

## MENTIONS LEGALES

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Enstilar 50 microgrammes/0,5 mg/g, mousse cutanée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 g de mousse cutanée contient 50 microgrammes de calcipotriol sous forme de calcipotriol monohydrate et 0,5 mg de bétaméthasone sous forme de dipropionate de bétaméthasone. Excipient à effet notoire : 1 g de mousse cutanée contient 50 microgrammes de butylhydroxytoluène (E321). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique *Liste des excipients*. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Mousse cutanée. Après pulvérisation, une mousse blanche à blanchâtre se forme. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes. **Posologie et mode d'administration :** Posologie: Enstilar doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. La dose maximale journalière d'Enstilar ne doit pas dépasser 15 g. Cela signifie qu'un flacon de 60 g doit durer au moins 4 jours. 15 g correspondent à la quantité délivrée par le flacon si on appuie en continu sur le bec diffuseur pendant environ 1 minute. Une application de deux secondes délivre approximativement 0,5 g. Pour information, 0,5 g de mousse doit couvrir une surface de peau correspondant à peu près à la main d'un adulte. En cas d'utilisation d'autres produits topiques contenant du calcipotriol en plus d'Enstilar, la dose totale de produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 15 g par jour. La surface corporelle totale traitée ne doit pas dépasser 30 %. Populations particulières: *Insuffisance rénale et hépatique :* La sécurité et l'efficacité d'Enstilar chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité d'Enstilar chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie cutanée. Le flacon doit être agité pendant quelques secondes avant utilisation. Enstilar doit être appliqué par pulvérisation en maintenant le flacon à au moins 3 cm de la peau. La mousse peut être pulvérisée en maintenant le flacon dans n'importe quelle orientation sauf horizontalement. Enstilar doit être pulvérisé directement sur les lésions de psoriasis puis massé délicatement. Les mains doivent être lavées après avoir utilisé Enstilar (sauf si Enstilar est utilisé pour traiter les mains) pour éviter tout transfert accidentel sur d'autres parties du corps. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. Il est recommandé de ne pas prendre de douche ni de bain immédiatement après l'application d'Enstilar. **Contre-indications:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Liste des excipients*. Enstilar est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique et pustuleux. En raison de la présence de calcipotriol, Enstilar est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). En raison de la présence de corticoïde, Enstilar est contre-indiqué dans les cas suivants s'ils affectent la zone de traitement : 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, dermatite periorale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Effets sur le système endocrinien: Des effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïde, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison de son 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 les muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (voir rubrique *Effets indésirables*). Effets sur le métabolisme calcique : En raison de la présence du calcipotriol dans Enstilar, une hypercalcémie peut survenir. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minime quand la dose journalière maximale d'Enstilar (15 g) n'est pas dépassée (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*). Effets indésirables locaux : Enstilar contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur la même zone de traitement doit être évitée. La peau du visage et de la région génitale est très sensible 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. Les mains doivent être lavées après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones. Infections cutanées concomitantes : Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par un traitement antimicrobien. Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïdes doit être arrêté (voir rubrique *Contre-indications*). Arrêt du traitement : Le traitement du psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement. Traitement au long cours : L'utilisation de corticoïdes au long cours peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables locaux et systémiques. Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïdes au long cours (voir rubrique *Effets indésirables*). Utilisation non évaluée : Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Enstilar dans le psoriasis en gouttes. Exposition aux UV : Lors d'un traitement par Enstilar, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive aux UV d'origine 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 *Données de sécurité préclinique*). Effets indésirables liés aux excipients : Enstilar contient du butylhydroxytoluène (E321) comme excipient, qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Enstilar. **Fertilité, grossesse et allaitement :** Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Enstilar chez la femme enceinte. Les études chez l'animal après administration orale de calcipotriol n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, bien qu'une toxicité sur la reproduction ait été mise en évidence (voir rubrique *Données de sécurité préclinique*). Les études menées chez

l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique *Données de sécurité préclinique*), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (sur moins de 300 grossesses) n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, Enstilar ne doit être utilisé au cours de la grossesse 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 peu probable aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription d'Enstilar chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Enstilar sur les seins pendant l'allaitement. **Fertilité** : Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique *Données de sécurité préclinique*). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Enstilar n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur l'analyse cumulée des données issues des études cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les réactions au site d'application. Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité : 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 ( $< 1/10\ 000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ )	Folliculite
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ )	Hypersensibilité
<b>Trouble du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ )	Hypercalcémie*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ )	Hypopigmentation de la peau
Fréquence indéterminée	Modification de la couleur des cheveux**
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ )	Effet rebond Prurit au site d'application Irritation au site d'application

\*Une hypercalcémie modérée a été observée. \*\*Une coloration transitoire jaunâtre des cheveux blancs ou gris au niveau du site d'application du cuir chevelu a été rapportée avec les produits associant calcipotriol et bétaméthasone.

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont respectivement : **Calcipotriol** : Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruption cutanée, dermatite, 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 utilisation topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **Bétaméthasone (sous forme dipropionate)** : Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite periorale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium. Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé. Des effets systémiques après utilisation topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement au long cours. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de larges surfaces et lors d'un traitement au long cours (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **Surdosage** : L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma. L'utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué. En cas de

toxicité chronique, le traitement par corticoïde doit être arrêté progressivement. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS A USAGE TOPIQUE, Calcipotriol, association, code ATC : D05AX52. Mécanisme d'action : Enstilar associe les effets pharmacologiques du calcipotriol monohydrate qui est un analogue synthétique de la vitamine D3 et du dipropionate de bétaméthasone, un corticoïde d'origine synthétique. Dans le psoriasis, la vitamine D et ses analogues agissent principalement en inhibant la prolifération des kératinocytes et en induisant leur différenciation. Le mécanisme antiprolifératif sous-jacent de la vitamine D dans les kératinocytes implique une induction du facteur inhibiteur de la croissance, le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) et des inhibiteurs de kinase cycline-dépendante, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ainsi qu'une régulation négative de deux facteurs de prolifération Early Growth Response-1 et Polo-Like Kinase-2. De plus, la vitamine D a un effet immunomodulateur, en supprimant l'activation et la différenciation des cellules Th17/Th1 et en induisant en même temps une réponse des Th2/Treg. Dans le psoriasis, les corticoïdes ont une action immunosuppressive, en particulier sur les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines, ce qui inhibe l'activation des cellules T. Au niveau moléculaire, les corticoïdes agissent grâce au récepteur glucocorticoïde intracellulaire et l'activité anti-inflammatoire qui est due à l'inhibition de l'action des facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur nucléaire  $\kappa$ B, la protéine activatrice 1, et le facteur-3 régulateur de l'interféron. En association, le calcipotriol monohydrate et le dipropionate de bétaméthasone favorisent des effets anti-inflammatoire et antiprolifératif plus importants que les composants seuls. Effets pharmacodynamiques : Dans la limite des conditions maximales d'utilisation, chez des patients atteints d'un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu traités jusqu'à 4 semaines, la réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée par mesure des taux de cortisol sérique. Aucun des 35 patients n'a présenté une cortisolémie nulle à 30 ou 60 minutes après stimulation à l'ACTH. Il apparaît donc que pour Enstilar, le risque de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire est faible quand il est utilisé dans le traitement d'un psoriasis étendu pendant 4 semaines. De même, il n'y a pas de signe de troubles du métabolisme calcique à la suite de l'utilisation d'Enstilar dans le traitement d'un psoriasis étendu pendant 4 semaines. Efficacité et sécurité clinique : L'efficacité d'Enstilar utilisé une fois par jour a été évaluée dans trois études cliniques de 4 semaines randomisées, en double aveugle ou à l'insu de l'investigateur, incluant plus de 1 100 patients atteints d'un psoriasis du corps (et également du cuir chevelu dans l'Etude 2) d'une sévérité au moins légère selon le score PGA (Physician's Global Assessment), touchant au minimum 2% de la surface corporelle (BSA), et avec un score PASI (Psoriasis Area Severity Index) modifié (m-PASI) au moins égal à 2. Le PGA est calculé en utilisant une échelle à 5 points (blanchi, presque blanchi, léger, modéré et sévère) basée sur la sévérité moyenne des lésions. Le m-PASI est un score composite qui évalue la sévérité (érythème, squame et induration) et la surface atteinte (à l'exception du visage et des plis cutanés). Le nombre de patients dans chacune des trois études et le nombre de patients randomisés dans chacun des groupes de traitement sont décrits dans les tableaux ci-dessous. Le critère primaire était le pourcentage de patients répondant au traitement (patients blanchis ou quasi-blanchis pour ceux atteints d'un psoriasis au moins modéré à J0, patients blanchis pour ceux atteints d'un psoriasis léger à J0) selon le PGA à la semaine 4.

#### Caractéristiques de la maladie à J0 :

	Etude 1 (N=426)	Etude 2 (N=302)	Etude 3 (N=376)
Sévérité de la maladie à J0 (PGA)			
Léger	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Modéré	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Sévère	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Surface corporelle moyenne (intervalle)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
m-PASI moyen (intervalle)	7,5% (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

#### Pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du corps à la semaine 4 :

	Enstilar	Véhicule de la mousse	Bétaméthasone dans le véhicule de la mousse	Calcipotriol dans le véhicule de la mousse	Daivobet pommade	Véhicule de la pommade
Etude 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	-	-	-	-
Etude 2	(N=100) 45,0%	-	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	-	-

Etude 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	-	-	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%
---------	------------------	----------------	---	---	------------------	----------------

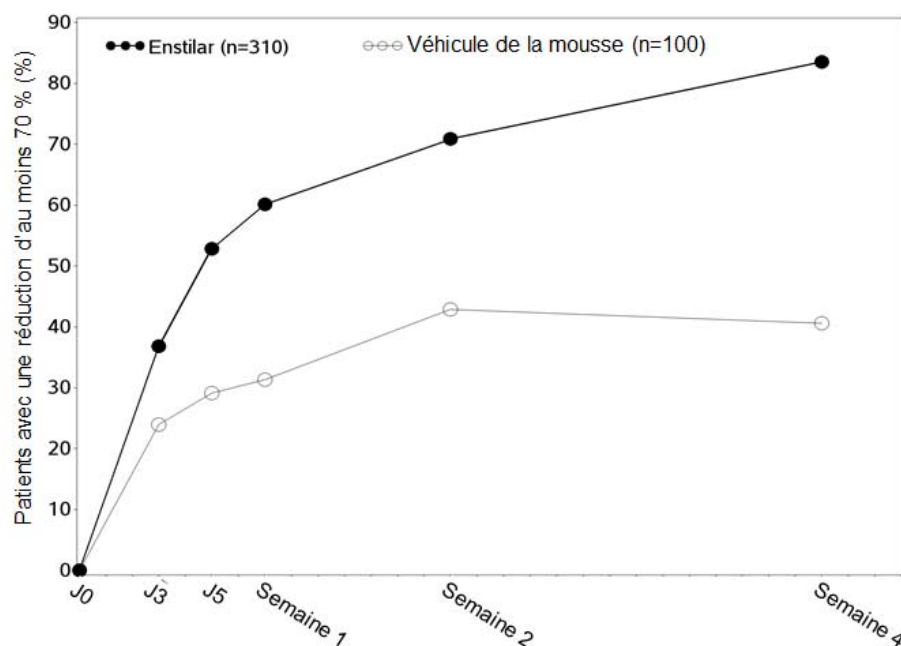
Les résultats pour le critère primaire « pourcentage de patients répondant au traitement » (selon le PGA du corps) à la semaine 4 ont montré qu'Enstilar était significativement plus efficace que tous les comparateurs inclus et que les réponses ont été observées dans tous les niveaux de sévérité de la maladie évalués à J0. Dans l'Etude 2, l'effet d'Enstilar sur le cuir chevelu a été évalué par le pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du cuir chevelu à la semaine 4.

**Pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du cuir chevelu à la semaine 4 :**

	Enstilar	Bétaméthasone dans le véhicule de la mousse	Calcipotriol dans le véhicule de la mousse
Etude 2	(N=100) 53,0%	(N=101) 47,5%	(N=101) 35,6%

Enstilar était significativement plus efficace que le calcipotriol et était également associé à un taux plus élevé de réponse au traitement qu'avec la bétaméthasone mais cette comparaison n'était pas significative. L'effet d'Enstilar sur les démangeaisons et la perte de sommeil due aux démangeaisons a été étudié dans l'Etude 1 en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 mm (pas de démangeaison/pas de perte de sommeil due aux démangeaisons) à 100 mm (les pires démangeaisons que vous puissiez imaginer/pire perte de sommeil imaginable). Un nombre de patients significativement plus important a atteint une réduction de leurs démangeaisons et de leur perte de sommeil due aux démangeaisons de 70% dans le groupe Enstilar comparé au groupe véhicule à partir de J3 et tout au long du traitement.

**Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de leurs démangeaisons d'au moins 70% comparé à J0 dans l'Etude 1 (pour les patients ayant rapporté des démangeaisons à J0) :**



L'effet d'Enstilar sur la qualité de vie a été étudié dans l'Etude 1 grâce au questionnaire générique EQ-5D-5L et au questionnaire spécifique à la dermatologie DLQI. Il a été démontré une amélioration de la qualité de vie significativement plus importante en faveur d'Enstilar avec le questionnaire DLQI à partir de la semaine 1 et tout au long du traitement et avec le questionnaire EQ-5D-5L à la semaine 4. **Propriétés pharmacocinétiques :** Après une exposition systémique, les deux substances actives – calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone – sont rapidement et largement métabolisées. L'excrétion du calcipotriol se fait principalement via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution tissulaire du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient le taux le plus élevé de radioactivité. Le niveau d'absorption percutanée des deux substances actives après application topique d'Enstilar a été déterminé dans l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des patients atteints d'un psoriasis vulgaire étendu (voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*). Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient en dessous de la limite inférieure de quantification dans plusieurs échantillons prélevés chez les 35 patients traités 1 fois par jour pendant 4 semaines pour un psoriasis étendu incluant le corps et le cuir chevelu. Le calcipotriol était quantifiable à différent temps chez un patient, tandis que le dipropionate de bétaméthasone l'a été chez 5 patients. Les métabolites du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone étaient respectivement détectables chez 3 et 27 patients. **Données de sécurité préclinique :** Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale au long cours de

corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. De plus, il a été observé une diminution de la survie des nouveau-nés ainsi qu'une diminution du poids corporel et de la prise de poids chez la progéniture. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'Homme n'est pas connue. Une toxicité maternelle et fœtale chez le rat et le lapin a été observée après l'administration orale d'une dose de calcipotriol de 54 µg/kg/j et de 12 µg/kg/j, respectivement. Les anomalies fœtales observées de manière concomitante avec une toxicité maternelle ont inclus des signes révélateurs d'une immaturité du squelette (ossification incomplète des os du pubis et des phalanges des pattes avant, et des fontanelles hypertrophiées) et une incidence de côtes surnuméraires augmentée. L'exposition systémique estimée à la suite d'une application topique d'Enstilar chez des patients atteints d'un psoriasis est négligeable comparée aux concentrations de calcipotriol évaluées dans les études *in vivo* par administration orale, et il n'y a pas de risque notable sur la reproduction chez l'Homme recevant un traitement par Enstilar. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administrations répétées, génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Une étude de cancérogénèse par voie cutanée chez la souris et une étude de cancérogénèse par voie orale chez le rat, avec le calcipotriol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Des études de photo(co)cancérogénèse chez la souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV. Une étude de cancérogénèse par voie cutanée chez la souris et une étude de cancérogénèse par voie orale chez le rat, avec le dipropionate de bétaméthasone n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Dans une étude de tolérance locale chez le cochon nain, Enstilar a causé une irritation légère à modérée de la peau. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : Liste des excipients : Paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, tout-rac-alpha-tocophérol, vaseline blanche, butylhydroxytoluène (E321), butane, éther diméthylique. Durée de conservation : 2 ans. Après première ouverture : 6 mois. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Attention : Aérosol extrêmement inflammable. Flacon pressurisé : peut éclater sous l'effet de la chaleur. A protéger de la lumière du soleil. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas perforer, ni brûler, même après usage. Ne pas pulvériser sur une flamme nue ou une autre source de chaleur. Tenir à l'écart des étincelles, des flammes nues ou d'autres sources de chaleur. Ne pas fumer. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Flacon en aluminium revêtu d'une couche de vernis polyamide-imide, et équipé d'une valve continue et d'un bec diffuseur. Le flacon contient 60 g de mousse, ceci n'inclut pas la quantité de gaz propulseurs. Boîtes de 60 g et 2x60 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Précautions particulières d'élimination et de manipulation : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AMM**: LEO Pharma A/S, 55 INDUSTRIPARKEN, 2750 BALLERUP, DANEMARK. N° AMM : 34009 300 749 8 5 : 60 g de mousse en flacon pressurisé (Aluminium). Boîte de 1. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 21 novembre 2016. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**: Liste I. Non remboursable et non agréé Collect. à la date du 26 janvier 2017 (demandes d'admission à l'étude). Exploitant : Laboratoires LEO/LEO Pharma – 2 rue René Caudron – 78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX. Tél : 01.30.14.40.00. **DATE DE REVISION** : Rév. 02/Janvier 2017.