Dovobet

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dovobet 50 microgrammes/0,5 mg/g gel

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 à effet notoire :
Butylhydroxytoluène (E321) 160 microgrammes/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
Dovobet 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 Dovobet 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 thé).

Populations spéciales
Insuffisance rénale et hépatique
La sécurité et l'efficacité de Dovobet 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 Dovobet gel chez les enfants agés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants 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 gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain, ou de se laver les cheveux en cas d'application sur le cuir chevelu, immédiatement après l'application de Dovobet gel. Dovobet gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou pendant la journée.

Utilisation de l'Applicateur
Avant la première utilisation de l'Applicateur, la cartouche et la tête de l'Applicateur doivent être assemblées. Après l'amorçage, chaque pression délivre 0,05g de Dovobet gel. Dovobet gel est appliqué sur les lésions à l'aide de l'Applicateur. Se laver les mains après l'utilisation si Dovobet gel se retrouve sur les doigts. Dovobet gel Applicateur est accompagné d'une notice qui contient des instructions d'utilisation détaillées.

Utilisation du flacon
Le flacon doit être agité avant l'utilisation et Dovobet gel appliqué sur les lésions.
Se laver les mains après l'utilisation.

4.3 Contre-indications

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

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

Effets sur le système endocrinien
Dovobet gel 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'aborption 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).

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. 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. La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé dans ces zones. Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.

Infections cutanées concomitantes
Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique.
Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïdes 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. 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 Dovobet dans le psoriasis en gouttes.

Traitement concomitant et exposition aux UV
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 il y a une expérience limitée de l'association de Dovobet 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 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 gel contient du butylhydroxytoluène (E321) comme excipient. Ceci 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 Fértilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisament pertinentes concernant l'utilisation de Dovobet 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 d'études épidémiologiques (moins de 300 issues de grossesse) 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 sure. 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 du 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 pendant l'allaitement.

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

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

Dovobet gel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables 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. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est le prurit. Les effets indésirables sont classés selon le sytème d'organes MedDRA 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.

Très fréquent (≥1/10)
Fréquent (≥1/100 à <1/10)
Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)
Rare (≥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 ≥1/1.000 à <1/100	Infection de la peau* Folliculite
Affections du système immunitaire	
Rare ≥1/10.000 à <1/1.000	Hypersensibilité
Affections oculaires	
Peu fréquent ≥1/1.000 à <1/100	Irritation oculaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ≥1/100 à <1/10	Prurit
Peu fréquent ≥1/1.000 à <1/100	Exacerbation du psoriasis Dermatite Erythème Eruption** Acné Sensation de brûlure de la peau Irritation cutanée Sècheresse cutanée
Rare ≥1/10.000 à <1/1.000	Vergetures Exfoliation de la peau
Fréquence indéterminée	Changement de couleur des cheveux***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent ≥1/1.000 à <1/100	Douleur au site d'application****
Rare ≥1/10.000 à <1/1.000	Effet de rebond

*Infections de la peau incluant des infections de la peau d'origine bactérienne, bactérienne et virale ont été rapportées.
**Divers types d'éruptions ont été rapportés comme une éruption érythémateuse et une éruption pustuleuse.
***Une décoloration transitoire des cheveux au site d'application du cuir chevelu à une couleur jaunâtre chez les cheveux blancs ou gris, a été rapportée.
****Brûlure au site d'application est incluse dans douleur au site d'application

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, sècheresse 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 allergique, dépigmentation et colloïd milium.

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 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. Des 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).

Population pédiatrique
Aucun nouvel événement indésirable et aucun nouvel effet indésirable n'ont été observés chez 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant du psoriasis du cuir chevelu traité avec Dovobet gel pendant 8 semaines. Toutefois, en raison de la taille des études, aucune conclusion claire ne peut être tirée concernant le profil de sécurité de Dovobet gel chez les adolescents par rapport à celui des adultes. Voir la rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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 de la calcémie 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 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 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: 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 différentiation 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 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.

L'efficacité de l'utilisation une fois par jour de Dovobet gel a été évaluée dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, de 8 semaines incluant un total de plus de 2900 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 Dovobet 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 Dovobet gel était significativement plus efficace que les comparateurs.

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

L'efficacité de Dovobet 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	Dovobet 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 Dovobet gel (p<0,05)

Pourcentage moyen de réduction du PASI (DS)	Dovobet 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 Dovobet 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 Dovobet 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 Dovobet 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	Dovobet gel (n=207)	Daivonex Solution pour cuir chevelu (n=105)
semaine 8	68,6 %	31,4 %[1]

[1] Statistiquement moins efficace que Dovobet 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 Dovobet 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 Dovobet gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ; p = 0,73). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

Population pédiatrique
Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans deux études non-contrôlées, ouvertes, de 8 semaines, incluant en total 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant du psoriasis du cuir chevelu, qui ont utilisé jusqu'à 69 g de Dovobet gel par semaine. Aucun cas d'hypercalcémie et aucun changement cliniquement pertinent du calcium urinaire ont été rapportés. La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée chez 30 patients ; un patient a montré une diminution de la réponse du cortisol à l'administration d'ACTH après 4 semaines de traitement, cette diminution étant modérée, sans manifestation clinique, et réversible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application topique de Dovobet gel est comparable à celle de Dovobet 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 Dovobet sous forme de 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 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 Dovobet gel et Dovobet 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 des souris et une étude de carcinogénicité orale chez de rats n'ont 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.

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

Flacon : Après première ouverture : 3 mois.

Applicateur : Après première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons : Flacons 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 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 x 60 g, 2 x 80 g et 3 x 60 g.

Applicateur : l'Applicateur est constitué d'une cartouche en polypropylène (avec un piston et un bouchon à vis en polyéthylène de haute densité), d'une tête (revêtement extérieur en polypropylène, gâchette en polyoxyméthylène et embout applicateur en élastomère thermoplastique) et d'un capuchon de protection en polypropylène. La cartouche, la tête de l'applicateur et le capuchon de protection sont assemblés avant l'utilisation. La ou les cartouche(s), tête(s) de l'applicateur et capuchon(s) de protection sont placés dans un carton. Tailles des conditionnements : 60 g (équivalent à 68 ml) et 2 x 60 g (équivalent à 2 × 68 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

Flacon : BE 325841
Applicateur : BE462062

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

Date de la première autorisation : 20-10-2008
Date de dernier renouvellement : 06-11-2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : octobre 2016
Date d'approbation du texte : 12/2016

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