

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcipotriolo e Betametasone Teva 50 microgrammi/g + 0,5 mg/g unguento

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (anidro) e 0,5 mg di betametasone (come 0,643 mg di betametasone dipropionato).

Eccipiente con effetto noto:

un grammo di unguento contiene 50 microgrammi di butilidrossitoluene (E321).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento di colore da bianco a giallo

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico della psoriasi a placche volgare stabile, riconducibile a terapia topica negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Calcipotriolo e Betametasone Teva 50 microgrammi/g + 0,5 mg/g unguento deve essere applicato sull'area affetta una volta al giorno.

Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane. È stata sperimentata la somministrazione di cicli ripetuti di Calcipotriolo e Betametasone Teva fino a 52 settimane. Se è necessario continuare o riprendere il trattamento dopo 4 settimane, il trattamento deve essere continuato dopo un riesame medico e sotto regolare controllo medico.

Quando si utilizzano medicinali contenenti calcipotriolo, la dose massima giornaliera non deve superare i 15 g. La superficie corporea trattata con i medicinali contenenti calcipotriolo non deve superare il 30% (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale o epatica:*

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o gravi disturbi epatici.

##### *Popolazione pediatrica*

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento nei bambini di età inferiore a 18 anni. I dati al momento disponibili sui bambini di età compresa tra 12 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento deve essere applicato sull'area affetta. Per ottenere un effetto ottimale, si raccomanda di non fare il bagno o la doccia immediatamente dopo l'applicazione di Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento è controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa.

Per la presenza del calcipotriolo, Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento è controindicato nei pazienti con noti disturbi del metabolismo del calcio.

Per la presenza di un corticosteroide, Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento è controindicato nelle seguenti condizioni: lesioni cutanee di origine virale (ad esempio herpes o varicella), infezioni cutanee di tipo micotico o batterico, infezioni da parassiti, manifestazioni cutanee dovute a tubercolosi o a sifilide, dermatite periorale, atrofia cutanea, strie atrofiche, fragilità capillare, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, rosacea, ulcere, ferite, prurito perianale e genitale.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Effetti sul sistema endocrino

Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento contiene un potente steroide di classe III, pertanto occorre evitare il trattamento concomitante con altri steroidi. Le reazioni avverse osservate in relazione al trattamento sistemico con corticosteroidi, come la soppressione corticosurrenale o l'interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito, possono verificarsi anche durante il trattamento topico con i corticosteroidi, a causa del loro assorbimento sistemico. Deve essere evitata l'applicazione con bendaggi occlusivi, poiché questi aumentano l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. L'applicazione su vaste aree di pelle danneggiata e coperta da bendaggi occlusivi o membrane mucose o pieghe cutanee deve essere evitata perché aumenta l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio condotto su pazienti affetti da psoriasi su aree estese sia del cuoio capelluto sia del corpo, a seguito dell'uso di alte dosi di calcipotriolo e betametasone gel (applicato sul cuoio capelluto) in associazione ad alte dosi di calcipotriolo e betametasone unguento (applicato sul corpo), 5 pazienti su 32 hanno manifestato una diminuzione al limite della normalità del cortisolo in risposta alla stimolazione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) dopo 4 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

##### Effetti sul metabolismo del calcio

Data la presenza del calcipotriolo, può verificarsi ipercalcemia se si supera la dose giornaliera massima (15 g). Il calcio serico, tuttavia, si normalizza rapidamente quando il trattamento si interrompe. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando vengono rispettate le raccomandazioni sull'uso del calcipotriolo. Deve essere evitato un trattamento che interessi oltre il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.2).

##### Reazioni avverse locali

La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere usato in queste aree. Il paziente deve essere istruito sul corretto uso del medicinale in modo da evitare l'applicazione o il contatto accidentale con il viso, la bocca e gli occhi. È necessario lavarsi le mani dopo ogni applicazione per evitare il contatto accidentale con tali aree.

##### Infezioni cutanee concomitanti

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a un'infezione secondaria, esse devono essere trattate con la terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora, il trattamento con i corticosteroidi deve essere interrotto.

##### Interruzione del trattamento

Durante il trattamento della psoriasi con i corticosteroidi topici, quando la terapia viene interrotta, vi è il rischio dell'insorgenza di psoriasi pustolosa generalizzata e che si verifichino effetti *rebound*. Pertanto si deve continuare il controllo medico nel periodo post-trattamento.

#### Uso prolungato

Con l'uso prolungato vi è un aumentato rischio di reazioni avverse sia locali che sistemiche legate al corticosteroide. Il trattamento deve essere interrotto in caso di reazioni avverse correlate all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide (vedere paragrafo 4.8).

#### Usi non analizzati

Non vi è alcuna esperienza clinica circa l'utilizzo di calcipotriolo e betametasona unguento nella psoriasi guttata.

#### Trattamento associato ed esposizione ai raggi UV

Non vi è alcuna esperienza clinica sull'uso di questo medicinale sul cuoio capelluto. Calcipotriolo e betametasona unguento per le lesioni da psoriasi sul corpo è stato usato in combinazione con calcipotriolo e betametasona gel per le lesioni da psoriasi sul cuoio capelluto, ma non c'è esperienza sull'uso combinato di calcipotriolo e betametasona con altri antipsoriasici topici sulla stessa zona di trattamento o altri antipsoriasici somministrati sistematicamente o con la fototerapia.

Durante il trattamento con calcipotriolo e betametasona unguento, il medico deve consigliare al paziente di limitare o evitare un'esposizione eccessiva alla luce solare sia naturale sia artificiale. Il calcipotriolo per via topica deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se il medico e il paziente considerano che i potenziali benefici siano maggiori dei potenziali rischi (vedere paragrafo 5.3).

Calcipotriolo e betametasona unguento contiene butilidrossitoluene (E321): questo eccipiente può causare reazioni cutanee locali (ad esempio dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle membrane mucose.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'impiego di calcipotriolo e betametasona unguento in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con glucocorticosteroidi hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3.), tuttavia gli studi epidemiologici non hanno evidenziato anomalie congenite in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza. Il rischio potenziale per l'uomo non è definito. Pertanto, durante la gravidanza, calcipotriolo e betametasona unguento deve essere utilizzato solo quando il potenziale beneficio giustifichi il rischio potenziale.

#### Allattamento

Il betametasona viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche il rischio di insorgenza di effetti indesiderati nel lattante si ritiene improbabile. Non vi sono dati circa l'escrezione del calcipotriolo nel latte materno. Il medico deve usare cautela nel prescrivere calcipotriolo e betametasona unguento alle pazienti che stanno allattando al seno. La paziente deve essere avvisata di non applicare calcipotriolo e betametasona unguento sul seno durante il periodo di allattamento.

#### Fertilità

Studi condotti sui ratti con dosi orali di calcipotriolo e betametasona dipropionato hanno dimostrato che non vi è alcuna compromissione della fertilità maschile e femminile.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Calcipotriolo e Betametasona Teva esercita un'influenza nulla o trascurabile sulla guida e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il programma di studi clinici sull'uso di calcipotriolo e betametasona unguento ha finora incluso più di 2500 pazienti e ha dimostrato che circa il 10% di essi può andare incontro a un effetto indesiderato non grave.

Queste reazioni sono solitamente lievi e comprendono principalmente varie reazioni cutanee come eruzione cutanea, prurito e sensazione di bruciore della cute. La psoriasi pustolosa è un effetto indesiderato raro. Sono stati riportati effetti di *rebound* al termine del trattamento, ma la loro frequenza non è nota.

Sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dall'uso post-marketing, si elencano le seguenti reazioni avverse con l'uso di calcipotriolo e betametasona unguento.

Le reazioni avverse sono elencate con la classificazione sistemica organica secondo la convenzione MedDRA e le singole reazioni avverse vengono indicate partendo da quella con la frequenza maggiore. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

La seguente terminologia è stata utilizzata nella classificazione della frequenza delle reazioni avverse:

Molto comune  $\geq 1/10$

Comune da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Non comune da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

Raro da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$

Molto raro  $< 1/10.000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Prurito Eruzione cutanea Sensazione di bruciore della cute
Non comune	Esacerbazione della psoriasi Dolore cutaneo o irritazione Dermatite Eritema Follicolite Alterazioni della pigmentazione della cute al punto di applicazione
Raro	Psoriasi pustolosa
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Frequenza non nota	Effetto <i>rebound</i> (vedere paragrafo 4.4)

Le seguenti reazioni avverse si ritengono collegate rispettivamente alle classi farmacologiche del calcipotriolo e del betametasona.

#### Calcipotriolo

Le reazioni avverse comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, secchezza della cute, eritema, eruzione cutanea, dermatite,

eczema, aggravamento della psoriasi, reazioni di fotosensibilità e di ipersensibilità inclusi casi molto rari di angioedema e di edema facciale.

Effetti sistemici quali ipercalcemia ed ipercalciuria possono comparire molto raramente in seguito all'applicazione topica (vedere paragrafo 4.4).

#### Betametasone (come dipropionato)

Le reazioni locali che possono verificarsi dopo l'applicazione topica, specie se prolungata, comprendono: atrofia cutanea, teleangectasie, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea e milio colloide. Durante il trattamento della psoriasi vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata.

Le reazioni sistemiche dovute all'uso topico di corticosteroidi sono rare negli adulti, tuttavia possono essere gravi. Possono verificarsi soppressione dell'attività corticosurrenale, cataratta, infezioni, interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito e aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo il trattamento prolungato. Le reazioni sistemiche possono verificarsi più frequentemente se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio con materiale plastico, pieghe cutanee), se viene effettuata su aree cutanee estese e nel caso di trattamenti prolungati (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio in aperto non controllato, 33 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con psoriasi volgare sono stati trattati con Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento per 4 settimane fino alla dose massima di 56 g alla settimana. Non sono stati osservati nuovi eventi avversi e non sono emersi problemi relativi all'effetto sistemico del corticosteroide. Tuttavia, le dimensioni dello studio non consentono di trarre conclusioni certe sul profilo di sicurezza di Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento nei bambini e negli adolescenti.

### **4.9 Sovradosaggio**

L'impiego al di sopra della dose raccomandata può provocare un aumento di calcio sierico che dovrebbe rapidamente scomparire dopo la sospensione del trattamento.

L'uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici può sopprimere la funzione dell'asse ipofisi-surrene con conseguente insufficienza surrenalica secondaria, di solito reversibile. In questi casi, è indicato un trattamento sintomatico.

In caso di tossicità cronica, il trattamento con il corticosteroide deve essere sospeso gradualmente. A causa di un uso non corretto, un paziente affetto da psoriasi eritrodermica estesa trattato con 240 g di Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento alla settimana (corrispondente a una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (dose massima giornaliera raccomandata 15 g), ha sviluppato sindrome di Cushing e psoriasi pustolosa dopo una brusca sospensione del trattamento.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antipsoriasici. Altri antipsoriasici per uso topico, calcipotriolo, associazioni. Codice ATC: D05AX52

Il calcipotriolo è un analogo della vitamina D. I dati ottenuti *in vitro* suggeriscono che il calcipotriolo induca la differenziazione e inibisca la proliferazione dei cheratinociti. Questo è il meccanismo di base ipotizzato per spiegare la sua efficacia nella psoriasi.

Come altri corticosteroidi topici, il betametasone dipropionato ha attività antinfiammatoria, anti-pruriginosa, vasocostrittiva e immunosoppressiva, senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggiore penetrazione nello strato corneo. In reazione a ciò, aumenterà l'incidenza di eventi

avversi. Il meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria degli steroidi topici in generale non è chiaro.

Uno studio di sicurezza condotto su 634 pazienti affetti da psoriasi ha analizzato la somministrazione di cicli ripetuti di calcipotriolo e betametasona unguento applicato una volta al giorno come richiesto, da solo alternandolo con Calcipotriolo unguento fino a 52 settimane, rispetto all'uso di Calcipotriolo unguento da solo per 48 settimane dopo un ciclo iniziale di calcipotriolo e betametasona unguento. Reazioni avverse al farmaco sono state riportate nel 21,7% dei pazienti del gruppo trattato con calcipotriolo e betametasona unguento, nel 29,6% dei pazienti del gruppo trattato alternativamente con calcipotriolo e betametasona unguento/Calcipotriolo e nel 37,9% dei pazienti del gruppo trattato solo con Calcipotriolo. Le reazioni avverse al farmaco rilevate da più del 2% dei pazienti nel gruppo trattato con calcipotriolo e betametasona unguento sono state prurito (5,8%) e psoriasi (5,3%). Eventi avversi di rilievo possibilmente correlati al trattamento a lungo termine con i corticosteroidi (ad es., atrofia cutanea, follicolite, depigmentazione, foruncoli e porpora) sono stati riportati dal 4,8% dei pazienti del gruppo trattato con calcipotriolo e betametasona unguento, dal 2,8% dei pazienti del gruppo calcipotriolo e betametasona unguento/Calcipotriolo alternativamente e dal 2,9% dei pazienti del gruppo trattato con Calcipotriolo.

È stata valutata la risposta surrenale all'ACTH misurando i livelli sierici di cortisolo in pazienti affetti da psoriasi estesa sia sul cuoio capelluto sia sul corpo, che utilizzavano fino a 106 g alla settimana di calcipotriolo e betametasona gel e calcipotriolo e betametasona unguento. Si è osservata una diminuzione al limite della normalità della risposta al cortisolo dopo 30 minuti dalla stimolazione con ACTH, in 5 pazienti su 32 (15,6%) dopo 4 settimane di trattamento e in 2 pazienti su 11 (18,2%) tra quelli che hanno continuato il trattamento per 8 settimane. In tutti i casi osservati, i livelli sierici di cortisolo erano tornati normali 60 minuti dopo la stimolazione con ACTH. In questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica del metabolismo del calcio. Pertanto, per quanto riguarda la soppressione dell'asse HPA, questo studio dimostra che dosi molto elevate di calcipotriolo e betametasona gel e unguento possono avere un leggero effetto sull'asse HPA.

#### Popolazione pediatrica

La risposta surrenale alla stimolazione con ACTH è stata misurata in uno studio non controllato di 4 settimane condotto su 33 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con psoriasi sul corpo che hanno utilizzato fino a 56 g alla settimana di Calcipotriolo e Betametasona Teva unguento. Non sono emersi casi di soppressione dell'asse HPA. Non è stata riferita ipercalcemia, ma un paziente ha sviluppato un aumento del calcio nelle urine potenzialmente correlato al trattamento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi clinici effettuati con l'unguento radiomarcato hanno dimostrato che nell'uomo l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e di betametasona successivo all'applicazione di Calcipotriolo e Betametasona Teva unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm<sup>2</sup>) per 12 ore. L'applicazione sulle lesioni psoriasiche e in condizioni di bendaggio occlusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici. L'assorbimento attraverso la cute lesa è circa del 24%.

Dopo l'esposizione sistemica, entrambi i principi attivi, calcipotriolo e betametasona dipropionato, vengono metabolizzati in modo esteso e rapido. Il legame con le proteine è di circa il 64%. L'emivita di eliminazione plasmatica dopo la somministrazione endovenosa è di circa 5-6 ore. A causa della formazione di un deposito nella cute, l'eliminazione dopo l'applicazione cutanea è dell'ordine di giorni. Il betametasona viene metabolizzato in particolare a livello epatico, ma anche a livello renale, a glucuronide ed esteri di solfato. La principale via di escrezione del calcipotriolo è quella fecale (ratti e cavie), mentre per il betametasona dipropionato la via di escrezione principale è quella urinaria (ratti e topi). Nei ratti gli studi di distribuzione tissutale con calcipotriolo e betametasona dipropionato radiomarcati hanno dimostrato che i più alti livelli di radioattività sono stati raggiunti, rispettivamente, nel rene e nel fegato.

In uno studio condotto su 34 pazienti affetti da psoriasi estesa del corpo e del cuoio capelluto, trattati per un periodo di 4 o 8 settimane con applicazioni concomitanti di Calcipotriolo e Betametasone Teva gel e di Calcipotriolo e Betametasone Teva unguento, i livelli ematici del calcipotriolo e del betametasone dipropionato si sono mantenuti al di sotto dei limiti inferiori quantificabili in tutti i campioni ematici. In alcuni pazienti è stato possibile quantificare un metabolita del calcipotriolo e un metabolita del betametasone dipropionato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi negli animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre tossicità riproduttiva (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti con somministrazione orale a lungo termine di corticosteroidi, sono stati segnalati un prolungamento del tempo di gestazione e un travaglio prolungato e difficoltoso. Inoltre, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza della prole, una riduzione del peso corporeo alla nascita e una maggiore difficoltà nell'acquisire peso in seguito. Non è stata evidenziata una compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Uno studio di cancerogenicità cutanea condotto con il calcipotriolo nel topo non ha rivelato rischi particolari per l'uomo.

Gli studi di foto-cancerogenesi sui topi suggeriscono che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV di indurre tumori cutanei.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità o di fotocancerogenicità con il betametasone dipropionato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paraffina liquida  
Polioossipropilene-15-stearil-etero  
Paraffina bianca soffice  
butilidrossitoluene (E321)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non va miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura: 1 anno

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubi in alluminio con tappo in HDPE (polietilene ad alta densità). Tubo interno rivestito con resina fenolica epossidica.

Dimensioni dei tubi: 30 g, 60 g e 120 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**



Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano Italia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Calcipotriolo e Betametasone Teva 50 microgrammi/g+0,5 mg/g unguento – Tubo in AL da 30 g – A.I.C. n. 042820011

Calcipotriolo e Betametasone Teva 50 microgrammi/g+0,5 mg/g unguento – Tubo in AL da 60 g – A.I.C. 042820023

Calcipotriolo e Betametasone Teva 50 microgrammi/g+0,5 mg/g unguento – Tubo in AL da 120 g – A.I.C. 042820035

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**