

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LE DOSAGE DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS, LE TITULAIRE
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Belgique	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/g + 0,5 mg/g, zalf	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Bulgarie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet®	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Chypre	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
République Tchèque	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet mast	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Danemark	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Estonie	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	DAIVOBET	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Finlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g geeli	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Finlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50/500 mikrog/g voide	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
France	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Allemagne	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Allemagne	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet® 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Salbe	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Grèce	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/ 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Hongrie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Islande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 míkrogrömm/0,5 mg/g hlaup	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Islande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 míkroóg/g + 0,5 mg/g smyrslí	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Irlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Italie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Italie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Lettonie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet® 50 µg/g + 0,5 mg/g ziede	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Lituanie	LEO Pharmaceutical Products Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet Scalp 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Luxembourg	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgrammes/g + 0,5 mg/g, onguent	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Malte	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet® 50 micrograms/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Pays Bas	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet gel 50 microgram/0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Pays Bas	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet zalf 50 microgram/g + 0,5 mg/g	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Norvège	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Norvège	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g salve	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Pologne	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	DAIVOBET	(50 µg + 0.5 mg)/g	Pommade	Voie cutanée
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Portugal	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Roumanie	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	DAIVOBET® UNGUENT	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Slovénie	Pharmagan, d.o.o. Vodopivceva 9 SI-4000 Kranj Slovénie	Daivobet 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g mazilo	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Espagne	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Espagne	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Suède	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Suède	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Daivobet	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume Uni	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet 50 microgram/g + 0.5 mg/g gel	50 µg/g + 0.5 mg/g	Gel	Voie cutanée
Royaume Uni	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Danemark	Dovobet® 50 microgram/g + 0.5 mg/g ointment	50 µg/g + 0.5 mg/g	Pommade	Voie cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Daivobet et noms associés (voir Annexe I)

Daivobet pommade est un produit d'association contenant de l'analogue de la vitamine D calcipotriol monohydraté et du dipropionate de bêtaméthasone.

Daivobet gel est une formulation différente, qui contient les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations que Daivobet pommade.

Le but de la présente saisine formée au titre de l'article 30 est d'harmoniser le RCP dans l'ensemble des États membres de l'UE pour Daivobet pommade, autorisée par la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) et l'autorisation nationale. Par ailleurs, Daivobet gel est une extension de Daivobet pommade et les RCP présentaient des différences.

DAIVOBET POMMADE

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

L'indication la plus fréquente dans les États membres (EM) était «*traitement du psoriasis vulgaris*» et dans deux autres EM, l'indication était «*traitement associé du psoriasis*».

Le TAMM a proposé comme texte harmonisé pour la pommade la formulation suivante: «*Traitement topique du psoriasis vulgaris en plaques stable se prêtant à un traitement topique*». Cette formulation décrit avec précision les sujets inclus dans les études cliniques présentées pour étayer l'efficacité et la sécurité de Daivobet pommade. Il s'agissait des études MCB 9802 INT et MCB 9904 INT, pour lesquelles les sujets devaient présenter un «*psoriasis vulgaris se prêtant à un traitement par un médicament topique*» et les sujets nécessitant un traitement anti-psoriasique systémique ou une photothérapie ont été exclus. Les sujets atteints d'un psoriasis instable (psoriasis érythrodermique, exfoliatif ou pustuleux) ont été exclus.

Le CHMP a approuvé ces modifications, car elles précisent la définition de la population cible et reflètent les données soumises pour étayer ces indications. Cependant, pour que l'indication soit conforme à la dernière version du document d'orientation sur le RCP, elle a été modifiée pour y inclure les *adultes* en tant que population en intention de traitement.

En conclusion, le CHMP a approuvé la formulation suivante dans cette rubrique:

RCP de Daivobet pommade: «*Traitement topique du psoriasis vulgaris en plaques stable se prêtant à un traitement topique chez les adultes*».

RCP de Daivobet gel: «*Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes. Traitement topique du psoriasis vulgaris en plaques léger à modéré 'autre que celui du cuir chevelu' chez les adultes*».

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

La formulation utilisée dans les RCP nationaux a été largement reprise dans le RCP de la PRM. Trois EM ont énoncé: «*une expérience a été acquise avec des traitements répétés par Daivobet jusqu'à une durée totale 52 semaines*», ce qui a été étayé par l'étude MCB 0102 INT. Le TAMM a proposé de supprimer cette phrase, mais le CHMP a jugé utile d'inclure l'information dans le RCP harmonisé.

Dans le RCP d'un EM, l'information indiquant qu'après une période de 4 semaines, le traitement par Daivobet pommade peut être renouvelé sous surveillance médicale, ne figurait pas. L'efficacité et la

sécurité de Daivobet pommade ont été étudiées sur des périodes supérieures à 4 semaines dans l'étude MCB 0102 INT.

De nombreux patients qui répondent bien au traitement par Daivobet pommade sur la durée de traitement recommandée de quatre semaines ont encore besoin de répéter le traitement pour le contrôle à long terme de leur psoriasis. L'étude MCB 0102 INT a montré une tendance vers une plus grande efficacité et une incidence moindre d'événements indésirables signalés chez les patients maintenus sous traitement par Daivobet pommade appliquée selon besoin, par comparaison avec les patients qui sont passés à d'autres traitements.

La phrase «*Après cette période, le traitement par Daivobet pommade peut être renouvelé sous surveillance médicale*» a été jugée peu claire par le CHMP, car le traitement par Daivobet est vraisemblablement mis en place par un médecin et probablement surveillé. Le TAMM a accepté la recommandation de reformuler la rubrique 4.2 et le CHMP a approuvé la formulation suivante: «*S'il est nécessaire de poursuivre ou de renouveler le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après un examen médical et sous surveillance médicale régulière*».

Dans le RCP d'un EM, il n'y avait pas de recommandation concernant la dose quotidienne maximale (15g) ou le pourcentage de la surface corporelle totale pouvant être traité (30 %). Par conséquent, il a été proposé d'ajouter la formulation «*la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 g et la dose hebdomadaire maximale ne doit pas dépasser 100 g*» et «*la surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 %*». Ces restrictions ont été introduites pour éviter une exposition excessive au calcipotriol et la possibilité d'événements indésirables liés à la vitamine D (p. ex. une hypercalcémie). Des effets indésirables liés à la vitamine D, induits par une exposition extensive au calcipotriol, ont été signalés dans quelques cas dans la littérature.

Le CHMP a fait remarquer que, comme le suggère la formulation du TAMM, un patient utilisant la dose quotidienne maximale de 15 g dépassera la dose hebdomadaire maximale de 100 g et atteindra 105 g. À ce commentaire, le TAMM a répondu que certains patients peuvent avoir besoin d'une dose de 15 g pendant les premiers jours du traitement, mais comme l'efficacité pendant la première semaine de traitement est élevée, il serait raisonnable de s'attendre à ce que les patients appliquent moins de pommade à la fin de la semaine, à mesure que les lésions psoriasiques diminuent de taille et de degré de gravité. Le CHMP a proposé que le TAMM omette d'indiquer une dose hebdomadaire et a approuvé la formulation suivante: «*Lors de l'utilisation de médicaments contenant du calcipotriol, la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 g*».

Concernant le risque d'effets rebonds mentionné à la rubrique 4.4, le CHMP s'est posé la question de savoir s'il y existait un élément quelconque prouvant que la diminution de la dose réduirait la probabilité de leur survenue. Le risque d'effets rebonds a été inclus dans le RCP sur la base de données post-commercialisation. Ces données ne contiennent aucune preuve que la diminution de la dose de Daivobet pommade réduirait le risque d'effets rebonds. Il n'a donc pas été possible d'ajouter une formulation complémentaire à la phrase figurant dans la rubrique 4.4.

Le CHMP a conclu que le TAMM a justifié le fait de ne pas ajouter de formulation particulière relative au phénomène de rebond ou à l'atrophie et qu'il a fourni toutes les informations demandées.

L'information sur l'utilisation chez les enfants a été mise à jour par le TAMM conformément aux orientations relatives à l'examen de la qualité des documents. La phrase «*les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans*» a été simplifiée en «*les enfants âgés de moins de 18 ans*».

Rubrique 4.3- Contre-indications

Le TAMM a proposé une formulation conforme à celle du RCP de la PRM, qui reprenait déjà largement celle des RCP nationaux de plusieurs EM.

Dans trois EM, la formulation concernant les contre-indications des corticostéroïdes était plus générale que dans le RCP de la PRM. Le TAMM a donc proposé un texte plus précis concernant les effets cutanés connus du dipropionate de bétaméthasone. Le CHMP a accepté la proposition du TAMM et l'ajout de détails supplémentaires concernant les situations dans lesquelles des stéroïdes ne doivent pas être utilisés et a approuvé la formulation suivante: «*En raison de sa teneur en corticostéroïdes, Daivobet pommade est contre-indiquée en présence des affections suivantes: lésions cutanées virales*

(p. ex., herpès ou varicelle), infections fongiques ou bactériennes de la peau, infections parasitaires, manifestations cutanées liées à la tuberculose ou à la syphilis, dermatite péri-orale, peau atrophique, stries atrophiques, fragilité des veines de la peau, ichthyose, acné vulgaris, acné rosacée, rosacée, ulcères, plaies, prurit péri-anal et génital».

Dans la mesure où il n'y a pas d'informations documentées sur la sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade en ce qui concerne le psoriasis en gouttes, érythrodermique, exfoliatif et pustuleux, ni relatives aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques graves, le TAMM a proposé de contre-indiquer Daivobet dans ces cas, sur la base de leur exclusion du programme d'études cliniques.

Le CHMP a noté que les contre-indications pour le psoriasis érythrodermique, exfoliatif et pustuleux sont fondées sur le risque médical d'utilisation pour ces maladies et sont par conséquent considérées comme des contre-indications absolues.

Pour ce qui concerne la contre-indication pour le psoriasis en gouttes, elle a été incluse dans le RCP elle aussi sur la base de son exclusion du programme d'études cliniques. Le TAMM a toutefois convenu qu'elle ne constitue pas une contre-indication absolue et a proposé de la déplacer à la rubrique 4.4. Le CHMP a accepté cette proposition.

Concernant la contre-indication chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et des troubles hépatiques graves, le TAMM a expliqué que la contre-indication a été incluse dans le RCP sur la base de son exclusion du programme d'études cliniques et que n'étant pas une contre-indication absolue, l'information a été supprimée de la rubrique 4.3 et la formulation suivante a été ajoutée dans la rubrique 4.2: «*La sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et des troubles hépatiques graves n'ont pas été évaluées*». Le CHMP a approuvé la proposition du TAMM pour la formulation harmonisée.

Dans le RCP d'un EM figurait la contre-indication chez les patients atteints de troubles du métabolisme du calcium. La contre-indication chez les patients présentant un trouble connu du métabolisme du calcium a paru appropriée au CHMP, qui a approuvé la formulation suivante: «*En raison de sa teneur en calcipotriol, Daivobet pommade est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles connus du métabolisme du calcium*».

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le TAMM a proposé un texte harmonisé ébauché conformément à celui utilisé dans le RCP de la PRM avec quelques modifications. L'ordre des informations a été changé et elles ont été reformulées de façon à être en concordance avec les informations figurant dans le RCP de Daivobet gel: le terme «*fort*» a été supprimé de la définition du dipropionate de bétaméthasone, qui est classé dans le groupe III des stéroïdes puissants.

En ce qui concerne les précautions d'emploi sur le visage et les organes génitaux, l'information «*Un traitement de longue durée de ces parties du corps doit être évité*» a été supprimée, en raison du risque élevé de réactions indésirables locales et systémiques.

Réactions indésirables locales

Dans le RCP de plusieurs EM, la mise en garde relative à l'utilisation sur le visage était «*la pommade ne peut/devrait/doit pas être utilisée sur la région du visage*» au lieu de «*éviter l'application*». Par ailleurs, dans quatre EM, le texte «*La peau du visage et des organes génitaux est très sensible aux corticostéroïdes. Ces régions ne doivent être traitées que par des corticostéroïdes moins puissants*» était en partie inclus ou ne figurait pas dans le RCP.

En raison de la finesse de la couche cornée au niveau du visage et des organes génitaux, ces régions sont particulièrement susceptibles de développer des réactions indésirables locales et systémiques aux corticostéroïdes. Le CHMP a estimé qu'aucune phrase n'indique clairement que ce produit ne doit pas être utilisé sur ces régions et a approuvé la formulation harmonisée suivante: «*La peau du visage et des organes génitaux est très sensible aux corticostéroïdes. Le médicament ne doit pas être utilisé sur ces zones*».

Effets sur le métabolisme du calcium

Dans plusieurs EM, la phrase *«le traitement de plus de 30 % de la surface corporelle doit être évité»* n'était pas incluse dans le RCP et le TAMM a proposé d'inclure cette formulation sous la rubrique 4.4. Étant donné que quelques cas d'hypercalcémie résultant de l'exposition intense au calcipotriol a été rapportée dans la littérature, le CHMP a approuvé la proposition du TAMM et a ajouté un renvoi à la rubrique 4.2.

Infections concomitantes de la peau

Dans le RCP de deux EM, le texte *«En cas d'infections secondaires des lésions, ces dernières doivent faire l'objet d'un traitement antimicrobien. Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par des corticostéroïdes doit être arrêté»* n'était pas inclus dans le RCP. L'infection secondaire est un effet indésirable local documenté du traitement par des corticostéroïdes topiques. Le CHMP a accepté l'inclusion de la formulation ci-dessus dans le texte harmonisé.

Interruption du traitement et utilisation de longue durée

Dans un EM, il n'y avait pas de mention des effets rebonds lors de l'interruption d'un traitement par des corticostéroïdes.

Le risque de phénomène de rebond est bien documenté et les lignes directrices de l'UE sur l'étude des produits destinés au traitement du psoriasis recommandent l'investigation du phénomène de rebond. Dans le RCP du même EM, il n'était pas non plus fait mention du risque accru d'effets indésirables locaux et systémiques lors de l'utilisation de longue durée, susceptible d'entraîner des événements indésirables systémiques, qui sont également bien connus et documentés.

Le CHMP a approuvé la mention de ces mises en garde.

Utilisations non évaluées

Dans trois EM, il y avait une mise en garde *«en raison du manque d'expérience, il est nécessaire d'être plus prudent en cas de maladies graves du foie ou des reins»*. La mention des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques graves a été supprimée dans cette rubrique et incluse dans la rubrique 4.2.

Traitement et exposition simultanée aux UV

Le TAMM a proposé de supprimer *localement* dans la formulation suivante: *«Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation du médicament en même temps que d'autres produits anti-psoriasiques administrés localement ou par voie systémique ou avec une photothérapie»*.

L'étude MBL 0404 FR, menée pour le développement de Daivobet gel, a porté sur la réponse adrénérgique à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et ses résultats ont été inclus dans le RCP approuvé de Daivobet gel. L'étude MBL 0404 FR a recherché également les effets systémiques de l'utilisation de Daivobet gel (utilisé sur le cuir chevelu) en association avec Daivobet pommade (utilisée sur le corps) chez les patients souffrant de psoriasis vulgaris sur ces régions. Les patients atteints de psoriasis vulgaris présentent souvent des lésions sur le cuir chevelu, ainsi que sur le corps. D'autres études ont été soumises pour étayer la sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade utilisée sur le corps (MCB 9802 INT et MCB 9904 INT); les patients inclus dans ces études ont été autorisés à utiliser d'autres médicaments topiques pour le psoriasis du cuir chevelu. Le TAMM a proposé d'ajouter dans le RCP harmonisé certaines informations détaillées issues des études mentionnées. Le CHMP a jugé acceptable le fait que dans les études réalisées pour étayer les formulations gel et pommade, une médication concomitante ait été autorisée pour traiter respectivement le psoriasis du corps et du cuir chevelu. Lors de l'évaluation du gel et du psoriasis du cuir chevelu, d'autres traitements ont été autorisés pour le psoriasis du corps. Lors de l'évaluation de la pommade et du psoriasis du corps, d'autres traitements ont été autorisés pour le visage et le cuir chevelu.

Il s'est avéré qu'il n'y avait pas d'expérience d'utilisation de Daivobet en association avec d'autres traitements topiques au niveau du même site; par conséquent, le CHMP a approuvé la phrase suivante: *«Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ce médicament sur le cuir chevelu. Daivobet pommade pour le traitement des lésions du psoriasis du corps a été utilisée en association avec Daivobet gel pour les lésions du psoriasis du cuir chevelu, mais il n'y a pas d'expérience d'association de Daivobet avec d'autres produits anti-psoriasiques topiques sur la même zone de traitement, d'autres médicaments anti-psoriasiques administrés par voie systémique ou avec une photothérapie»*.

Dans un EM, le texte *«Pendant le traitement par Daivobet pommade, il est recommandé aux médecins de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter une exposition excessive à la lumière solaire, tant naturelle qu'artificielle. Le calcipotriol topique ne doit être utilisé avec des rayons UV que si le médecin et le patient estiment que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.3)»* n'était pas inclus dans le RCP. Cette recommandation est fondée sur des données non cliniques de photo-co-carcinogénicité. Sur la base de données post-commercialisation, une utilisation normale de calcipotriol suivie d'une exposition aux UV moyenne et normale ne semble pas impliquer un risque particulier pour les patients utilisant du calcipotriol. Le CHMP a jugé cette recommandation pertinente et appropriée pour le RCP harmonisé.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

La formulation dans le RCP national de plusieurs EM reprend largement la formulation utilisée dans le RCP de la PRM.

Le CHMP a approuvé le texte harmonisé dans cette rubrique.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le TAMM a proposé un texte harmonisé ébauché conformément à celui utilisé dans la PRM avec certaines modifications.

Le CHMP a accepté la proposition du TAMM en ce qui concerne l'ajout de l'*effet rebond* tel qu'énoncé dans la rubrique 4.4. et a approuvé la formulation suivante: *«Un effet rebond après l'arrêt du traitement a été signalé, mais la fréquence de ce phénomène n'est pas connue»*.

Le texte *«effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré»* a également été accepté par le CHMP en tant qu'effet indésirable du dipropionate de bêtaméthasone conformément au renvoi de la rubrique 4.4.

Dans un des RCP, les effets indésirables n'étaient pas présentés sous forme de tableau par classe de système d'organes selon la classification MedDRA, comme recommandé dans la ligne directrice de l'UE sur les RCP. Enfin, la possibilité d'effets systémiques plus fréquents *«sous occlusion»* n'était pas mentionnée. La phrase *«La pénétration à travers la couche cornée est augmentée sous occlusion»* a également été ajoutée, afin de sensibiliser le clinicien à cette possibilité.

Un RCP n'incluait pas: *«Sur la base des résultats des études cliniques et des données post-commercialisation, les effets indésirables fréquemment observés sont les suivants: prurit, rougeur 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 au site d'application. Le psoriasis pustuleux est un effet indésirable rare»*. Le TAMM a considéré que l'ajout de ces informations donnerait au clinicien un résumé succinct utile des effets dérivés des données dans cette rubrique et des effets indésirables plus rares de Daivobet pommade.

Le CHMP a noté que les modifications proposées par le TAMM reflètent l'expérience actuelle en matière de sécurité.

Rubrique 4.9 – Surdosage

La formulation incluse dans le RCP national de plusieurs des EM reprenait largement celle utilisée dans la PRM.

Dans deux EM, les RCP ne contenaient pas l'information sur le signalement spontané du surdosage de Daivobet pommade. Le TAMM a pensé qu'il serait utile d'insérer la mention suivante: *«Il a été rapporté qu'en raison d'un usage abusif, un patient présentant un psoriasis érythrodermique étendu, traité 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) a développé un syndrome de Cushing et un psoriasis pustuleux après avoir brusquement arrêté le traitement»*.

Le CHMP a jugé l'ajout des informations sur l'abus de Daivobet utile et approprié et d'autres modifications ont été jugées acceptables.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Des données obtenues *in vitro* suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et la suppression de la prolifération des kératinocytes. Cette action constitue le fondement proposé pour son effet sur le psoriasis.

La formulation figurant dans les RCP nationaux de plusieurs EM reprenait largement celle du RCP de la PRM.

Dans certains EM, le dipropionate bêtaméthasone était décrit comme un «*glucocorticoïde présentant les caractéristiques générales des corticostéroïdes*». Cette description est plus générale que celle du RCP de la PRM: «*Comme d'autres corticostéroïdes topiques, le dipropionate de bêtaméthasone possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, mais sans toutefois guérir la maladie sous-jacente*». L'adoption du texte proposé donnerait aux cliniciens des informations supplémentaires utiles concernant les actions précises du composant corticostéroïde de Daivobet pommade. Le groupe pharmaco-thérapeutique «*Comme d'autres corticostéroïdes topiques*» a également été ajouté, ce qui est en concordance avec le RCP de Daivobet gel approuvé par la procédure décentralisée (PDC).

Le CHMP a demandé au TAMM de clarifier les événements indésirables préoccupants pouvant être liés à l'utilisation de longue durée de corticoïdes. Le TAMM a proposé la modification suivante dans la rubrique 5.1: «*Une étude de sécurité menée chez 634 patients atteints de psoriasis a porté sur des traitements répétés par Daivobet pommade utilisée une fois par jour selon besoin, soit seule soit en alternance avec Daivonex sur une durée allant jusqu'à 52 semaines, comparés avec Daivonex utilisé seul pendant 48 semaines après un traitement initial par Daivobet pommade. Des réactions indésirables aux médicaments ont été signalées par 21,7 % des patients dans le groupe Daivobet pommade, 29,6 % dans le groupe Daivobet pommade en alternance avec Daivonex et 37,9 % dans le groupe Daivonex. Les réactions indésirables aux médicaments mentionnées par plus de 2 % des patients dans le groupe Daivobet pommade étaient: prurit (5,8 %) et psoriasis (5,3 %). Des événements indésirables préoccupants pouvant être liés à l'utilisation de longue durée de corticostéroïdes (p. ex. atrophie de la peau, folliculite, dépigmentation, furoncle et purpura) ont été signalés par 4,8 % des patients dans le groupe Daivobet pommade, 2,8 % dans le groupe Daivobet pommade en alternance avec Daivonex et 2,9 % dans le groupe Daivonex.*»

Comme exposé dans la rubrique 4.4, des informations ont été incluses concernant des résultats issus d'une étude clinique, MBL 0404 FR, dans laquelle la réponse adrénergique à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) a été déterminée.

Pour plus de clarté, le CHMP a approuvé la formulation suivante: «*La réponse adrénergique à l'ACTH a été déterminée en mesurant les taux de cortisol sérique chez des patients présentant un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant jusqu'à 106 g par semaine de Daivobet gel en association avec Daivobet pommade. Une diminution limite de la réponse en cortisol 30 minutes après la stimulation par injection 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 poursuivi le traitement jusqu'à huit semaines. Dans tous les cas, les taux de cortisol sérique étaient normaux 60 minutes après la stimulation par injection d'ACTH. Aucun signe indiquant une modification du métabolisme du calcium n'a été observé chez ces patients. En ce qui concerne la suppression de l'axe HPA, cette étude met donc en évidence certains éléments indiquant que de très fortes doses de Daivobet gel et pommade peuvent avoir un effet léger sur l'axe HPA.*»

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Texte proposé: *Des études cliniques menées avec de la pommade radiomarquée indiquent que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bêtaméthasone de la formulation Daivobet pommade est inférieure à 1% de la dose (2,5 g), lorsqu'elle est appliquée sur la peau normale (625 cm²) pendant 12 heures. L'application sur les plaques du psoriasis et sous pansements occlusifs peut augmenter l'absorption des corticostéroïdes topiques.*

Après une exposition systémique, les deux principes actifs, le calcipotriol et le dipropionate de bêtaméthasone, sont rapidement et largement métabolisés. La principale voie d'excrétion du calcipotriol est fécale (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bêtaméthasone elle est urinaire (rats et souris). Chez les rats, des études de la distribution dans les tissus, réalisées respectivement avec du calcipotriol et du dipropionate de bêtaméthasone radiomarqués, ont montré que le rein et le foie présentaient le taux de radioactivité le plus élevé.

Le texte de cette proposition est identique à celui du RCP actuel de la PRM, sauf pour ce qui concerne la formulation ci-dessous.

Comme indiqué dans la rubrique 4.4, les informations relatives aux résultats pharmacocinétiques d'une étude clinique, MBL 0404 FR, ont été incluses comme suit: «*Les concentrations de calcipotriol et de dipropionate de bêtaméthasone étaient en dessous de la limite inférieure de quantification dans tous les prélèvements sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines, à la fois par Daivobet gel et Daivobet pommade, pour un psoriasis étendu touchant le corps et le cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite du dipropionate de bêtaméthasone étaient quantifiables chez certains patients*».

La formulation utilisée dans les RCP nationaux de plusieurs EM était largement reprise dans le RCP de la PRM.

Dans trois EM, le RCP était plus général et ne contenait pas de résultats d'étude. Le texte proposé par le TAMM donnait au clinicien plus d'informations spécifiques sur les données pharmacocinétiques disponibles.

Un RCP ne contenait aucune information sur la possibilité d'une augmentation de l'absorption des stéroïdes topiques sous pansements occlusifs. La pénétration à travers la couche cornée est augmentée sous occlusion; l'ajout de cette information sensibiliserait donc le clinicien à cette possibilité.

Le CHMP a jugé la proposition du TAMM appropriée et acceptable et il a approuvé la formulation harmonisée incluse sous cette rubrique.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité précliniques

Le texte harmonisé proposé par le TAMM était en concordance avec celui du RCP de la PRM. Cependant, dans plusieurs EM, un autre texte a été inclus à l'issue des procédures nationales. Ce texte a été proposé initialement par le TAMM dans le cadre d'une modification de type II pour mettre à jour le RCP en fonction des résultats de deux études non cliniques, une étude de carcinogénicité et une étude de photo-co-carcinogénicité.

Le CHMP a noté que, conformément à la ligne directrice sur le RCP, les résultats des essais non cliniques, à savoir l'étude de carcinogénicité et l'étude de photo-co-carcinogénicité, doivent être décrits brièvement et en termes de faits qualitatifs.

Le TAMM a répondu qu'il préférerait conserver la description détaillée des essais, étant donné que leurs résultats indiquent une réduction du temps nécessaire pour que le rayonnement UV induise la

formation de tumeurs cutanées chez les souris mâles. Des réactions indésirables comparables n'ont pas été observées dans les études cliniques.

L'information a dès lors été considérée comme importante pour le prescripteur pour la reconnaissance du profil de sécurité de Daivobet pommade et pour la prise de mesures de précaution incluses dans des rubriques pertinentes du RCP autres que la rubrique 4.4.

Le CHMP n'a pas jugé nécessaire d'exposer les détails de l'étude de photocarcinogénicité et a approuvé la formulation suivante: *«Des études de photo-co-carcinogénicité menées chez la souris suggèrent que le calcipotriol peut augmenter l'effet du rayonnement UV sur l'induction de tumeurs cutanées».*

DAIVOBET GEL

Aucune mise à jour majeure du RCP de Daivobet gel suite à l'adoption du RCP de Daivobet pommade (PRM) n'était nécessaire.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le TAMM a proposé un texte harmonisé en concordance avec le RCP de la PDC avec quelques modifications. Le texte «*effet sur le contrôle du métabolisme du diabète sucré*» a été ajouté aux effets indésirables du dipropionate de bêtaméthasone, comme déjà mentionné dans la rubrique 4.4 du RCP de la PDC.

Le CHMP a jugé les modifications proposées appropriées et acceptables.

Module qualité

Le module qualité pour Daivobet pommade a également été évalué et son harmonisation a été approuvée par le CHMP. L'harmonisation du module qualité a été demandée par le TAMM au début de la présente procédure de saisine.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'Annexe III pour Daivobet et noms associés (voir Annexe I).

ANNEXE III
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE

Les RCP, étiquetages et notice ci-après sont les versions valides au moment de la Décision de la Commission

Après la Décision de la Commission, les autorités compétentes des Etats Membres, en liaison avec l'Etat Membre de référence, mettront à jour l'information du produit comme requis. Par conséquent, les RCP, étiquetages et notice peuvent ne pas nécessairement représenter le texte actuel

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Daivobet et noms associés (voir Annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.
Blanchâtre à jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

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

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.

Population pédiatrique

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.

Mode d'administration

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.

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 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).

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).

Utilisations non évaluées

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

Traitement concomittant et exposition aux UV

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.

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)

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 sûre. En conséquence, durant la grossesse, Daivobet pommade 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 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.

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

Daivobet pommade n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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.

Ces 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 Orgna 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 classifier 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	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'oedème de la face.

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

Bétaméthasone (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 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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 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 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 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 préclinique

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

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

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

Aucunes études de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'ont été effectuées avec le dipropionate de bétaméthasone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paraffine liquide
Ether de 15-stéaryl polyoxypropylène
Tout-rac- α -tocophérol
Vaseline blanche

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 1 an

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube aluminium/époxy-phénolique avec bouchon à vis en polyéthylène

Taille des tubes : 3 (échantillon), 15, 30, 60, 100 et 120 g

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur le médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Daivobet et noms associés (voir Annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient : 160 microgrammes de butylhydroxytoluène/g de gel

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 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.

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 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 limitée 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 observés 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

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 d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, 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 Effets 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

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-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	≥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)

Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Exacerbation du psoriasis Sensation de brûlure de la peau Douleur ou irritation cutanée Folliculite Dermatite Erythème Acné Sècheresse cutanée Eruption cutanée 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 cutanée, érythème, éruption, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face.

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

Bétaméthasone (sous forme dipropionate)

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

Des 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 (voir rubrique 4.4).

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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. 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.

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 montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet sous forme de pommade est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm²) pendant 12 heures. L'application sur des plaques de psoriasis et sous pansements occlusifs peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption 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 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 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 à long terme de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. De plus, une diminution de la survie, du poids

corporel et de la prise de poids de la progéniture ont été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

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

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

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paraffine liquide
Ether de 15-stéaryl polyoxypropylène
Huile de ricin hydrogénée
Butylhydroxytoluène (E321)
Tout- rac- α -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

Après première ouverture : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur le médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

DAIVOBET pommade en tubes de 15 g, 30 g, 60 g, 100 g et 120 g

Le texte sur l'emballage extérieur (boîte) et le conditionnement primaire (tube) est le même, sauf lorsqu'il est indiqué qu'il s'applique spécifiquement à la boîte ou au tube.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[A compléter au niveau national]

Daivobet et noms associés (voir annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

calcipotriol/bétaméthasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants :

Paraffine liquide, tout-rac- α -tocophérol, éther de 15-stéaryl polyoxypropylène, vaseline blanche

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

Taille des conditionnements :

15 g

30 g

60 g

100 g

120 g

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Boîte: Durée de conservation après ouverture: 1 an

Boîte : Date d'ouverture : _____

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boite de 15 g, 30 g, 60 g, 100 g ou 120 g :

[A compléter au niveau national]

DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade

DETAILS A FAIRE APPARAITRE SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Daivobet pommade en tubes de 3 g

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

[A compléter au niveau national]

Daivobet et noms associés (voir annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

calcipotriol/bétaméthasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants :

Paraffine liquide, tout- rac- α -tocophérol, éther de 15-stéaryl polyoxypropylène, vaseline blanche

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

Taille des conditionnements :

3 g

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Durée de conservation après ouverture: 1 an

Date d'ouverture : _____

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte de 3 g :

[A compléter au niveau national]

DAIVOBET pommade

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES, TUBE**

Daivobet pommade en tubes de 3 g

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

[A compléter au niveau national]

Daivobet et noms associés (voir annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

calcipotriol/bétaméthasone

Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

DAIVOBET gel en flacons de 15 g, 30 g et 60 g

Le texte sur l'emballage extérieur (boîte) et le conditionnement primaire (flacon) est le même, sauf lorsqu'il est indiqué qu'il s'applique spécifiquement à la boîte ou au flacon.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[A compléter au niveau national]

Daivobet et noms associés (voir annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g gel

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

calcipotriol/bétaméthasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants:

Paraffine liquide, éther de 15-stéaryl polyoxypropylène, huile de ricin hydrogénée, butylhydroxytoluène (E321), tout-rac- α -tocophérol.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel

Texte du flacon:

15 g

30 g

60 g

Texte de la boîte:

15 g

30 g

60 g

2 x 60 g (valable pour le conditionnement qui contient deux flacons de 60 g)

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Agiter le flacon avant utilisation.

Ne pas appliquer directement sur le visage ou les yeux.

Se laver les mains après utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie cutanée.
Pour usage externe uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

Texte du flacon : Lot/EXP - voir sous le flacon.
Après la première ouverture : 3 mois.

Texte de la boîte : Lot/EXP – voir sous la boîte.
Après la première ouverture : 3 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Texte du flacon : Lot/EXP – voir sous le flacon.

Texte de la boîte : Lot/EXP – voir sous le boîte.

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

Texte de la boîte: Daivobet gel

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Daivobet et noms associés (voir Annexe I) 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
calcipotriol/bétaméthasone

Veillez lire attentivement cette notice avant de utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Daivobet et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Daivobet
3. Comment utiliser Daivobet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Daivobet
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DAIVOBET ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Daivobet pommade est utilisé sur la peau pour traiter le psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) chez les adultes. Le psoriasis est dû à une production trop rapide des cellules de votre peau. Ceci entraîne rougeur, desquamation et épaissement de la peau.

Daivobet contient du calcipotriol et de la bétaméthasone. Le calcipotriol aide à ramener la vitesse de croissance des cellules de la peau à la normale et la bétaméthasone agit en réduisant l'inflammation.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DAIVOBET

N'utilisez jamais Daivobet

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au calcipotriol, à la bétaméthasone ou à l'un des autres composants contenus dans Daivobet,
- Si vous avez des problèmes de taux de calcium dans l'organisme (demandez à votre médecin),
- Si vous avez un psoriasis d'un certain type : comme le psoriasis érythrodermique, exfoliant ou pustuleux (demandez à votre médecin),

Comme Daivobet contient un corticoïde fort, ne PAS l'utiliser sur la peau atteinte de

- infection causée par un virus (comme un bouton de fièvre ou la varicelle)
- infection causée par un champignon (pied d'athlète ou teigne)
- infection causée par une bactérie
- infection causée par un parasite (comme la galle)
- tuberculose ou syphilis
- dermatite périorale (rougeur autour de la bouche)
- amincissement de la peau, veines facilement abîmées, vergetures
- ichtyose (peau sèche avec des sotes d'écailles)
- acné (boutons)
- rosacée (sévère rougeur soudaine ou rougeur de la peau du visage)
- ulcères ou rupture de la barrière cutanée
- démangeaisons de l'anus (rectum) ou des organes génitaux (organes sexuels)

Faites attention avec Daivobet

Avant d'utiliser d'autres médicaments, demandez à votre médecin/infirmière/pharmacien si

- vous prenez d'autres médicaments qui contiennent des corticoïdes car vous pourriez avoir des effets indésirables
- vous avez pris ce médicament pendant une longue période et prévoyez d'arrêter le traitement car il y a un risque que votre psoriasis ne s'aggrave ou « flambe » quand les corticoïdes sont arrêtés brutalement)
- vous avez du diabète (diabète sucré) car les taux de sucre/glucose dans le sang peuvent être modifiés par les corticoïdes.
- votre peau s'infecte car vous pourriez avoir besoin d'arrêter le traitement
- vous avez un psoriasis d'un certain type appelé psoriasis en goutte
- vous avez une maladie grave du foie ou du rein.

Précautions particulières

- Eviter de traiter plus de 30% du corps et d'utiliser plus de 15 grammes par jour.
- Eviter l'utilisation sous bandages ou pansements car cela augmente l'absorption des corticoïdes.
- Eviter l'utilisation sur de larges surfaces de peau lésée ou dans les plis de la peau (aine, sous les bras, sous les seins) car cela augmente l'absorption des corticoïdes.
- Eviter l'utilisation le visage ou les organes génitaux (sexuels) car ceux-ci sont très sensibles aux corticoïdes.
- Eviter l'exposition excessive au soleil, l'utilisation excessive de cabines solaires ou autre forme de traitement par la lumière.

Enfants

Daivobet n'est pas recommandé chez l'enfant âgés de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Daivobet si vous êtes enceinte (ou pouvez tomber enceinte) ou si vous allaitez, sauf si votre médecin vous a donné son accord avant. Si votre médecin est d'accord pour que vous allaitiez, faites attention et n'appliquez pas Daivobet sur vos seins.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait avoir aucun effet sur votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER DAIVOBET

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment appliquer Daivobet : Voie cutanée.

Instruction pour une utilisation correcte

- Appliquez le produit uniquement sur le psoriasis et pas sur la peau qui n'a pas de psoriasis.
- Retirez le bouchon et vérifiez que le tube est fermé hermétiquement avant la première utilisation de la pommade.
- Pour percer l'opercule, utilisez la pointe au dos du bouchon.
- Faites sortir la pommade sur un doigt propre.

- Frottez délicatement pour faire pénétrer dans la peau en couvrant la surface atteinte de psoriasis jusqu'à ce que presque toute la pommade ait disparu dans la peau.
- Ne pas couvrir la zone traitée ni avec un bandage, ni avec un pansement serré
- Bien se laver les mains après avoir utilisé Daivobet (sauf si vous utilisez la pommade pour traiter vos mains. Ceci évitera un transfert accidentel de pommade sur d'autres parties du corps (surtout sur le visage, le cuir chevelu, la bouche et les yeux)
- Ne vous inquiétez pas si vous appliquez sans le faire exprès de la pommade sur de la peau saine autour des lésions de psoriasis, mais essuyez-la s'elle se répand trop largement
- Pour un effet optimal, il est recommandé de ne pas prendre une douche ou un bain immédiatement après l'application de Daivobet pommade
- Après l'application de pommade, évitez le contact avec des tissus qui sont facilement tachés par la graisse (comme la soie).

Durée de traitement

- Utiliser la pommade une fois par jour. Il peut être plus pratique d'appliquer la pommade le soir.
- La période initiale de traitement est normalement de 4 semaines mais votre médecin peut vous prescrire une durée de traitement différente.
- Votre médecin peut décider de répéter le traitement
- Ne pas utiliser plus de 15 grammes par jour

Si vous utilisez d'autres produits contenant du calcipotriol, le total de calcipotriol ne doit pas excéder 15 grammes par jour et la zone traitée ne devra pas dépasser 30 % de la surface totale du corps.

Que dois-je attendre de mon traitement par Daivobet ?

La plupart des patients voient un net résultat après 2 semaines même si le psoriasis n'a pas complètement disparu.

Si vous avez utilisé plus de Daivobet que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin si vous avez utilisé plus de 15 g en un jour.

L'utilisation trop prolongée de Daivobet peut provoquer des anomalies du calcium sanguin qui revient généralement à la normale à l'arrêt du traitement. Votre médecin peut avoir besoin de faire faire des analyses de sang pour vérifier que l'utilisation trop importante de pommade n'a pas entraîné un trouble de votre calcium sanguin.

L'utilisation trop prolongée peut aussi entraîner un fonctionnement anormal de vos glandes surrénales (elles se situent près du rein et produisent des hormones).

Si vous oubliez d'utiliser Daivobet

N'appliquez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'appliquer

Si vous arrêtez d'utiliser Daivobet

Le traitement par Daivobet doit être arrêté en suivant les instructions du médecin. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement graduellement, surtout si vous l'avez pris pendant longtemps.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Daivobet peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Environ 1 personne sur 10 peut présenter des effets indésirables mais la plupart sont des réactions au site d'application de la pommade et elles sont généralement modérées et temporaires.

Effets indésirables graves:

Les effets secondaires graves suivants ont été rapportés pour Daivobet :

Peu fréquents (ils affectent moins de 1 personne sur 100)

- Aggravation de votre psoriasis. Si votre psoriasis s'aggrave, parlez-en à votre médecin le plus rapidement possible.

Rares (ils affectent moins de 1 personne sur 1000)

- Un psoriasis pustuleux peut survenir (zone rouge avec des pustules jaunâtres généralement sur les mains ou les pieds). Si vous observez ces symptômes, arrêtez d'utiliser Daivobet et prévenez votre médecin le plus rapidement possible.

On sait que des effets indésirables graves sont provoqués par la bétaméthasone (un corticoïde fort), un des composants de Daivobet. Il faut informer votre médecin le plus rapidement possible si un effet indésirable grave se produit:

- Vos glandes surrénales peuvent cesser de fonctionner correctement. Les symptômes sont fatigue, dépression et anxiété.
- Cataracte (les signes sont vision floue ou brouillée, difficulté à voir la nuit, et sensibilité à la lumière) ou augmentation de la pression dans l'œil (les signes sont douleur oculaire, œil rouge, baisse de la vision ou vision brouillée).
- Infections (car votre système immunitaire qui combat les infections peut être diminué ou affaibli)
- Impact sur le contrôle du métabolisme du diabète sucré (si vous êtes diabétique vous pouvez avoir des fluctuations de votre glycémie).

Ces effets indésirables arrivent le plus souvent après une utilisation prolongée, une utilisation dans les plis (par exemple aine, sous les bras ou sous les seins), une utilisation sous bandages et pansements ou sur de grandes surfaces de peau.

On sait que des effets indésirables graves sont provoqués par le calcipotriol

- Réactions allergiques avec gonflement important du visage ou d'autres parties du corps comme les mains ou les pieds. Un gonflement de la bouche et/ou de la gorge et des difficultés à respirer peuvent survenir. Si vous avez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Daivobet, prévenez immédiatement votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche.
- Le traitement avec cette pommade peut faire augmenter votre taux de calcium dans le sang ou dans les urines (en général lorsque trop de pommade a été utilisée). Les signes d'une augmentation de calcium dans le sang sont douleurs osseuses, constipation, perte d'appétit, nausées, vomissement. Ceci peut être grave et vous devez contacter votre médecin le plus rapidement possible. Cependant, à l'arrêt du traitement, les taux redeviennent normaux.

Effets indésirables moins graves

Les effets indésirables suivants, moins graves, ont aussi été rapportés avec Daivobet.

Si l'un de ces effets dure longtemps ou vous gêne, informez votre médecin ou votre infirmière.

Effets indésirables fréquents (ils affectent moins de 1 personne sur 10)

- Démangeaisons.
- Eruptions cutanées.
- Sensation de brûlure.

Effets indésirables peu fréquents (ils affectent moins de 1 personne sur 100)

- Douleur ou irritation cutanée.
- Eruption cutanée avec inflammation de la peau (dermatite).
- Rougeur de la peau due à la dilatation des petits vaisseaux de sang (érythème).
- Inflammation ou gonflement des racines des poils (folliculite).
- Changement de couleur de la peau sur les zones sur lesquelles vous avez appliqué la pommade.

Fréquence inconnue

- Effet rebond : une aggravation de vos symptômes/psoriasis après la fin du traitement

Les effets indésirables moins graves provoqués par la bétaméthasone incluent notamment les suivants. Vous devez informer votre médecin dès que possible si vous les observez

- Amincissement de la peau.
- Apparition de veines en surface ou de vergetures.
- Changement de la pousse des poils.
- Rougeur autour de la bouche (dermatite péri-orale).
- Eruption rouge avec inflammation et gonflement (dermatite allergique de contact).
- Bots bruns brillants remplis de gel (colloïd millium).
- Eclaircissement de la peau (dépigmentation).

Les effets indésirables moins graves provoqués par le calcipotriol incluent notamment les suivants.

- Sécheresse de la peau.
- Sensibilité de la peau à la lumière avec comme conséquence une éruption a aussi été rapporté.
- Eczéma.

Si vous observez les effets indésirables décrits ci-dessus ou d'autres changements pendant le traitement, prévenez votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER DAIVOBET

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Conserver le produit à une température ne dépassant pas 25°C.
- Le tube doit être jeté 1 an après première utilisation. Ecrivez la date à laquelle vous ouvrez le tube pour la première fois dans l'espace prévu sur la boîte.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient DAIVOBET

Les substances actives sont :

Calcipotriol et bétaméthasone.

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

Les autres composants sont :

- paraffine liquide
- tout-rac- α -tocophérol
- éther de 15-stéaryl polyoxypropylène
- vaseline blanche.

Qu'est ce que DAIVOBET et contenu de l'emballage extérieur

Daivobet est une pommade blanchâtre à jaune remplie dans des tubes en aluminium/époxy-phénolique avec bouchon à vis en polyéthylène.

Tailles des conditionnements: 15, 30, 60, 100 et 120 g.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché est :

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Le fabricant est:

LEO Laboratories Ltd.

Cashel Road, Dublin 12, Irlande

Pour plus d'informations sur ce médicament, contactez le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

[A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats Membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Daivobet et noms associés (voir Annexe I) **50 microgrammes/0,5 mg/g gel**
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
calcipotriol/bétaméthasone

Veillez lire attentivement cette notice avant de utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Daivobet et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Daivobet
3. Comment utiliser Daivobet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Daivobet
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DAIVOBET ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Daivobet est utilisé comme traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes et des plaques de psoriasis (psoriasis vulgaire) léger à modéré du reste du corps chez les adultes. Le psoriasis est dû à une production trop rapide des cellules de votre peau. Ceci entraîne rougeur, desquamation et épaissement de la peau.

Daivobet contient du calcipotriol et de la bétaméthasone. Le calcipotriol aide à ramener la vitesse de croissance des cellules de la peau à la normale et la bétaméthasone agit en réduisant l'inflammation.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DAIVOBET

N'utilisez jamais Daivobet

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au calcipotriol, à la bétaméthasone ou à l'un des autres composants contenus dans Daivobet,
- Si vous avez des problèmes de taux de calcium dans l'organisme (demandez à votre médecin),
- Si vous avez un psoriasis d'un certain type : comme le psoriasis érythrodermique, exfoliant ou pustuleux (demandez à votre médecin),

Comme Daivobet contient un corticoïde fort, ne PAS l'utiliser sur la peau atteinte de

- infection causée par un virus (comme un bouton de fièvre ou la varicelle)
- infection causée par un champignon (pied d'athlète ou teigne)
- infection causée par une bactérie
- infection causée par un parasite (comme la galle)
- tuberculose ou syphilis
- dermatite périorale (rougeur autour de la bouche)
- amincissement de la peau, veines facilement abîmées, vergetures
- ichtyose (peau sèche avec des sortes d'écailles)
- acné (boutons)
- rosacée (rougeur sévère soudaine ou rougeur de la peau du visage)

- ulcères ou rupture de la barrière cutanée
- démangeaisons de l'anus (rectum) ou des organes génitaux (organes sexuels).

Faites attention avec Daivobet

Avant d'utiliser ce médicament, informez votre médecin /infirmière/pharmacien si :

- vous prenez d'autres médicaments qui contiennent des corticoïdes car vous pourriez avoir des effets indésirables
- vous avez pris ce médicament pendant une longue période et prévoyez d'arrêter le traitement (car il y a un risque que votre psoriasis ne s'aggrave ou « flambe » quand les corticoïdes sont arrêtés brutalement)
- vous avez du diabète (diabète sucré) car les taux de sucre/glucose dans le sang peuvent être modifiés par les corticoïdes
- votre peau s'infecte car vous pourriez avoir besoin d'arrêter le traitement
- vous avez un psoriasis d'un certain type appelé psoriasis en goutte
- vous avez une maladie grave du foie ou du rein.

Précautions particulières

- Evitez d'utiliser sur plus de 30% de votre corps ou d'utiliser plus de 15 grammes par jour.
- Evitez l'utilisation sous un bonnet de douche, des bandages ou pansements car cela augmente l'absorption des corticoïdes.
- Evitez l'utilisation sur de larges surfaces de peau lésée ou sur les plis de la peau (aine, sous les bras, sous les seins) cela augmente l'absorption des corticoïdes.
- Evitez l'utilisation sur le visage ou les organes génitaux (sexuels) car ceux-ci sont très sensibles aux corticoïdes.
- Evitez l'exposition excessive au soleil, l'utilisation excessive de cabines solaires ou autre forme de traitement par la lumière.

Enfants

Daivobet n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Daivobet si vous êtes enceinte (ou pouvez tomber enceinte) ou si vous allaitez, sauf si votre médecin vous a donné son accord. Si votre médecin est d'accord pour que vous allaitiez faites attention et n'appliquez pas Daivobet sur vos seins.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait avoir aucun effet sur votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Daivobet

Daivobet contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

3. COMMENT UTILISER DAIVOBET

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment appliquer Daivobet : Voie cutanée.

Instruction pour une utilisation correcte

- Appliquez le produit uniquement sur le psoriasis et pas sur la peau qui n'a pas de psoriasis.
- Agitez le flacon avant utilisation et retirez le bouchon
- Mettez du gel sur un doigt propre ou directement sur les zones atteintes par le psoriasis.
- Appliquez Daivobet sur la surface atteinte par le psoriasis avec le bout du doigt et faites le pénétrer en frottant délicatement jusqu'à cette zone soit couverte par une mince couche de gel.
- Ne pas couvrir la zone traitée ni avec un bandage, ni avec un pansement serré
- Bien se laver les mains après avoir utilisé Daivobet. Ceci évitera un transfert accidentel de gel sur d'autres parties du corps (surtout sur le visage, la bouche et les yeux)
- Ne vous inquiétez pas si vous appliquez sans le faire exprès du gel sur de la peau saine autour des lésions de psoriasis, mais essuyez-le s'il se répand trop largement
- Pour un effet optimal, il est recommandé de ne pas prendre une douche ou un bain immédiatement après l'application de Daivobet gel
- Après l'application du gel, évitez le contact avec des tissus qui sont facilement tachés par la graisse (comme la soie).

Si vous avez un psoriasis du cuir chevelu

- Avant d'appliquer Daivobet sur le cuir chevelu, commencez par coiffer vos cheveux pour éliminer les pellicules. Penchez la tête pour être sûr que Daivobet ne coule pas sur votre visage. Faire une raie peut faciliter l'application de Daivobet. Appliquez Daivobet sur la surface atteinte avec le bout du doigt et faites le pénétrer en frottant doucement.
- Pour le traitement du cuir chevelu, habituellement, une quantité entre 1 et 4 g est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café)
- Se laver les cheveux avant l'application de Daivobet n'est pas nécessaire
- Pour un effet optimal, il est recommandé de ne pas se laver les cheveux immédiatement après l'application de Daivobet. Laissez Daivobet en contact avec le cuir chevelu pendant la nuit ou la journée.

Durée de traitement

- Utiliser le gel une fois par jour. Il peut être plus pratique d'appliquer le gel le soir
- La période initiale normale de traitement est de 4 semaines pour le cuir chevelu et de 8 semaines en dehors du cuir chevelu
- Votre médecin peut vous prescrire une durée de traitement différente.
- Votre médecin peut décider de répéter le traitement.
- Ne pas utiliser plus de 15 grammes par jour.

Si vous utilisez d'autres produits contenant du calcipotriol, le total de calcipotriol ne doit pas excéder 15 grammes par jour et la zone traitée ne devra pas dépasser 30 % de la surface totale du corps.

Que dois-je attendre de mon traitement par Daivobet

La plupart des patients voient un net résultat après 2 semaines même si le psoriasis n'a pas complètement disparu.

Si vous avez utilisé plus de Daivobet que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin si vous avez utilisé plus de 15 grammes en un jour.

L'utilisation trop prolongée de Daivobet peut provoquer des troubles du calcium sanguin qui revient généralement à la normale à l'arrêt du traitement.

Votre médecin peut avoir besoin de faire faire des analyses de sang pour vérifier que l'utilisation trop importante de gel n'a pas entraîné un trouble de votre calcium sanguin.

L'utilisation trop prolongée peut aussi entraîner un fonctionnement anormal de vos glandes surrénales (elles se situent près du rein et produisent des hormones).

Si vous oubliez d'utiliser Daivobet

N'appliquez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'appliquer.

Si vous arrêtez d'utiliser Daivobet

Le traitement par Daivobet doit être arrêté en suivant les instructions du médecin. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement graduellement, surtout si vous l'avez pris pendant longtemps.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Daivobet peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Environ 1 personne sur 12 peut présenter des effets indésirables mais la plupart sont des réactions au site d'application du gel.

Effets indésirables graves :

Contactez votre médecin/infirmière immédiatement ou le plus rapidement possible si l'une de ces réactions se produit. Vous pourriez avoir besoin d'interrompre votre traitement :

Les effets secondaires graves suivants ont été rapportés pour Daivobet

Rare (ils affectent moins de 1 personne sur 100)

- Aggravation de votre psoriasis. Si votre psoriasis s'aggrave, parlez-en à votre médecin le plus rapidement possible.

On sait que des effets indésirables graves sont provoqués par la bétaméthasone (un corticoïde fort), un des composants de Daivobet gel. Il faut informer votre médecin le plus rapidement possible si un effet indésirable grave se produit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent après une utilisation prolongée, ou sous occlusion. Ces effets sont notamment les suivants :

- Vos glandes surrénales peuvent cesser de fonctionner correctement. Les signes sont la fatigue, la dépression et l'anxiété.
- Cataracte (les signes sont vision floue et brouillée, difficulté à voir la nuit et sensibilité à la lumière) ou augmentation de la pression dans l'œil (les signes sont douleur de l'œil, œil rouge, baisse de la vision ou vision brouillée).
- Infections (car votre système immunitaire qui combat les infections peut être diminué ou affaibli).
- Psoriasis pustuleux (une zone rouge avec des pustules jaunâtres habituellement sur les mains ou les pieds). Si vous le remarquez, arrêtez de prendre Daivobet gel et parlez-en à votre médecin le plus rapidement possible.
- Impact sur le contrôle du métabolisme du diabète sucré (si vous êtes diabétique vous pouvez avoir des fluctuations de votre glycémie).

On sait que des effets indésirables graves sont provoqués par le calcipotriol

- Réactions allergiques avec gonflement important du visage ou d'autres parties du corps comme les mains ou les pieds. Gonflement des lèvres et difficultés à respirer peuvent arriver. Si vous avez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Daivobet gel, prévenez immédiatement votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche.
- Le traitement avec ce gel peut faire augmenter votre taux de calcium dans le sang ou dans les urines (en général lorsque trop de gel a été utilisé). Les signes d'augmentation du calcium dans le sang sont douleur osseuse, constipation, perte d'appétit, nausée et vomissements. Ceci peut être grave et vous devez contacter votre médecin immédiatement. Cependant, à l'arrêt du traitement, les taux redeviennent normaux.

Effets secondaires moins graves

Les effets indésirables suivants, moins graves, ont été rapportés avec Daivobet

Effets indésirables fréquents (ils affectent moins de 1 personne sur 10)

- Démangeaisons.

Effets indésirables peu fréquents (ils affectent moins de 1 personne sur 100)

- Irritation des yeux.
- Sensation de brûlure de la peau.
- Douleur ou irritation cutanée.
- Inflammation ou gonflement des racines des poils (folliculite).
- Rougeur avec inflammation de la peau (dermatite).
- Rougeur de la peau due à la dilatation des petits vaisseaux de sang (érythème).
- Acné (boutons).
- Sécheresse de la peau.
- Eruptions.
- Eruption de pustules.

Les effets indésirables moins graves provoqués par la bétaméthasone utilisée pendant longtemps incluent notamment les effets suivants, et vous devez informer votre médecin ou infirmière dès que possible si vous les observez :

- Amincissement de la peau.
- Apparition de veines en surface ou de vergetures.
- Changement de la pousse des poils.
- Rougeur autour de la bouche (dermatite péri-orale).
- Eruption rouge avec inflammation et gonflement (dermatite allergique de contact).
- Petits boutons blancs (colloïd milium).
- Dépigmentation (éclaircissement de la peau).

Les autres effets indésirables moins graves, qui ont été rapportés, incluent

- Sensibilité de la peau à la lumière entraînant une éruption.
- Eczéma.

Si vous observez les effets décrits ci-dessus ou d'autres changements pendant le traitement, prévenez votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER DAIVOBET

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Daivobet après la date de péremption mentionnée sur le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois
- Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.
- Le flacon doit être jeté 3 mois après la première utilisation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Daivobet

Les substances actives sont :

Calcipotriol et bétaméthasone.

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

Les autres composants sont :

- paraffine liquide,
- éther de 15-stéaryl polyoxypropylène
- huile de ricin hydrogénée,
- butylhydroxytoluène (E321)
- tout-rac- α -tocophérol

Qu'est ce que Daivobet et contenu de l'emballage extérieur ?

Daivobet est un gel transparent, incolore à légèrement blanchâtre contenu dans un 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.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché est :

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Le fabricant est:

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Danemark

Pour plus d'informations sur ce médicament, contactez le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

[A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats Membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}.