ANSM - Mis à jour le : 30/04/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, pommade**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Calcipotriol..... 50,000 microgrammes

Sous forme de calcipotriol monohydrate..... 52,200 microgrammes

Bétaméthasone..... 0,500 mg

Sous forme de dipropionate de bétaméthasone..... 0,643 mg

Pour 1 g de pommade.

Excipient à effet notoire : 1 g de pommade contient 50 microgrammes de butylhydroxytoluène (E321).

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 d'emploi et l'efficacité de Daivobet pommade chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

*Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Daivobet pommade chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

**Mode d'administration**

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

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

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

En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet est contre-indiqué dans les cas suivants : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, dermatite périorale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (voir rubrique 4.4).

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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).

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Effets sur le métabolisme calcique

En raison de la présence de calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir si la dose journalière maximale (15 g) est dépassée. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies.

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

Effets indésirables locaux

Daivobet pommade contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée.

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 un traitement antimicrobien.

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

Arrêt du traitement

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

Traitement au long cours

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

Utilisation non évaluée

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

Traitement concomitant et exposition aux UV

Il n'y a qu'une expérience limitée de 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 l'expérience est limitée quant à l'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).

Effets indésirables liés aux excipients

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

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

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

**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse**

Il n’y a pas de données pertinentes sur l’utilisation de Daivobet chez la femme enceinte. Les études menées chez l’animal avec les glucocorticoïdes ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) mais un certain nombre d’études épidémiologiques (moins de 300 grossesses menées à terme) n’a pas montré d’anomalies congénitales chez les enfants nés de mère traitée par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l’Homme n’est pas connu de façon sure. En conséquence, Daivobet ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

**Allaitement**

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

**Fertilité**

Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3).

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

Daivobet n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

**4.8. Effets indésirables**

L’estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse regroupée des données issues d’études cliniques incluant des études de tolérance post-commercialisation et des notifications spontanées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont des réactions cutanées diverses comme le prurit et l’exfoliation cutanée.

Des cas de psoriasis pustuleux et d'hypercalcémie ont été rapportés.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC) et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent ? 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

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

| | |
|---|---|
| **Infections et infestations** | |
| Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100 | Infection cutanée* |
| | Folliculite |
| Rare ? 1/10 000 et 1/1 000 | Furoncle |
| **Affections du système immunitaire** | |
| Rare ? 1/10 000 et 1/1 000 | Hypersensibilité |
| **Affections oculaires** | |
| Fréquence indéterminée | Vision floue**** |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | |
| Rare ? 1/10 000 et 1/1 000 | Hypercalcémie |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | |
| Fréquent ? 1/100 et 1/10 | Exfoliation cutanée |
| | Prurit |
| Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100 | Atrophie cutanée |
| | Exacerbation du psoriasis |
| | Dermatite |
| | Erythème |
| | Eruption** |
| | Purpura ou ecchymoses |
| | Sensation de brûlure de la peau |
| | Irritation cutanée |
| Rare ? 1/10 000 et 1/1 000 | Psoriasis pustuleux |
| | Vergetures |
| | Photosensibilité |
| | Acné |
| | Sécheresse cutanée |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | |
| Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100 | Modification de la pigmentation au site d'application |
| | Douleur au site d'application*** |

| | | |
|---|---|---|
| Rare ? 1/10 000 et 1/1 000 | | Effet rebond |

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

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

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

**** Voir rubrique 4.4.

**Population pédiatrique**

Dans une étude ouverte non contrôlée, 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un psoriasis vulgaire ont été traités par Daivobet pommade pendant 4 semaines avec une dose maximale de 56 g par semaine. Aucun nouvel événement indésirable n'a été observé et aucune donnée préoccupante quant à l'effet systémique des corticoïdes n'a été identifiée. La taille de l'étude ne permet cependant pas de conclusions fermes quant au profil de tolérance de Daivobet pommade chez les enfants et les adolescents.

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont 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 (sous forme dipropionate)

Des réactions locales peuvent se produire après l'utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite périorale, dermatite allergique de contact, dépigmentation et colloïd milium.

Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.

Des effets systémiques après application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intraoculaire peuvent survenir, notamment après un traitement prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4).

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

## 4.9. Surdosage

L’utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l’arrêt du traitement. Les symptômes de l’hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.

L’utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l’axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué.

En cas de toxicité chronique le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement.

Un cas de mésusage a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Daivobet pommade par semaine (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée 15 g par jour) ; au cours du traitement le patient a développé un syndrome de Cushing puis un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : 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.

**Population pédiatrique**

La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée dans une étude non contrôlée de 4 semaines chez 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un psoriasis du corps qui ont utilisé jusqu'à 56 g par semaine de Daivobet pommade. Aucun cas de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a été rapporté. Aucune hypercalcémie n'a été rapportée mais un patient a eu une augmentation du calcium urinaire possiblement en liée au traitement.

## 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 $cm^2$) 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 glucuronides et esters de sulfate. L'excrétion du calcipotriol se fait via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient, respectivement, le taux le plus élevé de radioactivité.

Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines à la fois par Daivobet gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite 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 au long cours, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail difficile et prolongé ont été observés. Par ailleurs, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture ont été observées. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'Homme n'est pas connue.

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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, tout-rac-alpha-tocophérol, vaseline blanche, butylhydroxytoluène (E321)

### 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 : 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

15 g, 30 g et 60 g en tube aluminium/époxy-phénolique avec bouchon à vis en polyéthylène.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**LEO PHARMA A/S**
55 INDUSTRIPARKEN
2750 BALLERUP
DANEMARK

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

- 34009 360 824 5 8: 15 g en tube (Aluminium verni).
- 34009 360 825 1 9: 30 g en tube (Aluminium verni).
- 34009 360 826 8 7: 60 g en tube (Aluminium verni).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I