

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DAIVONEX 0,005 % crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene 50 mcg di calcipotriolo (pari allo 0,005%).

Eccipiente con effetti noti:

alcool cetostearilico 72 mg/g

diazolidinil urea (contiene formaldeide) 3 mg/g

2,4-alcool diclorobenzilico 1 mg/g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico della psoriasi volgare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Applicare la crema direttamente sulle lesioni due volte al giorno, dopo aver lavato e asciugato accuratamente la parte affetta.

La massima quantità usata in una settimana non deve superare 100 g (equivalente a 5 mg di calcipotriolo).

Se si stanno usando altri medicinali che contengono calcipotriolo, la dose totale settimanale di tutti i medicinali che contengono calcipotriolo, incluso Daivonex crema, non deve superare 5 mg di calcipotriolo.

Il trattamento deve essere continuato fino alla scomparsa delle lesioni.

La durata del trattamento non dovrebbe normalmente superare le ventidue settimane.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici riferiti all'uso pediatrico del preparato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- A causa della contenuto di calcipotriolo, Daivonex è controindicato in pazienti con disturbi noti nel metabolismo del calcio (vedere paragrafo 4.4).

- Forme di psoriasi guttata, eritrodermica, esfoliativa e pustolosa, a causa dell'aumentato rischio di insorgenza dell'ipercalcemia.

- Grave insufficienza renale o epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sul metabolismo del calcio:

Poiché questo medicinale contiene calcipotriolo si può verificare ipercalcemia, che tuttavia, si normalizza con la sospensione del trattamento. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando non si supera la dose massima settimanale di Daivonex (vedere paragrafo 4.2).

Se sono presenti alti livelli di vitamina D o ipercalcemia o ipercalciuria o una storia pregressa di calcolosi renale, l'uso del calcipotriolo può aumentare la possibilità di formazione di calcoli renali.

Popolazione pediatrica

L'uso del calcipotriolo è sconsigliato nei bambini in quanto non vi sono dati sufficienti sull'efficacia e sicurezza in tale fascia di età.

Reazioni avverse locali

Daivonex crema non deve essere applicato al viso; evitare il contatto accidentale al viso e agli occhi in quanto può manifestarsi prurito ed eritema cutaneo. A questo fine si devono lavare accuratamente la mani dopo ogni applicazione. Il contatto accidentale con gli occhi può causare edema congiuntivale.

Daivonex deve essere usato con cautela nelle pieghe della pelle perché questo potrebbe aumentare il rischio di sviluppare reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8).

L'uso specie se prolungato di prodotti per uso topico può dare luogo a fenomeni di sensibilizzazione; ove ciò accada è necessario sospendere il trattamento e istituire una terapia idonea.

Esposizione ai raggi UV

Durante il trattamento con Daivonex il medico può consigliare il paziente di limitare o evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, naturale o artificiale.

Daivonex deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se medico e paziente ritengono che i benefici potenziali siano maggiori dei potenziali rischi (vedere sezione 5.3).

Uso del medicinale non valutato

A causa della mancanza di dati, Daivonex deve essere evitato se il paziente soffre di psoriasi guttata, eritrodermica e pustolosa (vedere anche paragrafo 4.3).

Eccipienti con effetti noti

Daivonex crema contiene alcol cetostearilico che può causare reazioni cutanee locali e (per es. dermatite da contatto).

Daivonex crema contiene diazolidinil urea, un eccipiente che rilascia formaldeide: può causare reazioni cutanee sulla pelle localizzate (ad es. dermatiti da contatto).

Daivonex crema contiene 1 mg/g di 2,4-alcool diclorobenzilico: può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con Daivonex

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di calcipotriolo durante la gravidanza nelle donne non è stata stabilita. Quando il calcipotriolo è stato somministrato per via orale negli animali, ha mostrato tossicità riproduttiva.

Il calcipotriolo non deve essere usato durante la gravidanza se non è strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se il calcipotriolo sia escreto nel latte materno.

Il medico deve prescrivere Daivonex con cautela nelle donne che allattano. Le donne devono essere informate di non applicare Daivonex sul seno quando allattano al seno.

Fertilità

Gli studi condotti sui ratti a cui sono state somministrate dosi orali di calcipotriolo, hanno dimostrato che non c'è compromissione della fertilità maschile e femminile.

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

Daivonex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La stima della frequenza delle reazioni avverse si basa sull'analisi di un insieme di dati provenienti da studi clinici e da segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse riportate con maggior frequenza durante il trattamento sono irritazione della pelle, prurito ed eritema.

Sono stati riportati effetti sistemici, quali ipercalcemia ed ipercalciuria. Il rischio di sviluppare queste reazioni aumenta se si supera la dose totale raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla Classificazione per Organi e Sistemi di MedDRA e le singole reazioni avverse sono scritte a partire da quelle riportate con maggior frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Disturbi del sistema immunitario	
Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Reazioni di Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Ipercalcemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune ($\geq 1/10$)	Irritazione della pelle
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Aggravamento della psoriasi Dermatite Eritema Rash* Esfoliazione della pelle Sensazione di bruciore della pelle Prurito
Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Reazione di fotosensibilità Edema della pelle Dermatite seborroica Pelle secca
Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Orticaria
Patologie renali e urinarie	
Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Ipercalciuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Dolore nel sito di applicazione
Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Modifiche della pigmentazione nel sito di applicazione

* Sono stati riportati diversi tipi di rash come rash eritematoso, rash maculopapulare, rash morbilliforme, rash papulare e rash pustulare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Mentre all'usuale posologia (fino a 100 g di crema/settimana) non si manifesta ipercalcemia, l'applicazione di dosi superiori a quelle raccomandate può causare un aumento della calcemia che scompare all'interruzione del trattamento. I sintomi di ipercalcemia comprendono poliuria, costipazione, debolezza muscolare, confusione e coma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antipsoriasici per uso topico, Codice ATC: D05AX02

Il calcipotriolo è un derivato di sintesi della vitamina D3 che presenta un'affinità per i recettori del metabolita attivo 1,25(OH)2D3 (calcitriolo) elevata quanto quella di quest'ultimo. A livello cellulare l'azione del calcipotriolo si è dimostrata simile a quella dell'ormone naturale: il calcipotriolo in vitro ha inibito infatti in ugual misura la proliferazione dei cheratinociti umani e ne ha indotto la differenziazione. L'effetto ipercalcemizzante si è invece rivelato 100-200 volte inferiore nelle prove sul ratto.

Il rapporto beneficio/rischio nell'uso del farmaco risulta pertanto molto elevato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti psoriasici l'assorbimento è risultato inferiore all'1% della dose applicata nell'arco di 8 ore. L'emivita plasmatica dopo somministrazione endovenosa è risultata molto breve, nonché specie e dose dipendente. È tuttavia impossibile avere determinazioni esatte nell'uomo anche per quanto riguarda il metabolismo e l'eliminazione in quanto richiederebbero la somministrazione sistemica di dosi troppo elevate. In base agli studi condotti su ratti, cavie e conigli si può tuttavia ipotizzare una rapida inattivazione del principio attivo attraverso vie metaboliche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del calcipotriolo è molto bassa (topo e ratto per os superiore 10 mg/kg). Anche gli studi di tossicità subcronica e cronica depongono per una buona tollerabilità: gli unici effetti riscontrati alle dosi più elevate somministrate per os sono stati sintomi da sovradosaggio di vit. D (ipercalcemia).

I risultati di studi specifici indicano l'assenza di effetti embriotossici, teratogeni e mutageni.

Solo lievi reazioni di irritazione o sensibilizzazione cutanea sono comparse nei test di tollerabilità locale attuati anche con applicazioni protratte fino a 6 settimane su conigli e cavie.

Nel test di irritazione oculare è stato osservato nel coniglio, dopo l'applicazione del preparato nel sacco congiuntivale, solo un edema congiuntivale transitorio e reversibile.

Uno studio di cancerogenicità cutanea nei topi non ha mostrato aumento del rischio cancerogeno.

Calcipotriolo in soluzione è stato somministrato per via topica fino a 24 mesi alle dosi di 3, 10 e 30 µg/kg/die (corrispondenti a 9, 30 e 90 µg/m²/die). La dose più

elevata è stata considerata la Dose Massima Tollerata per il trattamento cutaneo dei topi con calcipotriolo.

La sopravvivenza è diminuita ai dosaggi di 10 e 30 µg/kg/die, in particolare nei maschi.

La ridotta sopravvivenza è stata associata all'aumentata incidenza di uropatie ostruttive, molto probabilmente causate dalle variazioni nella composizione delle urine correlate al trattamento.

Questo è un effetto atteso in seguito a trattamento con dosi elevate di calcipotriolo o con altri analoghi della vitamina D. Non ci sono stati effetti a livello cutaneo, né cancerogenicità cutanea o sistemica.

In uno studio in cui topi nudi albini sono stati ripetutamente esposti sia a radiazioni ultraviolette (UV) sia ad applicazioni topiche di calcipotriolo per 40 settimane agli stessi dosaggi utilizzati nello studio di cancerogenicità cutanea, è stata osservata una riduzione del tempo di esposizione a radiazioni UV necessario per indurre la formazione di tumori della cute (statisticamente significativa solo nei maschi), suggerendo che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV nell'indurre tumori cutanei. L'importanza clinica di queste evidenze non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato, sodio fosfato bibasico diidrato, glicerolo 85%, paraffina liquida, macrogol cetostearile etere, **alcol cetostearilico, diazolidinil urea (contiene formaldeide), 2,4-alcol diclorobenzilico**, idrossido di sodio, acqua depurata, vaselina bianca, all-rac- α -tocoferolo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo prima apertura: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubi in alluminio rivestito chiuso con un tappo a vite di polietilene.

Tubo da 30 g e 100 g.

E' 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

LEO Pharma A/S, 55 Industriparken - 2750 Ballerup (Danimarca)

Concessionario in Italia: LEO Pharma S.p.A., Via Elio Vittorini 129 - 00144 Roma

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

"0,005 % crema", tubo 30 g - A.I.C. n. 028253021

"0,005 % crema", tubo 100 g - A.I.C. n. 028253033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 Febbraio 1993

Data del rinnovo più recente: 1 Febbraio 2008

10. DATA DIREVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DAIVONEX 0,005% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di unguento contengono: calcipotriolo 5 mg.

Eccipiente con effetti noti: glicole propilenico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico della psoriasi volgare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Applicare l'unguento direttamente sulle lesioni due volte al giorno, dopo aver lavato e asciugato accuratamente la parte affetta.

La massima quantità usata in una settimana non deve superare 100 g (equivalente a 5 mg di calcipotriolo).

Se si stanno usando altri medicinali che contengono calcipotriolo, la dose totale settimanale di tutti i medicinali che contengono calcipotriolo, incluso Daivonex unguento, non deve superare 5 mg di calcipotriolo.

Il trattamento deve essere continuato fino alla scomparsa delle lesioni.

La durata del trattamento non dovrebbe normalmente superare le ventidue settimane.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici riferiti all'uso pediatrico del preparato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- A causa della contenuto di calcipotriolo, Daivonex è controindicato in pazienti con disturbi noti nel metabolismo del calcio (vedere paragrafo 4.4).

- Forme di psoriasi guttata, eritrodermica, esfoliativa e pustolosa, a causa dell'aumentato rischio di insorgenza dell'ipercalcemia.

- Grave insufficienza renale o epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sul metabolismo del calcio

Poiché questo medicinale contiene calcipotriolo si può verificare ipercalcemia, che tuttavia, si normalizza con la sospensione del trattamento. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando non si supera la dose massima settimanale di Daivonex (vedere paragrafo 4.2).

Se sono presenti alti livelli di vitamina D o ipercalcemia o ipercalciuria o una storia pregressa di calcolosi renale, l'uso del calcipotriolo può aumentare la possibilità di formazione di calcoli renali.

Popolazione pediatrica

L'uso del calcipotriolo è sconsigliato nei bambini in quanto non vi sono dati sufficienti sull'efficacia e sicurezza in tale fascia di età.

Reazioni avverse locali

Daivonex unguento non deve essere applicato al viso; evitare il contatto accidentale al viso e agli occhi in quanto può manifestarsi prurito ed eritema cutaneo. A questo

fine si devono lavare accuratamente le mani dopo ogni applicazione. Il contatto accidentale con gli occhi può causare edema congiuntivale.

Daivonex deve essere usato con cautela nelle pieghe della pelle perché questo potrebbe aumentare il rischio di sviluppare reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). L'uso specie se prolungato di prodotti per uso topico può dare luogo a fenomeni di sensibilizzazione; ove ciò accada è necessario sospendere il trattamento e istituire una terapia idonea.

Esposizione ai raggi UV

Durante il trattamento con Daivonex il medico può consigliare il paziente di limitare o evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, naturale o artificiale.

Daivonex deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se medico e paziente ritengono che i benefici potenziali siano maggiori dei potenziali rischi (vedere sezione 5.3).

Uso del medicinale non valutato

A causa della mancanza di dati, Daivonex deve essere evitato se il paziente soffre di psoriasi guttata, eritrodermica e pustolosa (vedere anche paragrafo 4.3).

Eccipiente con effetti noti

Daivonex unguento contiene glicole propilenico come eccipiente che può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con Daivonex

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di calcipotriolo durante la gravidanza nelle donne non è stata stabilita. Quando il calcipotriolo è stato somministrato per via orale negli animali, ha mostrato tossicità riproduttiva.

Il calcipotriolo non deve essere usato durante la gravidanza se non è strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se il calcipotriolo sia escreto nel latte materno.

Il medico deve prescrivere Daivonex con cautela nelle donne che allattano. Le donne devono essere informate di non applicare Daivonex sul seno quando allattano al seno.

Fertilità

Gli studi condotti sui ratti a cui sono state somministrate dosi orali di calcipotriolo, hanno dimostrato che non c'è compromissione della fertilità maschile e femminile.

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

Daivonex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La stima della frequenza delle reazioni avverse si basa sull'analisi di un insieme di dati provenienti da studi clinici e da segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse riportate con maggior frequenza durante il trattamento sono prurito, irritazione della pelle ed eritema.

Sono stati riportati effetti sistemici, quali ipercalcemia ed ipercalciuria. Il rischio di sviluppare queste reazioni aumenta se si supera la dose totale raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla Classificazione per Organi e Sistemi di MedDRA e le singole reazioni avverse sono scritte a partire da quelle riportate con maggior frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Infezioni ed infestazioni	
Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Follicoliti
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Ipercalcemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Aggravamento della psoriasi Dermatite Eritema Esfoliazione della pelle Sensazione di bruciore della pelle Irritazione della pelle Prurito
Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rash* Pelle secca
Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Reazione di fotosensibilità Edema della pelle Orticaria Dermatite seborroica
Patologie renali e urinarie	
Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Ipercalciuria
Patologie sistemiche e condizionali relative alla sede di somministrazione	
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Dolore al sito di applicazione
Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Modifiche della pigmentazione nel sito di applicazione

* Sono stati riportati diversi tipi di rash come rash eritematoso, rash maculo-papulare, rash morbilliforme, rash papulare e rash pustulare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Mentre all'usuale posologia (fino a 100 g di unguento/settimana) non si manifesta ipercalcemia, l'applicazione di dosi superiori a quelle raccomandate può causare un aumento della calcemia che scompare all'interruzione del trattamento. I sintomi di ipercalcemia comprendono poliuria, costipazione, debolezza muscolare, confusione e coma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antipsoriasici per uso topico, Codice ATC: D05AX02

Il calcipotriolo è un derivato di sintesi della vitamina D3 che presenta un'affinità per i recettori del metabolita attivo 1,25(OH)2D3 (calcitriolo) elevata quanto quella di quest'ultimo. A livello cellulare l'azione del calcipotriolo si è dimostrata pertanto simile a quella dell'ormone naturale: il calcipotriolo in vitro ha inibito infatti in ugual misura la proliferazione dei cheratinociti umani e ne ha indotto la differenziazione. L'effetto ipercalcemizzante si è invece rivelato 100-200 volte inferiore nelle prove sul ratto. Il rapporto beneficio/rischio nell'uso del farmaco risulta pertanto molto elevato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti psoriasici l'assorbimento è risultato inferiore all'1% della dose applicata nell'arco di 8 ore. L'emivita plasmatica dopo somministrazione endovenosa è risultata molto breve, specie e dose dipendente. E' tuttavia impossibile avere determinazioni esatte nell'uomo anche per quanto riguarda il metabolismo e l'eliminazione in quanto richiederebbero la somministrazione sistemica di dosi troppo elevate. In base agli studi condotti su ratti, cavie e conigli si può tuttavia ipotizzare una rapida inattivazione del principio attivo attraverso vie metaboliche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del calcipotriolo è molto bassa (topo e ratto per os superiore 10 mg/kg). Anche gli studi di tossicità subcronica e cronica depongono per una buona tollerabilità: gli unici effetti riscontrati alle dosi più elevate somministrate per os sono stati sintomi da sovradosaggio di vit. D (ipercalcemia).

I risultati di studi specifici indicano l'assenza di effetti embriotossici, teratogeni e mutageni.

Solo lievi reazioni di irritazione o sensibilizzazione cutanea sono comparse nei test di tollerabilità locale attuati anche con applicazioni protratte fino a 6 settimane su conigli e cavie.

Nel test di irritazione oculare è stato osservato nel coniglio, dopo applicazione del preparato nel sacco congiuntivale, solo un edema congiuntivale transitorio e reversibile.

Uno studio di cancerogenicità cutanea nei topi non ha mostrato aumento del rischio cancerogeno.

Calcipotriolo in soluzione è stato somministrato per via topica fino a 24 mesi alle dosi di 3, 10 e 30 µg/kg/die (corrispondenti a 9, 30 e 90 µg/m²/die). La dose più elevata è stata considerata la Dose Massima Tollerata per il trattamento cutaneo dei topi con calcipotriolo.

La sopravvivenza è diminuita ai dosaggi di 10 e 30 µg/kg/die, in particolare nei maschi.

La ridotta sopravvivenza è stata associata all'aumentata incidenza di uropatie ostruttive, molto probabilmente causate dalle variazioni nella composizione delle urine correlate al trattamento.

Questo è un effetto atteso in seguito a trattamento con dosi elevate di calcipotriolo o con altri analoghi della vitamina D. Non ci sono stati effetti a livello cutaneo, né cancerogenicità cutanea o sistemica.

In uno studio in cui topi nudi albini sono stati ripetutamente esposti sia a radiazioni ultraviolette (UV) sia ad applicazioni topiche di calcipotriolo per 40 settimane agli stessi dosaggi utilizzati nello studio di cancerogenicità cutanea, è stata osservata una riduzione del tempo di esposizione a radiazioni UV necessario per indurre la formazione di tumori della cute (statisticamente significativa solo nei maschi), suggerendo che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV nell'indurre tumori cutanei. L'importanza clinica di queste evidenze non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato, sodio fosfato bibasico diidrato, alfa-tocopherolo, paraffina liquida, alcool stearilico (2) POE, **glicole propilenico**, acqua depurata, vaselina bianca.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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 rivestito chiuso con un tappo a vite di polietilene.

Tubo da 30 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S, 55 Industriparken - 2750 Ballerup (Danimarca)

Concessionario in Italia: LEO Pharma S.p.A., Via Amsterdam 125 - 00144 Roma

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

"0,005% unguento", tubo da 30 g- A.I.C. n. 028253019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 Febbraio 1993

Data del rinnovo più recente: 1 Febbraio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO