade marquée ont démontré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet formulé en pommade est inférieur à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm²) pendant 12 heures. L'application sur des plaques de psoriasis et sous pansements occlusifs peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques.

Après une exposition systémique, les deux principes actifs – calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone – sont rapidement et largement métabolisés. La voie principale d'excrétion du calcipotriol est via les feces (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les

statistiquement plus efficace que Daivonex solution pour cuir chevelu.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	Xamiol gel (n=207)	Daivonex Solution pour cuir chevelu (n=105)
semaine 8	68,6 %	31,4 % ¹

¹ Statistiquement moins efficace que Xamiol gel (p<0,001)

Une étude clinique à long terme randomisée, en double aveugle incluant 873 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée à l'inclusion (selon l'IGA) a étudiée l'utilisation de Xamiol gel en comparaison avec celle du calcipotriol dans le véhicule du gel. Les deux traitements ont été appliqués une fois par jour, selon les besoins, jusqu'à 52 semaines de façon intermittente. Des effets indésirables possiblement liés à l'utilisation à long terme de corticoïdes sur le cuir chevelu, ont été identifiés en aveugle par un panel indépendant de dermatologues. Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de patients ayant de tels effets indésirables entre les groupes traités (2,6 % dans le groupe Xamiol gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ; p = 0,73). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application topique de Xamiol gel est comparable à celle de Daivobet pommade chez les rats et les cochons nains. Des études cliniques avec une pommade marquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet sous forme de pommade est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm²) pendant 12 heures. L'application sur des plaques de psoriasis et sous pansements occlusifs 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**

urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montrées 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 XAMIOL gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite de dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.	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 fecès (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 montrées 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 Xamiol gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite de dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.
5.3 Données de sécurité précliniques Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale à long terme de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. De plus, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture ont 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 carcinogénicité cutanée du calcipotriol chez la souris n'a pas montré de risques particuliers chez l'homme.	5.3 Données de sécurité précliniques Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale à long terme de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. De plus, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture ont 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 carcinogénicité cutanée du calcipotriol chez la souris n'a pas montré de risques particuliers chez l'homme. Des études de photocarcinogénicité chez des souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV. Aucune étude de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'a été réalisée avec le dipropionate de bétaméthasone. Dans des études de tolérance locale chez le lapin, Xamiol gel a causé une irritation légère à modérée de la peau et une irritation légère et passagère de l'œil.