

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Calcipotriol50 microgrammes

Sous forme de calcipotriol monohydrate

Bétaméthasone 0,5 mg

Sous forme de dipropionate de bétaméthasone

Pour 1 g de gel.

Excipients à effet notoire: 1 g de gel contient 160 microgrammes de butylhydroxytoluène et 20 mg d'huile de ricin.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel presque transparent, incolore à très légèrement blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.

Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Daivobet gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines pour le cuir chevelu et de 8 semaines en dehors du cuir chevelu. 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 des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (voir rubrique 4.4).

Si utilisé sur le cuir chevelu

Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par Daivobet 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 Daivobet gel 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 de Daivobet gel 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 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Daivobet gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain, ou de se laver les cheveux en cas d'application sur le cuir chevelu, immédiatement après l'application de Daivobet gel. Daivobet gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou pendant la journée.

Utilisation de l'applicateur

Avant la première utilisation de l'applicateur, la cartouche et la tête de l'applicateur doivent être assemblées.

Après l'amorçage, chaque pression délivre 0,05 g de gel.

Daivobet gel est appliqué sur les lésions à l'aide de l'applicateur. En cas de contact du gel sur les doigts, se laver les mains après l'utilisation de Daivobet.

L'applicateur de Daivobet gel est accompagné d'une notice qui contient des instructions d'utilisation détaillées.

Utilisation du flacon

Le flacon doit être agité avant l'utilisation et Daivobet gel appliqué sur les lésions.

Se laver les mains après l'utilisation.

4.3. Contre-indications

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

Daivobet est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux.

En raison de la présence de calcipotriol, Daivobet est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet est contre-indiqué dans les cas suivants : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections de la peau d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, 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

Effets sur le système endocrinien

Daivobet gel contient un corticoïde d'activité forte (groupe 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 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 Daivobet 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, une hypercalcémie peut survenir si la dose journalière maximale (15 g) est dépassée. La calcémie se normalise 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

Daivobet contient un corticoïde d'activité forte (groupe 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 sont très sensibles aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé dans 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 un traitement antimicrobien.

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

Arrêt du traitement

Le traitement d'un psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque de survenue d'un psoriasis pustuleux généralisé ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.

Traitement au long cours

Lors d'un traitement au long cours, le risque de survenue 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 corticoïdes au long cours (voir rubrique 4.8).

Utilisation non évaluée

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Daivobet dans le psoriasis en gouttes.

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 l'expérience est limitée quant à l'association de Daivobet 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 Daivobet,, 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

Daivobet gel contient du butylhydroxytoluène (E321) et de l'huile de ricin qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact, eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Daivobet chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (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, Daivobet ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel

La bétaméthasone est excrétée 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 de Daivobet chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Daivobet 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 5.3).

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

Daivobet 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 repose sur une analyse regroupée des données issues d'études cliniques incluant des études de sécurité d'emploi après commercialisation et des notifications spontanées.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est le prurit.

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. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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)
Non connu (ne peut pas être évalué avec les données disponibles)

Infections et infestations	
Peu fréquent ≥1/1 000 et <1/100	<i>Infection cutanée*</i> <i>Folliculite</i>
Affections du système immunitaire	
Rare ≥1/10 000 et <1/1 000	<i>Hypersensibilité</i>
Affections oculaires	
Peu fréquent ≥1/1 000 et <1/100	<i>Irritation oculaire</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	<i>Prurit</i>
Peu fréquent ≥1/1 000 et <1/100	<i>Exacerbation du psoriasis</i> <i>Dermatite</i> <i>Erythème</i> <i>Eruption cutanée**</i> <i>Acné</i> <i>Sensation de brûlure de la peau</i> <i>Irritation cutanée</i> <i>Sècheresse cutanée</i>
Rare ≥1/10 000 et <1/1 000	<i>Vergetures</i> <i>Exfoliation de la peau</i>

Non connu	<i>Modification de la couleur des cheveux***</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$	<i>Douleur au site d'application****</i>
Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$	<i>Effet rebond</i>

*Les infections cutanées rapportées incluent les infections cutanées d'origine bactérienne, fongique et virale.

**Différents types d'éruptions cutanées ont été rapportés tels que des éruptions érythémateuses et des éruptions pustuleuses.

***une modification transitoire de la coloration des cheveux blancs ou gris en une couleur jaunâtre, au niveau du site d'application du cuir chevelu, a été rapportée.

****Les brûlures au site d'application sont incluses dans les douleurs au site d'application.

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, 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 en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, 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 application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique d'un diabète sucré et une augmentation de la 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 au long cours (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Lors d'un traitement de 8 semaines chez 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu et traités par Daivobet gel, aucun nouvel événement indésirable et aucun nouvel effet indésirable n'ont été observés. Cependant la taille de l'étude ne permet pas de tirer de conclusions quant au profil de tolérance de Daivobet gel chez les adolescents par rapport aux adultes (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans ce 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 de Daivobet pommade par semaine (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée 15 g par jour) ; au cours du traitement le patient a développé un syndrome de Cushing puis 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 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 Daivobet 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 Daivobet gel et pommade peuvent avoir un faible effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'efficacité de l'utilisation une fois par jour de Daivobet 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 montrés que Daivobet 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 Daivobet gel était significativement plus efficace que les comparateurs.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	Daivobet 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 Daivobet gel (p<0,001)

L'efficacité Daivobet gel utilisé une fois par jour sur le corps (en excluant le cuir chevelu) a été évaluée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, de 8 semaines qui a inclut 296 patients

présentant un psoriasis vulgaire de sévérité légère ou modérée selon l'IGA. Les produits de comparaison étaient le dipropionate de bétaméthasone dans le véhicule du gel, le calcipotriol dans le véhicule du gel et le véhicule du gel seul, tous utilisés une fois par jour. Les critères principaux de réponse étaient la maladie contrôlée selon l'IGA à la semaine 4 et à la semaine 8. La maladie contrôlée était définie comme « blanchie » ou « atteinte minimale » pour des patients avec une maladie modérée à T0 ou « blanchie » pour des patients avec une maladie légère à T0.

Les critères secondaires de réponse étaient le changement de pourcentage du Psoriasis Severity and Area index (PASI) entre T0 et la semaine 4 et entre T0 et la semaine 8.

% de patients avec une maladie contrôlée	Daivobet gel (n=126)	Dipropionate de bétaméthasone (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Véhicule du gel (n=35)
semaine 4	20,6 %	10,3 % ¹	4,5 % ¹	2,9 % ¹
semaine 8	31,7 %	19,1 % ¹	13,4 % ¹	0,0 % ¹

¹ Statistiquement moins efficace que Daivobet gel (p<0,05)

Pourcentage moyen de réduction du PASI (DS)	DAIVOBET gel (n=126)	Dipropionate de bétaméthasone (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Véhicule du gel (n=35)
semaine 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
semaine 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Statistiquement moins efficace que Daivobet gel (p<0,05)

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 Daivobet 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 Daivobet gel était statistiquement plus efficace que Daivonex solution pour cuir chevelu.

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

¹ Statistiquement moins efficace que Daivobet 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 Daivobet gel en comparaison avec celle du calcipotriol dans le véhicule du gel. Les deux traitements ont été appliqués une fois par jour, de manière intermittente 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 Daivobet gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ; p = 0,73). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

Population pédiatrique

Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans 2 études ouvertes non contrôlées de 8 semaines incluant un total de 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu, ayant utilisé jusqu'à 69 g par semaine de Daivobet gel. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente de la calciurie n'ont été rapportés. La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée chez 30 patients ; un patient a montré une diminution légère de sa cortisolémie à l'administration d'ACTH après 4 semaines de traitement, sans manifestation clinique et réversible.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application topique de Daivobet gel est comparable à celle de Daivobet pommade chez les rats et les cochons nains. Des études cliniques avec une pommade radiomarquée ont démontré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet formulé en 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 à travers la peau lésée est d'approximativement 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 l'application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en glucuronides et esters de sulfate. L'excrétion du calcipotriol se fait 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 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 à la fois par Daivobet 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 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. Par ailleurs, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture ont été observées. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'homme n'est pas connue.

Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas révélé de risques particuliers du calcipotriol pour l'homme.

Des études de photo(co)carcinogénicité chez la souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.

Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas montré de risques particuliers du dipropionate de bétaméthasone pour l'homme. Aucune étude de photocarcinogénicité n'a été menée avec le dipropionate de bétaméthasone.

Dans des études de tolérance locale chez le lapin, Daivobet gel a causé une irritation légère à modérée de la peau et une irritation légère et transitoire de l'œil.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, huile de ricin hydrogénée, butylhydroxytoluène (E321), tout-rac-alpha-tocophérol.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Flacon : Après première ouverture: 3 mois.

Applicateur : Après première ouverture: 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Flacon : A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon :

Flacon (PEHD) muni d'un embout (PEBD) et d'un bouchon à vis (PEHD).

Les flacons sont placés dans des cartons.

Boîtes de : 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g et 3 x 60 g.

Applicateur :

L'applicateur est constitué d'une cartouche en polypropylène (avec un piston et un bouchon à vis en PEHD), d'une tête (revêtement extérieur en polypropylène, gâchette en polyoxyméthylène et embout applicateur en élastomère thermoplastique) et d'un capuchon de protection (en polypropylène).

La cartouche, la tête de l'applicateur et le capuchon de protection sont assemblés avant l'utilisation.

Cartouche(s), tête(s) de l'applicateur et capuchon(s) de protection sont placés dans un carton.

Boîtes de : 60 g (équivalent à 68 ml) et 2 x 60 g (équivalent à 2 x 68 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LEO PHARMA A/S
55, INDUSTRIPARKEN
2750 BALLERUP
DANEMARK

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

- 34009 389 690 7 8: 15 g en flacon (PEHD).
- 34009 389 691 3 9: 30 g en flacon (PEHD).
- 34009 389 693 6 8: 60 g en flacon (PEHD).
- 34009 389 694 2 9: 60 g en flacon (PEHD). Boîte de 2.
- 34009 275 947 9 3 : 60 g en flacon (PEHD). Boîte de 3.
- 34009 279 460 7 3 : 60 g en cartouche (polypropylène) avec applicateur (plastique).
- 34009 279 461 3 4 : 60 g en cartouche (polypropylène) avec applicateur (plastique). Boîte de 2
- 34009 300 690 5 9 : 80 g en flacon (PEHD).
- 34009 300 690 6 6 : 80 g en flacon (PEHD). Boîte de 2.

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

à compléter ultérieurement par le titulaire

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12 avril 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.