

1.

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dovobet 50 microgrammes/0,5 mg/g pommade

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).

Excipient à effet notoire :

Butylhydroxytoluène (E321) 50 microgrammes/g pommade

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 chronique (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dovobet 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 Dovobet 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 médicaments contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des médicaments contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30% (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de Dovobet 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 Dovobet 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 à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Dovobet 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 Dovobet pommade.

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet sur le système endocrinien

Dovobet pommade contient un corticoïde fort de classe III et l'utilisation simultanée avec 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 de l'absorption systémique.

L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, ou 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 Dovobet gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de Dovobet 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 apparaître 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 chorioretinopathie 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, l'hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par jour (15 g) est dépassée. Cependant, 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

Dovobet contient un corticoïde fort de classe III et l'utilisation simultanée avec d'autres corticoïdes dans le même champ de traitement doit être évitée.

Résumé des Caractéristiques du Produit

La peau du visage et de la région génitale est très sensible aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé sur ces zones.

Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du médicament 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 (voir rubrique 4.3).

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 Dovobet dans le psoriasis en gouttes.

Traitement concomittant et exposition aux UV

L'expérience sur l'utilisation de ce produit sur le cuir chevelu est limitée. Dovobet pommade pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisé en association avec Dovobet gel pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais l'expérience d'association de Dovobet 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 est limitée.

Lors d'un traitement par Dovobet, 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

Dovobet pommade contient du butylhydroxytoluène (E321) comme excipient et 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 avec Dovobet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de Dovobet 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 d'études épidémiologiques (moins de 300 issues de grossesse) 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, Dovobet 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 Dovobet chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Dovobet 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 mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

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

Dovobet n'a aucune influence ou une influence 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 est basée sur l'analyse de données provenant d'essais cliniques, y compris des études de sécurité après l'octroi de l'autorisation et des rapports spontanés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont divers réactions cutanées, comme le prurit et l'exfoliation de la peau.

Du psoriasis pustuleux et de l'hypercalcémie ont été rapportés.

Les effets indésirables sont classés selon le système d'organes MedDRA et les effets indésirables individuels sont listés en commençant avec le plus fréquemment rapporté. Dans chaque regroupement de fréquence, les effets indésirables sont listés par sévérité décroissante.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

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

Infections et infestations	
Peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$	Infection de la peau* Folliculite
Rare $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$	Furoncle
Affections du système immunitaire	
Rare $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$	Hypercalcémie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue ****
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Exfoliation de la peau Prurit
Peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$	Atrophie de la peau Exacerbation du psoriasis Dermatite Erythème

	Eruption** Purpura ou ecchymoses Sensation de brûlure de la peau Irritation cutanée
Rare $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$	Psoriasis pustuleux Vergetures Réaction de photosensibilité Acné Sècheresse cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$	Modification de la pigmentation au site d'application Douleur au site d'application***
Rare $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$	Effet de rebond

*Infections de la peau incluant des infections de la peau d'origine bactérienne, fongique et virale ont été rapportées

**Divers types d'éruptions ont été rapportés comme une éruption exfoliative, éruption papulaire et éruption pustuleuse

***Brûlure au site d'application est incluse dans douleur au site d'application

**** Voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Dans une étude ouverte non contrôlée, 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans avec le psoriasis vulgaire ont été traités avec Dovobet pommade pendant 4 semaines avec un maximum de 56 g par semaine. Aucun nouvel effet 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 sécurité de Dovobet pommade chez les enfants et les adolescents.

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 (sous forme 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 avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de psoriasis pustuleux généralisé.

Des réactions systémiques après application topique de corticoïde sont rares chez l'adulte, cependant elles 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 réactions 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).

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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation du calcium sanguin qui devrait être réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie comprennent la polyurie, la constipation, la faiblesse musculaire, la confusion et le coma.

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 Dovobet 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 pendant le traitement et 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 Dovobet 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 Dovobet pommade. Des effets indésirables ont été rapportés par 21,7 % des patients dans le groupe Dovobet pommade, 29,6 % dans le groupe Dovobet pommade/Daivonex en alternance et 37,9 % dans le groupe Daivonex. Les effets indésirables

rapportés par plus de 2% des patients dans le groupe Dovobet 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 Dovobet pommade, 2,8 % dans le groupe Dovobet 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 Dovobet gel associé à du Dovobet 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 Dovobet 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 avec un psoriasis du corps qui ont utilisés jusqu'à 56 g par semaine de Dovobet 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 liée au traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques avec une pommade radiomarquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Dovobet 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 Dovobet gel et Dovobet 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

Résumé des Caractéristiques du Produit

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 des souris et une étude de carcinogénicité orale chez des rats n'ont 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.

Une étude de carcinogénicité cutanée du dipropionate de bétaméthasone chez des souris et une étude de carcinogénicité orale chez des rats n'ont pas montré de risques particuliers chez l'homme. Aucune étude de photocarcinogénicité n'a été réalisée avec le dipropionate de bétaméthasone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paraffine liquide
Ether de stéaryl polyoxypropylène
Tout-rac- α -tocophérol
Paraffine blanche molle
Butylhydroxytoluène (E321).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études 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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danemark

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE239303

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

Date de première autorisation : 15 juillet 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : 28 septembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2018

Date d'approbation du texte : 08/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé en Belgique: www.fagg-afmps.be

