

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dovobet 50 microgrammi/0,5 mg/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Un grammo di gel contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasona (come dipropionato).

Eccipiente (i) con effetti noti:

Butilidrossitoluene (E321) 160 microgrammi/g gel.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel quasi trasparente, da incolore a leggermente biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento topico della psoriasi del cuoio capelluto negli adulti.

Tattamento topico negli adulti della psoriasi volgare a placche da lieve a moderata, localizzata in aree diverse dal cuoio capelluto.

1.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dovobet gel deve essere applicato sulle aree affette una volta al giorno. Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane per le aree del cuoio capelluto e di 8 settimane per le aree diverse dal cuoio capelluto. Se, dopo questo periodo, è necessario continuare o riprendere il trattamento, il trattamento deve essere continuato dopo riesame medico e sotto regolare controllo medico.

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

Se usato sul cuoio capelluto

Dovobet gel può essere applicato su tutte le aree del cuoio capelluto affette. Di solito un quantitativo compreso fra 1 g e 4 g al giorno è sufficiente per il trattamento del cuoio capelluto (4 g corrispondono a un cucchiaino da tè).

Popolazione speciale

Danno renale o compromissione epatica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Dovobet gel nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o gravi disturbi epatici.

Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Dovobet gel nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età. I dati attualmente disponibili in bambini di età tra i 12 e i 17 anni sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione in merito alla posologia.

Modo di somministrazione

Dovobet gel non deve essere applicato direttamente su viso o occhi. Per raggiungere un effetto ottimale, si raccomanda di non fare il bagno o la doccia, oppure lavare i capelli in caso di applicazione sul cuoio capelluto, immediatamente dopo l'applicazione di Dovobet gel. Dovobet gel deve rimanere sulla cute durante la notte o durante il giorno.

Quando si utilizza l'applicatore

Precedentemente al primo utilizzo dell'Applicatore è necessario assemblare la cartuccia e la testa dell'Applicatore.

In seguito al primo azionamento, ogni successiva erogazione completa corrisponde a 0,05 g di Dovobet gel.

Dovobet gel è applicato sull'area interessata usando l'Applicatore.

È necessario lavare le mani dopo l'uso, se Dovobet gel entra in contatto con le dita.

Dovobet gel Applicatore è accompagnato dal foglio illustrativo con le istruzioni dettagliate per l'uso.

Quando si utilizza il flacone

Il flacone deve essere agitato prima dell'uso e Dovobet gel deve essere applicato sull'area interessata.

È necessario lavare le mani dopo l'uso.

1.3 Controindicazioni

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

Dovobet è controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa.

Per la presenza del calcipotriolo, Dovobet è controindicato in pazienti con noti disturbi del metabolismo del calcio (vedere paragrafo 4.4).

Per la presenza di un corticosteroide, Dovobet gel 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, dermatite periorale, atrofia cutanea, strie atrofiche, fragilità capillare, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, ulcere e ferite (vedere paragrafo 4.4).

1.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul sistema endocrino

Dovobet gel contiene un potente steroide di classe III pertanto occorre evitare un concomitante trattamento con altri steroidi. Gli effetti indesiderati osservati 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 corticosteroidi, a causa del loro assorbimento sistemico.

Deve essere evitata l'applicazione di Dovobet gel con dei bendaggi occlusivi, poiché questi aumentano l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. L'applicazione su vaste aree di pelle danneggiata o membrane mucose o nelle pieghe della pelle deve essere evitata perché ciò 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 Dovobet gel (applicato sul cuoio capelluto) in associazione ad alte dosi di Dovobet unguento (applicato sul corpo), 5 pazienti su 32 hanno mostrato una diminuzione di risposta del cortisolo all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) dopo 4 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Effetti sul metabolismo del calcio

Data la presenza del calcipotriolo, può verificarsi ipercalcemia se si supera la dose giornaliera massima (15 g). Il calcio sierico ritorna normale 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

Dovobet contiene uno steroide di classe III potente, pertanto deve essere evitato un trattamento concomitante con altri steroidi nella stessa area di trattamento.

La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere utilizzato 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. Si devono lavare 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 superinfezione devono essere trattate con terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora, il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Interruzione del trattamento

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi topici, quando la terapia viene interrotta, vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata e che si verifichino effetti *rebound*. Pertanto occorre continuare il controllo medico nel periodo post trattamento.

Uso prolungato

Con l'uso prolungato, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati sia locali che sistemici legati al corticosteroide. Il trattamento deve essere interrotto nel caso in cui si manifestino effetti indesiderati correlati all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide (vedere paragrafo 4.8).

Uso non analizzato

Non vi è esperienza sull'uso di Dovobet gel nella psoriasi guttata.

Uso combinato ed esposizione UV

Dovobet unguento per le lesioni da psoriasi sul corpo è stato usato in combinazione con Dovobet gel per le lesioni da psoriasi sul cuoio capelluto, ma vi è un'esperienza limitata sull'uso combinato di Dovobet con altri antipsoriasici topici sullo stesso punto di trattamento o con altri antipsoriasici somministrati sistemicamente o con la fototerapia.

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

Reazioni avverse agli eccipienti

Dovobet gel contiene butilidrossitoluene (E321) come eccipiente, che può causare locali reazioni cutanee (come dermatite da contatto), irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con Dovobet.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Dovobet in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con glucocorticosteroidi hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), tuttavia indagini epidemiologiche (meno di 300 gravidanze valutate) non hanno evidenziato anomalie congenite in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, durante la gravidanza, Dovobet deve essere utilizzato solo quando il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio.

Allattamento

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

Fertilità

Studi condotti su ratti con dosi orali di calcipotriolo e betametasona dipropionato hanno dimostrato che non vi è alcuna compromissione della fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Dovobet non altera o altera in maniera trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza stimata delle reazioni avverse è basata sull'analisi combinata di dati provenienti da studi clinici, che includono studi post-autorizzativi di sicurezza e segnalazioni spontanee.

La reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento è il prurito.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA e le singole reazioni avverse sono elencate partendo da quella con la frequenza maggiore. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
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 $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Infezione cutanea* Follicolite
Disturbi del sistema immunitario	
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Ipersensibilità
Patologie dell'occhio	
Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Irritazione degli occhi
Non nota	Visione, offuscata**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Prurito
Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Aggravamento della psoriasi Dermatite Eritema Rash*** Acne Sensazione di bruciore della cute Irritazione della cute Secchezza della cute
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Strie cutanee Esfoliazione della cute
Non nota	Alterazione del colore dei capelli****
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Dolore nel sito di applicazione*****
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Effetto <i>rebound</i>

*Sono state riferite infezioni cutanee che comprendono infezioni batteriche, da funghi e virali

** Vedere il paragrafo 4.4

***Sono state riferite vari tipi di eruzioni cutanee quali rash eritematoso e rash pustoloso

****E' stata riportata decolorazione transitoria dei capelli nel sito di applicazione sul cuoio capelluto, per i capelli bianchi o grigi verso un colore giallastro.
*****Dolore al sito di applicazione comprende sensazione di bruciore.

I seguenti effetti indesiderati si ritengono collegati rispettivamente alle classi farmacologiche del calcipotriolo e del betametasone:

Calcipotriolo

Le reazioni avverse comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, cute secca, eritema, rash, dermatite, eczema, aggravamento della psoriasi, fotosensibilità e reazioni di ipersensibilità, inclusi casi molto rari di angioedema ed edema facciale.

Effetti sistemici quali ipercalcemia ed ipercalciuria, possono comparire molto di rado 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, telangiectasia, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea, milio colloidale.

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi ad uso topico 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 corticosurrenalica, cataratta, infezioni, interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Le reazioni sistemiche possono verificarsi più frequentemente se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio occlusivo, pieghe cutanee), quando applicati su aree cutanee estese e durante trattamenti prolungati (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i profili di sicurezza nella popolazione adulta e in quella adolescente.

Un totale di 216 soggetti adolescenti sono stati trattati in 3 studi clinici open label.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori dettagli riguardo gli studi..

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 Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

I sintomi dell'ipercalcemia comprendono poliuria, costipazione, debolezza muscolare, confusione e coma.

L'uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici può sopprimere le funzioni dell'asse ipofis-surrene con una conseguente insufficienza surrenalica secondaria che di solito è reversibile. In questi casi è indicato un trattamento sintomatico.

In caso di tossicità cronica, il trattamento con corticosteroidi deve essere sospeso gradualmente.

A causa di un uso non corretto, un paziente con una psoriasi eritrodermica estesa trattata con 240 g di Dovobet unguento alla settimana (corrispondente ad una dose giornaliera di 34 g) per 5 mesi (dose massima giornaliera raccomandata 15 g) ha sviluppato la sindrome di Cushing durante il trattamento e la psoriasi pustolosa dopo la brusca interruzione del trattamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1.5 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 induce la differenziazione e inibisce la proliferazione dei cheratinociti. Questo è il meccanismo di base ipotizzato per spiegare la sua efficacia nella psoriasi.

Come altri corticosteroidi topici, il betametasona dipropionato ha proprietà antinfiammatoria, antipruriginosa, vasocostrittiva ed immunosoppressiva senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggior penetrazione nello strato corneo. In relazione a ciò, aumenterà l'incidenza di effetti avversi. In generale, il meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria dei corticosteroidi topici non è chiaro.

E' stata valutata la risposta surrenalica all'ACTH misurando i livelli serici di cortisolo in pazienti affetti da psoriasi estesa sia sul cuoio capelluto che sul corpo, che utilizzavano fino a 106 g alla settimana di Dovobet gel in associazione a Dovobet unguento. Si è osservata una diminuzione al limite della normalità della risposta del 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 serici di cortisolo erano tornati normali 60 minuti dopo la stimolazione con ACTH. In questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica nel metabolismo del calcio. Pertanto, per quanto riguarda la soppressione dell'asse HPA, questo studio dimostra che dosi molto elevate di Dovobet gel e Dovobet unguento possono avere un leggero effetto sull'asse HPA.

L'efficacia di Dovobet gel applicato una volta al giorno è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, che hanno coinvolto più di 2.900 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno lieve, classificata secondo la scala Investigator's Global Assessment (IGA) della gravità della malattia. I farmaci di confronto sono stati betametasona dipropionato in un veicolo a base di gel, il calcipotriolo in un veicolo di gel e (in uno degli studi) il solo veicolo di gel, tutti applicati una volta al giorno. I risultati relativi all'obiettivo primario (patologia molto lieve o assente secondo la classificazione IGA all'ottava settimana) hanno dimostrato che Dovobet gel è più efficace, in modo statisticamente significativo, rispetto ai farmaci di

confronto. I risultati sulla velocità di risposta, basati su dati simili, hanno dimostrato che, anche alla seconda settimana, Dovobet gel è stato statisticamente più efficace dei farmaci di confronto.

% di pazienti con patologia molto lieve o assente	Dovobet gel (n=1,108)	Betametasone dipropionato (n=1,118)	Calcipotriolo (n=558)	veicolo di gel (n=136)
2 ^a settimana	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
8 ^a settimana	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di Dovobet gel (P<0,001)

L'efficacia dell'uso una volta al giorno di Dovobet gel su aree del corpo diverse dal cuoio capelluto è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, che ha incluso 296 pazienti affetti da psoriasi volgare di gravità lieve o moderata secondo la classificazione IGA. I farmaci di confronto sono stati il betametasone dipropionato in un veicolo in gel, il calcipotriolo in un veicolo di gel e il solo veicolo in gel, tutti applicati una volta al giorno. Il criterio di risposta primario è stata la patologia controllata secondo classificazione IGA alla quarta e ottava settimana. E' stata definita "patologia controllata" una patologia "minima" o "assente" in pazienti con patologia moderata al basale, oppure una patologia "assente" nei pazienti con patologia lieve al basale. La variazione percentuale dell'indice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) dal basale alla quarta e ottava settimana ha rappresentato il criterio di risposta secondario.

% di pazienti con patologia controllata	Dovobet gel (n=126)	Betametasone dipropionato (n=68)	Calcipotriolo (n=67)	veicolo di gel (n=35)
4 ^a settimana	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
8 ^a settimana	31,7%	19,15% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di Dovobet gel (P<0,05)

Riduzione percentuale media dell'indice PASI (DS)	Dovobet gel (n=126)	Betametasone dipropionato (n=68)	Calcipotriolo (n=67)	veicolo di gel (n=35)
4 ^a settimana	50,2 (32,7)	40,8 (33,3) ¹	32,1 (23,6) ¹	17,0 (31,8) ¹
8 ^a settimana	58,8 (32,4)	51,8 (35,0) ¹	40,8 (31,9) ¹	11,1 (29,5) ¹

¹ Meno efficace in modo statisticamente significativo di Dovobet gel (p<0,05)

Un altro studio clinico randomizzato, in cieco per l'investigatore, che ha incluso 312 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di almeno moderata gravità secondo la classificazione IGA, ha confrontato l'uso di Dovobet gel applicato una volta al giorno con Daivonex soluzione cutanea applicata due volte al giorno, fino ad 8 settimane. I risultati relativi all'obiettivo primario di risposta (patologia molto lieve o assente secondo la classificazione IGA nell'ottava settimana) hanno dimostrato che Dovobet gel è stato significativamente più efficace rispetto a Daivonex soluzione cutanea.

% di pazienti con patologia molto lieve o assente	Dovobet gel (n=207)	Daivonex soluzione cutanea (n=105)
---	---------------------	------------------------------------

8a settimana	68,6%	31,4% ¹
--------------	-------	--------------------

¹Significativamente meno efficace rispetto a Dovobet gel (P<0,001)

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, a lungo termine, che ha incluso 873 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di entità almeno moderata (secondo la classificazione IGA), ha confrontato l'uso di Dovobet gel con calcipotriolo nel veicolo di gel. Entrambi i trattamenti sono stati applicati una volta al giorno, in modo intermittente come richiesto, fino a 52 settimane. Gli eventi avversi, possibilmente correlati all'uso prolungato di corticosteroidi sul cuoio capelluto, sono stati identificati in cieco da un gruppo indipendente di dermatologi. Non sono state riscontrate differenze nelle percentuali di pazienti che hanno manifestato questo tipo di eventi avversi tra i due gruppi di trattamento (2,6% nel gruppo trattato con Dovobet gel e 3% nel gruppo trattato con calcipotriolo; P=0,73). Non sono stati riscontrati casi di atrofia cutanea.

Popolazione pediatrica

Cuoio capelluto

Gli effetti sul metabolismo del calcio sono stati studiati attraverso due studi aperti non controllati della durata di 8 settimane includendo un totale di 109 adolescenti di età compresa tra i 12-17 anni, con psoriasi del cuoio capelluto, che hanno utilizzato fino a 69 g di Dovobet gel a settimana. Non sono stati segnalati casi di ipercalcemia e cambiamenti clinicamente significativi di calcio urinario. La risposta surrenalica alla stimolazione dell'ACTH è stata valutata in 30 pazienti; un paziente ha mostrato una diminuzione della risposta del cortisolo alla stimolazione dell'ACTH dopo 4 settimane di trattamento, di lieve entità, senza manifestazioni cliniche e reversibile.

Cuoio capelluto e corpo

Gli effetti sul metabolismo del calcio sono stati studiati attraverso uno studio aperto non controllato della durata di 8 settimane includendo un totale di 107 adolescenti di età compresa tra i 12-17 anni, con psoriasi del cuoio capelluto e del corpo, che hanno utilizzato fino a 114.2 g di Dovobet gel a settimana. Non sono stati segnalati casi di ipercalcemia e cambiamenti clinicamente significativi di calcio urinario. La risposta surrenalica alla stimolazione dell'ACTH è stata valutata in 31 pazienti; 5 pazienti hanno mostrato una diminuzione della risposta del cortisolo alla stimolazione dell'ACTH dove 2 dei 5 pazienti hanno mostrato solo diminuzioni borderline. 4 pazienti hanno mostrato una diminuzione dopo 4 settimane di trattamento e 2 hanno mostrato una diminuzione dopo 8 settimane incluso un paziente che ha mostrato una diminuzione in entrambi i periodi. Questi eventi sono stati di lieve entità, senza manifestazioni cliniche e reversibili.

1.6 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione sistemica al calcipotriolo e al betametasona dipropionato a seguito dell'applicazione topica di Dovobet gel è paragonabile a quella di Dovobet unguento nei ratti e nei minipig. Studi clinici effettuati con unguento radiomarcato hanno dimostrato che l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e di betametasona successivo all'applicazione di Dovobet formulazione unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm²) 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 danneggiata è di circa il 24%.

Dopo esposizione sistemica, entrambi i principi attivi – calcipotriolo e betametasona dipropionato – vengono metabolizzati in modo esteso e rapido. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 64%. L'emivita di eliminazione del plasma dopo applicazione endovenosa è di 5-6 ore. A causa della formazione di un deposito nella cute, l'eliminazione dopo l'applicazione dermica 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 d'escrezione del calcipotriolo è quella fecale (ratti e minipig) mentre per il betametasono dipropionato, la via d'escrezione principale è quella urinaria (ratti e topi). Nei ratti gli studi di distribuzione tissutale con calcipotriolo e betametasono dipropionato radiomarcati hanno dimostrato che i più alti livelli di radioattività sono stati raggiunti, rispettivamente, nel rene e nel fegato.

In 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 Dovobet gel e di Dovobet unguento, i livelli ematici del calcipotriolo e del betametasono dipropionato si sono mantenuti al di sotto dei limiti inferiori quantificabili in tutti i campioni di sangue. In alcuni pazienti è stato possibile quantificare un metabolita del calcipotriolo ed un metabolita del betametasono dipropionato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi negli animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre una tossicità riproduttiva (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità fetale 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 loro 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 dermica condotto nel topo e uno studio di cancerogenicità orale condotto nei ratti con il calcipotriolo, non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo.

Gli studi di foto(c)angerogenesi su topi suggeriscono che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV di indurre tumori cutanei.

Uno studio di cancerogenicità dermica condotto nel topo e uno studio di cancerogenicità orale condotto nei ratti con il betametasono dipropionato, non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Non è stato effettuato alcuno studio di fotocancerogenicità con il betametasono dipropionato.

In studi di tollerabilità locale sui conigli, Dovobet gel ha causato una irritazione cutanea da lieve a moderata ed una lieve e transitoria irritazione oculare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina liquida
Poliossipropilene–stearil–etere
Olio di ricino idrogenato
Idrossitoluene butilato (E321)
All-rac- α -tocoferolo

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Flacone: Dopo la prima apertura: 6 mesi.

Applicatore: Dopo la prima apertura: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare in frigorifero.

Flacone: Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi: Flaconi in polietilene ad alta densità, con erogatore in polietilene a bassa densità e tappo a vite in polietilene ad alta densità. I flaconi sono conservati in un astuccio.

Confezioni: da 15 g, 30 g, 60 g, 80 g, 2 flaconi da 60 g, 3 flaconi da 60 g, 2 flaconi da 80g.

Applicatore: L'Applicatore consiste di una cartuccia di polipropilene (con uno stantuffo di polietilene ad alta densità ed un tappo a vite) ed una testa dell'applicatore (involucro esterno di polipropilene, leva di poliossimetilene ed erogatore di elastomero termoplastico) ed un cappuccio di polipropilene.

La cartuccia, la testa dell'applicatore ed il cappuccio devono essere assemblati prima dell'uso.

La(e) cartuccia(e), la(e) testa(e) dell'applicatore ed il(i) cappuccio(i) sono inseriti in un astuccio.

Presentazioni: 60 g (equivalenti a 68 ml) e 2 x 60 g (equivalenti a 2 x 68 ml).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

50 MCG/0,5MG/G gel 1 flacone HDPE/LDPE da 15 g

AIC n. 035675139

50 MCG/0,5MG/G gel 1 flacone HDPE/LDPE da 30 g

AIC n. 035675141

50 MCG/0,5MG/G gel 1 flacone HDPE/LDPE da 60 g	AIC n. 035675154
50 MCG/0,5MG/G gel 2 flaconi HDPE/LDPE da 60 g	AIC n. 035675166
50 MCG/0,5MG/G gel 3 flaconi HDPE/LDPE da 60 g	AIC n. 035675178
50 MCG/0,5MG/G gel 1 flacone HDPE/LDPE da 80 g	AIC n. 035675204
50 MCG/0,5MG/G gel 2 flaconi HDPE/LDPE da 80 g	AIC n. 035675216
50 MCG/0,5MG/G gel 1 Applicatore PP da 60 g	AIC n. 035675180
50 MCG/0,5MG/G gel 2 Applicatori PP da 60 g	AIC n. 035675192

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2009

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Italiana del farmaco (AIFA): <http://www.agenziafarmaco.gov.it>

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dovobet 50 microgrammi 0,5 mg/g unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo d'unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasona (come dipropionato).

Eccipienti con effetti noti:

Idrossitoluene butilato (E321) 50 microgrammi/g unguento

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

Dovobetunguento deve essere applicato sulle aree affette una volta al giorno. Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane. È stata sperimentata la somministrazione di cicli ripetuti di Dovobet fino a 52 settimane. Se è necessario continuare o riprendere il trattamento dopo 4 settimane, il trattamento deve essere continuato dopo 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 medicinali contenenti calcipotriolo non deve superare il 30% (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione speciale

Compromissione della funzionalità renale ed epatica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Dovobet unguento nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o gravidisturbi epatici.

Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Dovobet unguento nei bambini al di sotto dei 18 anni di età. I dati attualmente disponibili nei bambini di età compresa tra i 12 e i 17 anni sono descritti nel paragrafo 4.8 e 5.1, ma non può essere fornita alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Dovobet è controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa.

Per la presenza di calcipotriolo, Dovobet è controindicato in pazienti con noti disturbi del metabolismo del calcio (vedere paragrafo 4.4).

Per la presenza di un corticosteroide, Dovobet 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, dermatite periorale, atrofia cutanea, strie atrofiche, fragilità capillare, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, rosacea, ulcere e ferite (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

Effetti sul sistema endocrino

Dovobet unguento contiene uno steroide di classe III potente, pertanto deve essere evitato un trattamento concomitante con altri steroidi. Gli effetti indesiderati osservati 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 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 o sulle membrane mucose o nelle pieghe cutanee deve essere evitata perché ciò 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 Dovobet gel (applicato sul cuoio capelluto) in associazione ad alte dosi di Dovobet 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 di calcipotriolo può verificarsi ipercalcemia se si supera la dose giornaliera massima (15g). Il calcio sierico si normalizza 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

Dovobet unguento contiene uno steroide di classe III potente, pertanto deve essere evitato un trattamento concomitante con altri steroidi nella stessa area di trattamento.

La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere usato in queste aree. Il paziente deve esser 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 sovrainfezione, esse devono essere trattate con terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora, il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Interruzione del trattamento

Durante il trattamento della psoriasi con 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 effetti indesiderati sia locali che sistemici legati al corticosteroide. Il trattamento deve essere interrotto in caso di effetti indesiderati correlati all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide (vedere paragrafo 4.8.)

Uso non analizzato

Non vi è alcuna esperienza sull'uso di Dovobet nella psoriasi guttata

Uso combinato ed esposizione UV

Vi è un'esperienza limitata sull'uso di questo medicinale sul cuoio capelluto. Dovobet unguento per le lesioni da psoriasi sul corpo è stato usato in combinazione con Dovobet gel per le lesioni da psoriasi sul cuoio capelluto, ma c'è un'esperienza limitata sull'uso combinato di Dovobet con altri anti-psoriasici topici somministrati sulla stessa area trattata, e altri medicinali anti-psoriasici somministrati per via sistemica o con fototerapia.

Durante il trattamento con Dovobet, i medici devono raccomandare ai pazienti di limitare o evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, sia naturale che artificiale. Il calcipotriolo per via topica deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se medico e paziente ritengono che i potenziali benefici siano maggiori dei potenziali rischi (vedere paragrafo 5.3).

Reazioni avverse agli eccipienti

Dovobet unguento contiene idrossitoluene butilato (E321) come eccipiente che può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto), o irritazione agliocchi e allemucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con Dovobet.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti riguardanti l'uso di Dovobet in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con glucocorticosteroidi hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), tuttavia indagini epidemiologiche (meno di 300 gravidanze valutate) 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 Dovobet deve essere utilizzato solo quando il possibile beneficio ne giustifichi il rischio potenziale.

Allattamento

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

Fertilità

Studi condotti su ratti con dosi orali di calcipotriolo e betametasone dipropionato hanno dimostrato che non vi è alcuna compromissione della fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza stimata delle reazioni avverse è basata sull'analisi combinata di dati provenienti da studi clinici, che includono studi post-autorizzativi di sicurezza e segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il trattamento comprendono varie reazioni cutanee come prurito ed esfoliazione della cute.

Sono state riportate psoriasi pustolosa e ipercalcemia.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRAe le singole reazioni avverse sono elencate partendo da quella con la frequenza maggiore. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

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 ($< 1/10.000$)

Infezioni ed infestazioni	
Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Infezione cutanea* Follicolite
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Foruncolo
Disturbi del sistema immunitario	
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Ipercalcemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Esfoliazione della cute Prurito
Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Atrofia cutanea Aggravamento della psoriasi Dermatite Eritema Rash** Porpora o ecchimosi Sensazione di bruciore della cute Irritazione della cute
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Psoriasi pustolosa Strie Reazioni di fotosensibilizzazione Acne Secchezza della cute
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Cambiamenti nella pigmentazione a livello del sito di applicazione Dolore al sito di applicazione***
Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Effetto rebound

*Sono state riferite infezioni cutanee che comprendono infezioni batteriche, da funghi e virali.

**Sono state riferite vari tipi di reazioni di rash quali rash esfoliativo, rash comune e rash pustoloso

***Dolore al sito di applicazione comprende sensazione di bruciore

Popolazione pediatrica

In uno studio aperto non controllato, 33 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con psoriasi volgare sono stati trattati con Dovobet unguento per 4 settimane fino ad un massimo di 56 g per settimana. Non sono stati osservati nuovi eventi avversi e non sono stati identificati dati di rilievo riguardanti l'effetto sistemico dei corticosteroidi. La dimensione dello studio non consente tuttavia di trarre conclusioni certe sul profilo di sicurezza di Dovobet unguento nei bambini e negli adolescenti.

Le seguenti reazioni avverse si ritengono collegate rispettivamente alle classi farmacologiche del calcipotriolo e del betametasone:

Calcipotriolo

Le reazioni avverse comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, secchezza della cute, eritema, rash, dermatite, eczema, aggravamento della psoriasi, reazioni di fotosensibilizzazione e ipersensibilizzazione, inclusi casi molto rari di angioedema e edema facciale.

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

Betametasone (come dipropionato)

Le reazioni locali possono verificarsi dopo l'applicazione topica, specie se prolungata e comprendono atrofia cutanea, telangiectasie, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea e milio colloidale.

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi ad uso topico vi potrebbe essere 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 corticosurrenalica, cataratta, infezioni, interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Le reazioni sistemiche si verificano più frequentemente se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio occlusivo, pieghe cutanee) se viene effettuata su aree cutanee estese e nel caso di trattamenti prolungati (vedere paragrafo 4.4).

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 Agenzia Italiana del Farmaco sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'impiego al di sopra della dose raccomandata può provocare un aumento di calcio sierico che scompare dopo sospensione del trattamento. I sintomi dell'ipercalcemia includono poliuria, costipazione, debolezza muscolare, confusione e coma.

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 corticosteroidi deve essere sospeso gradualmente.

E' stato riportato che a causa di un uso non corretto, un paziente affetto da psoriasi eritrodermica estesa, trattato con una dose settimanale di Dovobet unguento pari a 240 g (corrispondente ad una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (dose massima giornaliera raccomandata 15 g) ha sviluppato sindrome di Cushing durante il

trattamento e successivamente 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 anti-infiammatoria, antipruriginosa, vasoconstrictiva ed immunosoppressiva senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggior penetrazione nello strato corneo. In relazione a ciò, aumenterà l'incidenza di effetti avversi. In generale, il meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria dei corticosteroidi topici non è chiaro.

Uno studio sulla sicurezza condotto in 634 pazienti affetti da psoriasi ha analizzato la somministrazione di cicli ripetuti di Dovobet unguento applicato una volta al giorno, come richiesto, da solo o alternandolo con Daivonex, fino a 52 settimane, rispetto all'uso di Daivonex, da solo per 48 settimane dopo un ciclo iniziale di Dovobet unguento.

Reazioni avverse al farmaco sono state riportate nel 21,7% dei pazienti del gruppo trattato con Dovobet unguento, nel 29,6% del gruppo trattato alternativamente con Dovobet unguento /Daivonex e nel 37,9% del gruppo con Daivonex. Le reazioni avverse rilevate in più del 2% dei pazienti del gruppo trattato con Dovobet unguento sono state prurito (5,8%) e psoriasi (5,3%). Eventi avversi, di rilievo possibilmente correlati all'uso prolungato di corticosteroidi (ad es. atrofia cutanea, follicolite, depigmentazione, foruncoli e porpora), sono stati riferiti dal 4,8% dei pazienti del gruppo trattato con Dovobet unguento, dal 2,8% dei pazienti del gruppo trattato alternativamente con Dovobet unguento/Daivonex e dal 2,9% del gruppo Daivonex.

È stata valutata la risposta surrenalica 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 Dovobet gel in associazione a Dovobet 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 nel metabolismo del calcio. Pertanto per quanto riguarda la soppressione dell'asse HPA, questo studio dimostra che dosi molto elevate di Dovobet gel e Dovobet unguento possono avere un leggero effetto sull'asse HPA.

Popolazione pediatrica

La risposta surrenalica alla stimolazione con ACTH è stata misurata in uno studio non controllato di 4 settimane in 33 adolescenti di età

compresa tra 12 e 17 anni con psoriasi del corpo, che avevano utilizzato fino a 56 g per settimana di Dovobet unguento. Non è stato riportato alcun caso di soppressione dell'asse HPA. Non è stata riportata ipercalcemia, ma un paziente ha manifestato aumento di calcio nelle urine possibilmente correlato al trattamento

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi clinici effettuati con unguento radiomarcato hanno dimostrato che l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e betametasone successivo all'applicazione di Dovobet unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm²) per 12 ore. L'applicazione sulle lesioni psoriasiche e in condizioni di bendaggio occlusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici. L'assorbimento attraverso cute lesa è circa del 24%.

Dopo esposizione sistemica entrambi i principi attivi –calcipotriolo e betametasone dipropionato- vengono metabolizzati in modo esteso e rapido. Il legame proteico è circa del 64%. L'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione endovenosa è di 5–6 ore. A causa della formazione di un deposito nella cute l'eliminazione dopo l'applicazione dermica è dell'ordine di giorni. Il betametasone 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 betametasone dipropionato la via di escrezione principale è quella urinaria (ratti e topi). Nei ratti, gli studi di distribuzione tissutale con calcipotriolo e betametasone 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 4-8 settimane con applicazioni concomitanti di Dovobet gel e Dovobet 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

Studi negli animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre una 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 rilevata una compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Uno studio di cancerogenicità dermica condotto con il calcipotriolo nel topo e uno studio di carcinogenicità orale con il calcipotriolo nei ratti non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

Studi di foto(cancerogenicità su topi suggeriscono che il calcipotriolo può accrescere l'effetto delle radiazioni UV di indurre tumori cutanei.

Uno studio di carcinogenicità dermica condotto con il betametasone dipropionato nel topo e uno studio di carcinogenicità orale con il betametasone dipropionato nei ratti non hanno rivelato rischi particolari sull'uomo. Non sono stati condotti studi di fotocancerogenicità con il betametasone dipropionato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina liquida
Poliossipropilene-11-stearil-etero
All-rac- α -tocoferolo
Paraffina bianca soffice
Idrossitoluene butilato (E321)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Validità 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 di alluminio/epossifenolo con tappo a vite in polietilene.
Confezioni: 3 (campione), 15, 30, 60, 100 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

LEO Pharma A/S, 55 Industriparken – 2750 Ballerup (DK)

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

3 g unguento	tubo in Alluminio	A.I.C. n. 035675014
15 g unguento	tubo in Alluminio	A.I.C. n. 035675026
30 g unguento	tubo in Alluminio	A.I.C. n. 035675038
60 g unguento	tubo in Alluminio	A.I.C. n. 035675040
100 g unguento	tubo in Alluminio	A.I.C. n. 035675053
120 g unguento	tubo in Alluminio	A.I.C. n. 035675065

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Giugno 2003 / Settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco