

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 avril 2014

DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g, pommade

Tube de 60g (CIP : 34009 360 826 8 7)

DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g, gel

Flacon de 60g (CIP : 34009 389 693 6 8)

Laboratoire LEO PHARMA

DCI	Calcipotriol/Béтамéthasone dipropionate
Code ATC (2013)	D05AX52 (calcipotriol en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	DAIVOBET pommade est indiqué dans le « traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique chez les adultes. » DAIVOBET gel est indiqué dans le « 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : - DAIVOBET pommade : 12/02/2003 (procédure de reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Danemark) - DAIVOBET gel : 30/10/2008 (procédure décentralisée, pays rapporteur : Danemark) DAIVOBET 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 DAIVOBET pommade réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/05/2009 par arrêté publié au JO du 12/06/2009.

Dans cet avis, la Commission examine également la demande de renouvellement d'inscription de la spécialité DAIVOBET gel sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et pour une durée de 5 ans à compter du 29/12/2010 (JO du 28/12/2010).

Dans ses avis précédents les conclusions de la Commission ont été les suivantes :
« Le service médical rendu par DAIVOBET pommade, dans le respect du bon usage et en particulier sur la durée de traitement, est important (01/04/2009).
« Le service médical rendu par DAIVOBET gel est important dans l'indication de l'AMM (16/06/2010). »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

DAIVOBET pommade est indiqué dans le « traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique chez les adultes. »

DAIVOBET gel est indiqué dans le « traitement topique du psoriasis du cuir chevelu.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le dossier déposé par le laboratoire comporte :

- 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, du tronc et des membres chez les adultes,
- un essai randomisé comparant l'efficacité et la tolérance de DAIVOBET gel sur le psoriasis du tronc et des membres par rapport à celles de chacun de ses composants et d'un placebo,
- une étude observationnelle évaluant en vie réelle l'efficacité et la tolérance de DAIVOBET gel et son impact sur la qualité de vie¹. Cette étude n'a pas été prise en compte dans le présent avis.

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 par rapport au placebo, et les traitements actifs entre eux.

Les résultats des méta-analyses comparant l'association calcipotriol/béthaméthasone à chacun des 2 composants utilisés seuls sont les suivants :

❖ Psoriasis du cuir chevelu

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. Comparaison de l'efficacité de l'association calcipotriol/bétaméthasone à la bétaméthasone seule et au calcipotriol seul dans le psoriasis du cuir chevelu

¹ Sticherling M *et al.* Practicability of combined treatment with calcipotriol/ betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges. 2013 ; 11 : 420-7.

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

❖ Psoriasis du tronc et des membres

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)	-0,40 [-0,52 ; -0,27]	calcipotriol 1x/j : 0,66 [0,31 ; 1,02]
Efficacité selon échelle TSS (Total Severity Score)	Non étudiée	calcipotriol 2x/j : 0,25 [0,03 ; 0,48]
Efficacité selon score PAGI (Patient Assessment of overall Global Improvement)	Non étudiée	Non étudiée
Efficacité selon score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	-0,44 [-0,55 ; -0,33]	calcipotriol 1x/j : 0,67 [0,23 ; 1,11]
		calcipotriol 2x/j : 0,52 [0,38 ; 0,67]

Tableau 2. Comparaison de l'efficacité de l'association calcipotriol/bétaméthasone (en une application par jour) à la bétaméthasone seule (en une application par jour) et au calcipotriol seul (en une ou deux application(s) par jour) dans le psoriasis du tronc et des membres

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

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 en plaques 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.

❖ Psoriasis du cuir chevelu

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 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.

❖ Psoriasis du tronc et des membres

Dans le psoriasis en plaques, le NICE a effectué une méta-analyse bayésienne en réseau dans l'objectif de classer les différents traitements du psoriasis chronique en plaque en fonction de leur efficacité.

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.

Les résultats sur les odds ratios montrent l'infériorité du shampoing au goudron de houille en 1 application par jour par rapport à l'association calcipotriol/bétaméthasone (OR 0,057 ; IC95% : 0,01-0,56) ainsi que la supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone en 1 application par jour par rapport :

- à la bétaméthasone seule en 1 application par jour (OR 2,66 ; IC95% : 1,04-6,97),
- à la vitamine D seule en 1 application par jour (OR 3,17 ; IC95 : 1,53-6,25),
- au placebo 1 fois par jour (OR 22,62 ; IC95% : 9,68-59,38).

Les résultats montrent également l'infériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone par rapport aux dermocorticoïdes très forts en 2 applications par jour (OR 0,68 ; IC 95% : 0,14-3,08).

4.1.3 Essai randomisé comparant l'efficacité et la tolérance de DAIVOBET gel versus ses composants seuls et un placebo⁴

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une atteinte contrôlée selon l'investigateur à la 4^{ème} et à la 8^{ème} semaine d'étude.

Sur les 1152 patients randomisés, une proportion supérieure de patients présentait une atteinte contrôlée selon l'investigateur dans le groupe DAIVOBET® Gel (13,3%) versus bétaméthasone seule (12,5% ; p=0,82), calcipotriol seul (5,2% ; p=0,019) et placebo (2,1% ; p=0,001) à la 4^{ème} semaine.

A la 8^{ème} semaine, le nombre d'atteintes contrôlées dans le groupe DAIVOBET® Gel (29%) était statistiquement supérieure à celle rapportée dans les groupes bétaméthasone seule (21,5% ; p≤0,008), calcipotriol seul (14,6% ; p≤0,008) et placebo (6,3% ; p≤0,008).

► Les résultats des deux méta-analyses et de l'essai randomisé (Menter *et al*) confirment la supériorité d'efficacité de l'association calcipotriol/bétaméthasone par rapport :

- au placebo,
- au calcipotriol seul,
- à la bétaméthasone seule (statistiquement significative après 8 semaines de traitement d'après l'essai de Menter *et al*),
- aux autres traitements actifs, excepté les corticoïdes d'activité très forte en 2 applications par jour. Cependant, ces derniers sont considérés comme non adaptés aux patients atteints d'un psoriasis léger à modéré, en raison de leurs effets indésirables locaux.

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%.

⁴ Menter A *et al*. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. J Drugs Dermatol. 2013 ; 12 : 92-8.

- 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. Pour conclure, 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 ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de l'IMS, environ 200 000 prescriptions de DAIVOBET pommade et 288 000 prescriptions de DAIVOBET gel ont été effectuées au cumul mobile annuel (automne 2013). Plus de 95% des indications de ces deux spécialités concernent le psoriasis, sans précision de la localisation ni de la sévérité.

04.4 Stratégie thérapeutique⁴

Depuis les derniers examens par la Commission (avis du 01/04/2009 pour DAIVOBET pommade, du 16/06/2010 pour DAIVOBET gel), la place de DAIVOBET dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

❖ Psoriasis du cuir chevelu

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

Dans le psoriasis du cuir chevelu, la durée de traitement recommandée est de 4 semaines.

DAIVOBET pommade ne doit pas être utilisée dans le psoriasis du cuir chevelu.

❖ Psoriasis du corps

Dans le psoriasis du corps, DAIVOBET gel et DAIVOBET pommade sont préférentiellement utilisés après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde d'activité forte) :

- dans le psoriasis en plaques léger à modéré pour le DAIVOBET gel,
- dans le psoriasis en plaques quelle que soit la sévérité pour le DAIVOBET pommade.

La durée de traitement recommandée est de 8 semaines pour DAIVOBET gel et de 4 semaines pour DAIVOBET pommade.

Après cette période, en l'absence de blanchiment, le traitement d'attaque peut être prolongé sous surveillance médicale. Après blanchiment, DAIVOBET sera relayé par un traitement d'entretien.

En cas d'échec, un autre traitement doit être envisagé.

Dans le traitement d'entretien au long cours, DAIVOBET est susceptible d'entraîner les effets

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

indésirables des corticoïdes et son efficacité est mal démontrée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses précédents avis (01/04/2009 pour DAIVOBET pommade, 16/06/2010 pour DAIVOBET gel) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis dans ses localisations 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.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.
- ▶ Ces spécialités doivent préférentiellement être utilisées 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 DAIVOBET pommade et DAIVOBET gel 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~~

DAIVOBET Pommade	
RCP du 07/2007	RCP du 05/07/2012
4.1 Indications thérapeutiques <i>Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique.</i>	4.1 Indications thérapeutiques <i>Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique chez les adultes.</i>
4.2 Posologie et mode d'administration <i>Daivobet® doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. Après cette période, le traitement par Daivobet peut être répété sous surveillance médicale.</i> <i>La dose maximum journalière ne doit pas dépasser 15 g, la dose maximum par semaine ne doit pas dépasser 100g. Ne pas appliquer sur plus de 30 % de la surface corporelle.</i> <i>L'utilisation de Daivobet® n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.</i>	4.2 Posologie et mode d'administration Posologie <i>Daivobet pommade doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. Il existe des données sur l'utilisation de cures répétées de Daivobet jusqu'à 52 semaines. S'il est nécessaire de continuer ou reprendre le traitement au bout de 4 semaines, le traitement devra être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.</i> Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (voir rubrique 4.4). Populations spéciales Insuffisance rénale et hépatique <i>La sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade chez des patients avec une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.</i> Population pédiatrique <i>La sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</i> Mode d'administration <i>Daivobet pommade doit être appliqué sur les lésions. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain immédiatement après l'application de Daivobet pommade.</i>

4.3 Contre-indications Hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients. En raison de la présence de calcipotriol, Daivobet® est contre-indiqué chez les patients ayant des troubles du métabolisme calcique. En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet® est contre-indiqué dans les cas suivants : infection de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), bactérienne ou fongique, infections parasitaires. Daivobet® est également contre indiqué : • Dans les atteintes cutanées en relation avec une tuberculose ou une syphilis • chez les patients ayant une rosacée, une dermatite péri-orale, de l'acné vulgaire, de l'acné rosacée, une atrophie de la peau, des vergetures, une fragilité du réseau veineux cutané, une ichtyose, des ulcères, des plaies, et un prurit génital ou péri-anal. • en cas de psoriasis en goutte, érythrodermique, exfoliant ou pustuleux. • chez les patients insuffisants rénaux sévères ou insuffisants hépatiques sévères.	4.3 Contre-indications Hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients. Daivobet pommade est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux. En raison de la présence de calcipotriol, Daivobet pommade est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique. En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet pommade est contre-indiqué dans les cas suivants : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections d'origine fongique ou bactérienne, 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 Il sera demandé au patient d'éviter une application ou un transfert accidentel sur le visage, le cuir chevelu, la bouche et les yeux et de se laver les mains après chaque utilisation. Daivobet® ne doit pas être appliqué sur plus de 30 % de la surface corporelle. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies. Il sera conseillé au patient de ne pas dépasser la dose maximale recommandée par semaine (100 g) en raison du risque de survenue d'hypercalcémie, rapidement réversible à l'arrêt du traitement.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Effet sur le système endocrinien Daivobet pommade contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison 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).

~~Daivobet® contient un stéroïde du groupe III fort (classification OMS). L'utilisation simultanée d'un autre corticoïde doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïde, 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 du corticoïde dans la circulation générale.~~

~~L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur les muqueuses, dans les plis ou sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. La peau du visage et de la région génitale est très sensible aux corticoïdes. Un traitement au long terme de ces zones doit être évité. Ces zones ne doivent être traitées que par des corticoïdes faibles. Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique. Cependant si une aggravation de l'infection est observée, le traitement par corticoïde 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. Le contrôle médical doit donc se poursuivre après l'arrêt du traitement.~~

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

~~Il existe un risque de rebond à l'arrêt d'un traitement prolongé par les corticoïdes.~~

~~Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de ce produit sur le cuir chevelu. Il n'y a pas d'expérience de son utilisation en association avec un autre traitement antipsoriasique administré localement ou 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).~~

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, l'hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par jour (15 g) est dépassée. Cependant, la calcémie se normalise rapidement à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est 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 sur ces zones. Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.

Infections cutanées concomitantes

Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique. Cependant si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïde doit être interrompu.

Arrêt du traitement

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

Traitement prolongé

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

	<u>Utilisations non évaluées</u> <i>Il n'y pas d'expérience sur l'utilisation de Daivobet pommade dans le psoriasis en gouttes.</i> <u>Traitement concomitant et exposition aux UV</u> <i>Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de ce produit sur le cuir chevelu. 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 aucune expérience d'association de Daivobet avec d'autres produits topiques anti-psoriasiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits anti-psoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.</i> <i>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).</i> <i>Daivobet pommade contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.</i>
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <i>Sans objet</i>	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <i>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.</i>
4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> <i>Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Daivobet® chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec les glucocorticoïdes ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques) mais un nombre important d'études épidémiologiques n'ont pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mère traitée par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu de façon sure. En conséquence, durant la grossesse, Daivobet® ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.</i>	4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> <i>Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de Daivobet pommade chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec les glucocorticoïdes ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) mais un nombre important d'études épidémiologiques n'ont pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mère traitée par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu de façon sure. En conséquence, durant la grossesse, Daivobet pommade ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.</i> <u>Allaitement</u>

Allaitement

La bétaméthasone passe dans le lait maternel mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble improbable aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Daivobet® chez la femme qui allaite. Ne pas utiliser Daivobet® sur les seins en cas d'allaitement.

La bétaméthasone passe dans le lait maternel mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble improbable aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Daivobet **pommade** chez la femme qui allaite. Ne pas utiliser Daivobet **pommade** sur les seins en cas d'allaitement.

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

Très fréquent $\rightarrow > 1/10$

Fréquent $\rightarrow > 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent $\rightarrow > 1/1000$ et $< 1/100$

Rare $\rightarrow > 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rare $\rightarrow < 1/10\ 000$

Le programme des essais cliniques de Daivobet® pommade a jusqu'à présent inclus plus de 2 500 patients et a montré qu'approximativement 10 % des patients peuvent s'attendre à présenter un effet indésirable non grave.

~~Sur la base des données des études cliniques et post-AMM les effets indésirables fréquents sont prurit, éruptions cutanées et sensation de brûlure de la peau. Les effets indésirables peu fréquents sont douleur ou irritation cutanée, dermatite, érythème, exacerbation du psoriasis, folliculite et modification de la pigmentation de la zone traitée. Le psoriasis pustuleux est un effet indésirable rare.~~

Les effets indésirables sont listés selon MedDRA SOC et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par les plus fréquemment rapportés.

Réactions	cutanées	et	sous-cutanées
Fréquent :	Prurit		
Fréquent :	Eruptions		cutanées
Fréquent :	Sensation de brûlure de la peau		
Peu fréquent :	Douleur	ou	irritation cutanée
Peu fréquent :	Dermatite		
Peu fréquent :	Erythème		
Peu fréquent :	Exacerbation	du	psoriasis

4.8 Effets indésirables

Le programme des essais cliniques de Daivobet pommade a jusqu'à présent inclus plus de 2 500 patients et a montré qu'approximativement 10 % des patients peuvent s'attendre à présenter un effet indésirable non grave.

C'est réactions sont habituellement bénignes et couvrent principalement diverses réactions cutanées comme éruptions cutanées, prurit et sensation de brûlures de la peau. Le psoriasis pustuleux a été rapporté rarement. L'effet rebond après la fin du traitement a été rapporté mais la fréquence n'est pas connue.

Sur la base des données des études cliniques et **de l'utilisation post-commercialisation les effets indésirables suivants sont listés pour Daivobet pommade.**

Les effets indésirables sont listés selon MedDRA System Organ Class et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par les plus fréquemment rapportés. **Dans chaque regroupement 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 $\geq 1/100$ 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)

Réactions cutanées et sous-cutanées

Fréquent

Prurit

Eruptions cutanées

Sensation de brûlure de la peau

~~Peu fréquent : Folliculite~~
~~Peu fréquent : Modification de la pigmentation de la zone traitée~~
~~Rare : Psoriasis pustuleux~~

~~Les effets indésirables observés avec la calcipotriol et 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, éruptions cutanées, dermatite, eczéma et aggravation du psoriasis, photosensibilité, et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-oedème et d'œdème de la face.

Un effet systémique après application topique peut se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique 4.4).

Bétaméthasone (dipropionate)

~~Ce produit contient un corticoïde d'activité forte.~~

Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout lors d'exposition prolongée, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, dermatite allergique de contact, dépigmentation et colloïd millium. Lors du traitement du psoriasis, il peut exister un risque de psoriasis pustuleux généralisé.

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

Peu fréquent	Exacerbation du psoriasis Douleur ou irritation cutanée Dermatite Erythème Folliculite Modification de la pigmentation de la zone traitée
Rare	Psoriasis pustuleux
Troubles généraux et aux sites d'administration	
Fréquence non connue	Effet rebond - inclus dans rubrique 4.4

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

Calcipotriol

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

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

Bétaméthasone (dipropionate)

Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout lors d'exposition prolongée, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, dermatite allergique de contact, dépigmentation et colloïd millium. Lors du traitement du psoriasis, il peut exister un risque de psoriasis pustuleux généralisé.

Des effets systémiques après application topique de corticoïde sont rares chez l'adulte, cependant ils peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, **un impact sur le contrôle métabolique du diabète sucré** et une augmentation de la pression intraoculaire peuvent survenir, notamment après traitement

	prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).
4.9 Surdosage L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation du calcium sanguin qui devrait être rapidement réversible à l'arrêt du traitement. L'utilisation prolongée de façon excessive de corticoïde topique peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible ; dans de tels cas un traitement symptomatique est indiqué. En cas de toxicité chronique le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement. Un cas de surdosage a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique très étendu par 240 g de Daivobet® pommade par semaine (dose maximum recommandée 100g/semaine, voir rubrique 4.2 et 4.4) pendant 5 mois (durée de traitement recommandée : 4 semaines, voir rubrique 4.2) ; ce patient a développé un syndrome de Cushing et un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.	4.9 Surdosage L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation du calcium sanguin qui devrait être rapidement réversible à l'arrêt du traitement. L'utilisation prolongée de façon excessive de corticoïde topique peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans de tels cas un traitement symptomatique est indiqué. En cas de toxicité chronique le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement. Un cas 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 D05AX52 Calcipotriol et associations. Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données in vitro suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis. Comme les autres corticostéroïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, vasoconstrictrices, et immunosuppressives, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée (approximativement d'un facteur 10). L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. Le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement établi. Une étude de sécurité chez 634 patients psoriasiques a étudié les effets de cures répétées de Daivobet® utilisé une fois par jour selon les besoins, soit seul soit en alternance avec Daivonex®, jusqu'à 52 semaines en comparaison avec Daivonex® utilisé seul pendant 48	5.1 Propriétés pharmacodynamiques Groupe pharmacothérapeutiques : Antipsoriasiques. Autres anti-psoriasiques pour usage topique, Calcipotriol, associations, Code ATC : D05AX52 Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données in vitro suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis. Comme les autres corticostéroïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, vasoconstrictrices, et immunosuppressives, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. Le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement établi. Une étude de sécurité chez 634 patients psoriasiques a étudié les effets de

semaines après un traitement initial par Daivobet®. Des effets indésirables ont été rapportés par 21,7 % des patients dans le groupe Daivobet®, 29,6 % dans le groupe Daivobet®/Daivonex® en alternance et 37,9 % dans le groupe Daivonex®. Les effets indésirables rapportés par plus de 2% des patients dans le groupe Daivobet® sont prurit (5,8 %) et psoriasis (5,3 %). Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement au long terme par les corticoïdes ont été rapportés par 4,8 % des patients dans le groupe Daivobet®, 2,8 % dans le groupe Daivobet®/Daivonex® en alternance et 2,9 % dans le groupe Daivonex®.	cures répétées de Daivobet pommade utilisé une fois par jour selon les besoins, soit seul soit en alternance avec Daivonex, jusqu'à 52 semaines en comparaison avec Daivonex utilisé seul pendant 48 semaines après un traitement initial par Daivobet pommade. Des effets indésirables ont été rapportés par 21,7 % des patients dans le groupe Daivobet pommade, 29,6 % dans le groupe Daivobet pommade/Daivonex en alternance et 37,9 % dans le groupe Daivonex. Les effets indésirables rapportés par plus de 2% des patients dans le groupe Daivobet pommade sont prurit (5,8 %) et psoriasis (5,3 %). Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement au long terme par les corticoïdes (par exemple atrophie de la peau, folliculite, dépigmentation, furoncle et purpura) ont été rapportés par 4,8 % des patients dans le groupe Daivobet pommade, 2,8 % dans le groupe Daivobet pommade/Daivonex en alternance et 2,9 % dans le groupe Daivonex. 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.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques Les études cliniques avec une pommade marquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet® est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm²) pendant 12 heures. L'application sous pansement occlusif sur les zones atteintes peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption à travers la peau lésée est d'environ 24 %. La liaison aux protéines est d'environ 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après administration intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un dépôt dans la peau, l'élimination après application <u>sur la peau</u> est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisé en esters glucuroconides et sulfate,	5.2 Propriétés pharmacocinétiques Les études cliniques avec une pommade marquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet 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 les plaques de psoriasis et sous pansement occlusif peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption par la peau lésée est approximativement de 24 %. Après une exposition systémique, les deux principes actifs – calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone – sont rapidement et largement métabolisés. La liaison aux protéines est approximativement de 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration

principalement au niveau du foie, mais également au niveau des reins. L'excrétion se fait par les urines et les fèces.	intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en esters de sulfate et glucuronides. La voie principale d'excrétion du calcipotriol est via les fèces (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont 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 Daivobet gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite du dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.
5.3 Données de sécurité précliniques Les études réalisées avec les corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale long-terme, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail difficile et prolongé ont été observés. De plus une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture a été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue. Pour le calcipotriol il n'y a pas de données pré-cliniques qui apportent au prescripteur une information complémentaire à ce qui est déjà décrit dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit. Une étude de cancérogénicité cutanée chez la souris n'a pas montré de risques particuliers pour l'homme. Dans une étude où des souris albinos, glabres, ont été exposées de manière répétée à la fois à des rayonnements ultraviolets (UV) et à du calcipotriol appliqué localement pendant 40 semaines à des doses	5.3 Données de sécurité précliniques Les études réalisées avec les corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale long-terme, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail difficile et prolongé ont été observés. De plus une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture a été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue. Une étude de cancérogénicité cutanée avec le calcipotriol chez la souris n'a pas montré de risques particuliers pour l'homme. Des études de photocarcinogénicité chez des souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV. Aucunes études de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'ont été effectuées avec le dipropionate de bétaméthasone.

~~correspondant 9, 30 et 90 µg/m²/jour (équivalent à 0,25, 0,84 et 2,5 fois la dose maximum journalière recommandée), il a été observé une diminution du temps nécessaire pour que l'irradiation par des UV induise la formation de tumeurs de la peau (diminution statistiquement significative uniquement chez les mâles), suggérant que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs de la peau des radiations UV. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.~~

Aucune étude de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'a été réalisée avec le dipropionate de bétaméthasone.

DAIVOBET Gel	
RCP du 11/03/10	RCP du 20/09/13
4.1 Indications thérapeutiques Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu. Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu.	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 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. Après cette période, le traitement par DAIVOBET gel peut être répété sous surveillance médicale. 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 n'est pas recommandé de prendre une douche ou un 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 la journée. Si utilisé sur le cuir chevelu	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).

Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par DAIVOBET 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). 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.	Populations spéciales Insuffisance rénale et hépatique La sécurité et l'efficacité de Daivobet 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 Daivobet 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 Daivobet gel appliqué sur les lésions. Daivobet 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 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.
4.3 Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. En raison de la présence de calcipotriol, DAIVOBET gel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique. En raison de la présence de corticoïdes, DAIVOBET gel est contre-indiqué dans les cas suivants : infections de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), fonigiques 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. DAIVOBET gel est contre-indiqué en cas de psoriasis en goutte, érythrodermique, exfoliant et pustuleux. DAIVOBET 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. Daivobet gel est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux. En raison de la présence de calcipotriol, Daivobet gel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique. En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet gel 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 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

DAIVOBET gel contient un corticoïde du groupe fort de classe III (OMS) 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.

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).

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.

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~~

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Effets sur le système endocrinien

Daivobet gel contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison 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, l'hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par **jour (15 g)** est dépassée. **Cependant**, la calcémie se normalise rapidement à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est 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 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.

Infections cutanées concomitantes

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 corticoïdes au long terme (voir rubrique 4.8). II 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 DAIVOBET 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). DAIVOBET gel contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.	Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique. Cependant, si l'infection s'aggrave, 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 corticoïdes au long terme (voir rubrique 4.8). Utilisations non évaluées Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de Daivobet gel 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 il n'y a aucune expérience d'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 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 Daivobet gel contient du butylhydroxytoluène (E321) qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes

d'interactions Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	d'interactions Aucune étude d'interaction n'a été réalisée										
4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de DAIVOBET 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, DAIVOBET gel ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. Allaitement La bétaméthasone passe dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble improbable aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de DAIVOBET gel chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Daivobet sur les seins pendant l'allaitement.	4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Daivobet 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, Daivobet gel ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. Allaitement La bétaméthasone passe dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble improbable aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Daivobet gel chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Daivobet sur les seins pendant l'allaitement. 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.										
4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines DAIVOBET gel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.	4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines DAIVOBET gel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.										
4.8 Effets indésirables Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer les fréquences d'effets indésirables: <table border="0"> <tr> <td>Très fréquent</td><td>≥1/10</td></tr> <tr> <td>Fréquent</td><td>≥1/100 et <1/10</td></tr> <tr> <td>Peu fréquent</td><td>≥1/1 000 et <1/100</td></tr> <tr> <td>Rare</td><td>≥1/10 000 et <1/1 000</td></tr> <tr> <td>Très rare</td><td><1/10 000</td></tr> </table>	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	4.8 Effets indésirables Le programme des essais cliniques de Daivobet gel a jusqu'à présent inclus plus de 4 700 patients dont plus de 2 100 ont été traités par Daivobet gel. Approximativement 8 % des patients traités par Daivobet 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-
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)

Le programme des essais cliniques de DAIVOBET gel a jusqu'à présent inclus plus de 4 700 patients dont plus de 2 100 ont été traités par DAIVOBET gel. Approximativement 8 % des patients traités par DAIVOBET 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 : Sécheresse cutanée.

Peu fréquent : Exacerbation du psoriasis.

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

commercialisation les effets indésirables suivants sont listés pour Daivobet 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 regroupement 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 $\geq 1/100$ 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)

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

Sécheresse cutanée

Eruption

Eruption pustuleuse

Les effets indésirables suivants sont considérés en relation avec les classes pharmacologiques du calcipotriol et de la bétaméthasone, 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'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 (<u>voir rubrique 4.4</u>). • 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 (<u>voir rubrique 4.4</u>).	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 (<u>voir rubrique 4.4</u>). <u>Bétaméthasone (sous forme dipropionate)</u> 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, un impact sur le contrôle du métabolisme du diabète sucré et une 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 (<u>voir rubrique 4.4</u>).
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 topique 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 la 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.	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 (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:	5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Anti-psoriasiques. 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 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.

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 montré 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

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.

comparateurs.

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.

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 étudié 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, 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.

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.

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.

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application de DAIVOBET 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

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 marquée ont démontré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet

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 fèces (rats et cochons d'Inde) 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 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.

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 approximativement de 24 %.**

Après une exposition systémique, les deux principes actifs - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone - sont rapidement et largement métabolisés. **La liaison aux protéines est approximativement de 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après l'application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en esters de sulfate et glucuronides.** La voie principale d'excrétion du calcipotriol est via les fèces (rats et cochons d'Inde) 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 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 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 a été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

Une étude de carcinogénicité cutanée du calcipotriol chez la souris n'a pas montré de risques particuliers chez l'homme.

~~Dans une étude de photocarcinogénicité, des souris albinos, glabres ont été exposées de manière répétée à la fois à des rayonnements UV et à une solution de calcipotriol appliquée localement pendant 40~~

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 observées. 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

semaines à des doses correspondant à 9, 30 et 90 µg/m²/jour (l'équivalent de 0,25, 0,84, 2,5 fois la dose maximale journalière recommandée pour un adulte de 60 kg). Il a été observé une diminution du temps nécessaire pour que l'irradiation par les UV induise la formation de tumeurs cutanées (diminution statistiquement significative uniquement chez les mâles), suggérant que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV. Dans une étude complémentaire, des souris de même race ont été traitées à plusieurs reprises par une solution de calcipotriol ou par un gel calcipotriol/bétaméthasone, puis exposées aux rayonnements UV et une mesure des indicateurs cellulaires reconnus de photocarcinogénicité cutanée a été effectuée. Cette étude a montré le même effet d'augmentation du calcipotriol seul sur la réponse photobiologique mais n'a montré aucun effet de l'association calcipotriol/bétaméthasone. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue. 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, DAIVOBET gel a causé une irritation légère à modérée de la peau et une irritation légère et passagère de l'œil.	cutanées des radiations UV. Aucunes études de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'ont été effectuées 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 passagère de l'œil.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon en polyéthylène de haute densité avec embout en polyéthylène de basse densité et bouchon à vis en polyéthylène de haute densité. Les flacons sont placés dans des cartons. Tailles des conditionnements: 15, 30, 60 et 2 x 60 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon (PEHD) muni d'un embout (PEBD) et d'un bouchon à vis (PEHD). Les flacons sont placés dans des cartons. Boîtes de : 15, 30, 60, 2x60 g et 3x60 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
8 Numéro d'autorisation de mise sur le marché 389 690-7 ou 34009 389 690 7 8: 15 g en flacon (PEHD). 389 691-3 ou 34009 389 691 3 9: 30 g en flacon (PEHD). 389 693-6 ou 34009 389 693 6 8: 60 g en flacon (PEHD). 389 694-2 ou 34009 389 694 2 9: 60 g en flacon (PEHD); boîte de 2.	8 Numéro d'autorisation de mise sur le marché 389 690-7 ou 34009 389 690 7 8: 15 g en flacon (PEHD). 389 691-3 ou 34009 389 691 3 9: 30 g en flacon (PEHD). 389 693-6 ou 34009 389 693 6 8: 60 g en flacon (PEHD). 389 694-2 ou 34009 389 694 2 9: 60 g en flacon (PEHD). Boîte de 2. 275 947-9 ou 34009 275 947 9 3 : 60 g en flacon (PEHD). Boîte de 3.