

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xamiol 50 microgrammi/0,5mg/g gel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento per via topica della psoriasi del cuoio capelluto negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Xamiol gel deve essere applicato sulle aree interessate una volta al giorno. Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane. Se è necessario continuare o riprendere il trattamento dopo questo periodo di tempo, il trattamento deve essere continuato dopo il riesame medico e sotto regolare supervisione medica.

Quando si usano farmaci contenenti calcipotriolo, la dose massima giornaliera non deve superare i 15 g. L'area trattata con farmaci contenenti calcipotriolo non deve superare il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.4).

Tutte le zone del cuoio capelluto affette da psoriasi possono essere trattate con Xamiol gel. In genere un quantitativo da 1 g a 4 g al giorno, è sufficiente per il trattamento del cuoio capelluto (4 g corrispondono a un cucchiaino da tè).

##### Popolazioni speciali

*Insufficienza renale ed epatica*

La sicurezza e l'efficacia di Xamiol gel in pazienti con grave insufficienza renale o gravi disturbi epatici non è stata valutata.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xamiol gel in bambini al di sotto dei 18 anni di età non è stata stabilita.

I dati attualmente disponibili in bambini di età compresa 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

Il flacone deve essere agitato prima dell'utilizzo e Xamiol gel deve essere applicato sulle aree affette. Xamiol gel non deve essere applicato direttamente sul viso o sugli occhi. Le mani devono essere lavate accuratamente dopo l'uso. Per ottenere un effetto ottimale, non è raccomandabile lavarsi i capelli subito dopo l'applicazione di Xamiol gel.

Xamiol gel deve rimanere applicato sul cuoio capelluto durante la notte o durante il giorno.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Xamiol gel è controindicato nella psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa.

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

Per la presenza di un corticosteroide, Xamiol gel è controindicato nelle seguenti condizioni: lesioni cutanee causate da virus (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 di impiego**

#### Effetti sul sistema endocrino

Xamiol gel contiene un potente steroide di classe III pertanto deve essere evitato il trattamento concomitante con altri steroidi sul cuoio capelluto. Le reazioni avverse osservate in seguito ad un 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. Deve essere evitata l'applicazione su vaste aree di cute danneggiata o su mucose o in pieghe cutanee, dato che questo 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 che del corpo, a seguito dell'uso di alte dosi di Xamiol gel (sul cuoio capelluto) in combinazione con alte dosi di Dovobet unguento (sul corpo), 5 pazienti su 32 hanno mostrato una diminuzione di risposta del cortisolo all'ormone adrenocorticotropico (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, se si supera la dose massima giornaliera (15 g) può verificarsi ipercalcemia. I livelli sierici di calcio, si normalizzano con la sospensione del trattamento. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando si rispettano le raccomandazioni relative all'uso del calcipotriolo. Deve essere evitato il trattamento di oltre il 30% della superficie corporea (vedere paragrafo 4.2).

### Reazioni avverse locali

Xamiol gel 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. I medicinali non devono essere applicati su 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 queste aree.

### Infezioni cutanee concomitanti

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a sovrainfezione 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

Quando il trattamento della psoriasi con la terapia a base di corticosteroidi topici viene interrotto, vi è il rischio che si manifestino psoriasi pustolosa generalizzata o un effetto *rebound*. Occorre pertanto continuare il controllo medico nel periodo post trattamento.

### Uso prolungato

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

### Uso non studiato

Non vi sono esperienze sull'uso di Xamiol gel nella psoriasi guttata.

### Trattamenti concomitanti ed esposizione UV

Dovobet unguento per le lesioni psoriasiche del corpo, è stato utilizzato in associazione a Xamiol gel per le lesioni psoriasiche del cuoio capelluto, ma vi è un'esperienza clinica limitata sull'uso combinato di Xamiol con altri medicinali antipsoriasici topici di tipo sistemico o con la fototerapia.

Durante il trattamento con Xamiol gel 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 superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 5.3).

#### Reazioni avverse agli eccipienti

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

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

Non sono stati condotti studi di interazione con Xamiol.

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

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Xamiol gel in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3), tuttavia studi epidemiologici (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 il genere umano non è noto. Pertanto, durante la gravidanza Xamiol gel deve essere utilizzato solo quando il possibile beneficio giustifichi il potenziale rischio.

##### Allattamento

Il betametasona passa nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche si ritiene che il rischio di insorgenza di effetti indesiderati nel lattante sia improbabile. Non vi sono dati circa l'escrezione del calcipotriolo nel latte materno. Il medico deve usare cautela nel prescrivere Xamiol gel alle donne durante il periodo di allattamento al seno.

##### Fertilità

Studi su ratti, con dosi orali di calcipotriolo o betametasona dipropionato dimostrano che non vi sono effetti sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Xamiol gel 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non comune $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Infezione cutanea* Follicolite
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	Ipersensibilità
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Irritazione degli occhi
Non nota	Visione, offuscata**
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Prurito
Non comune $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Aggravamento della psoriasi Dermatite Eritema Rash*** Acne Sensazione di bruciore della cute Irritazione della cute Secchezza della cute
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	Strie cutanee Esfoliazione della cute
Non nota	Alterazione del colore dei capelli****
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Non comune $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Dolore nel sito di applicazione*****
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	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 sono considerati relativi rispettivamente alle classi farmacologiche di calcipotriolo e betametasone:

#### Calcipotriolo

Le reazioni avverse comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, secchezza cutanea, 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 o 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 negli adulti sono rare, tuttavia esse possono essere gravi. Possono verificarsi soppressione corticosurrenalica, cataratta, infezioni, impatto sul controllo metabolico del diabete ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Gli effetti collaterali di tipo sistemico sono più frequenti se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio occlusivo, pieghe cutanee), se viene fatta su aree cutanee estese e nel caso di 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

L'impiego al di sopra della dose consigliata può provocare un aumento della calcemia che dovrebbe rapidamente scomparire dopo sospensione del trattamento. I sintomi di ipercalcemia comprendono poliuria, costipazione, debolezza muscolare, confusione e coma.

L'uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici può sopprimere le funzioni dell'asse ipofisi-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, trattato con 240 g di Dovobet unguento alla settimana (corrispondente ad una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (dose massima raccomandata 15 g al giorno), ha sviluppato la sindrome di Cushing durante il trattamento e poi la psoriasi pustolosa dopo la brusca interruzione del trattamento.

## **. 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* fanno ritenere che il calcipotriolo induca la differenziazione e inibisca la proliferazione dei cheratinociti. Questo è il meccanismo di base ipotizzato per spiegare la sua efficacia clinica nella psoriasi.

Come gli altri corticosteroidi topici, il betametasone dipropionato ha attività anti–infiammatoria, 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. Come conseguenza, aumenterà anche l’incidenza di effetti indesiderati. L’esatto meccanismo con cui si esplica l’attività antinfiammatoria dei corticosteroidi topici non è chiaro.

La risposta surrenalica all’ACTH è stata valutata 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 Xamiol gel e Dovobet unguento.

E’ stata osservata una diminuzione della normale 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 nella norma 60 minuti dopo la stimolazione con l’ormone adrenocorticotropico (ACTH). In questi pazienti non è stata osservata alcuna modifica nel metabolismo del calcio. Per quanto riguarda la soppressione dell’asse HPA, questo studio dimostra che dosi molto elevate di Xamiol gel e Dovobet unguento possono avere un leggero effetto sull’asse HPA.

L’efficacia di Xamiol 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 2900 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno lieve, classificata secondo la scala di severità della malattia *Investigator’s Global Assessment* (IGA). I farmaci di confronto comprendevano betametasone dipropionato in un veicolo a base di gel, calcipotriolo in un veicolo a base di gel e (in uno degli studi) solamente il veicolo a base di gel, tutti applicati una volta al giorno. I risultati relativi all’obiettivo primario di risposta (patologia molto lieve o assente secondo la classificazione IGA alla settimana 8) hanno dimostrato che Xamiol gel è stato più efficace, in modo statisticamente significativo, rispetto ai farmaci di confronto. I risultati sulla velocità di risposta, basati su dati simili, hanno dimostrato che alla settimana 2 Xamiol gel è stato statisticamente più efficace dei farmaci di confronto.

<b>% di pazienti con patologia molto lieve o assente</b>	<b>Xamiol gel (n=1108)</b>	<b>Betametasone dipropionato (n=1118)</b>	<b>Calcipotriolo (n=558)</b>	<b>Gel veicolo (n=136)</b>
2 <sup>a</sup> settimana	53,2%	42,8% <sup>1</sup>	17,2% <sup>1</sup>	11,8% <sup>1</sup>
8 <sup>a</sup> settimana	69,8%	62,5% <sup>1</sup>	40,1% <sup>1</sup>	22,8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Statisticamente meno efficace di Xamiol gel (P<0,001)

Un altro studio clinico randomizzato, in cieco per il ricercatore, che ha incluso 312 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno moderata secondo la classificazione IGA, ha confrontato l’uso di Xamiol 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

(patologia molto lieve o assente secondo la classificazione IGA alla settimana 8) hanno dimostrato che Xamiol gel è stato statisticamente più efficace di Daivonex soluzione cutanea.

<b>% di pazienti con patologia molto lieve o assente</b>	<b>Xamiol gel (n=207)</b>	<b>Daivonex soluzione cutanea (n=105)</b>
8 <sup>a</sup> settimana	68,6%	31,4% <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Statisticamente meno efficace di Xamiol gel (P<0,001)

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, a lungo termine, che ha incluso 873 pazienti con psoriasi del cuoio capelluto di almeno moderata gravità (secondo la classificazione IGA), ha confrontato l'uso di Xamiol gel rispetto al 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 Xamiol gel e 3% nel gruppo trattato con calcipotriolo; P=0,73). Non sono stati riportati 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 in cui sono stati inclusi 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 Xamiol gel ogni settimana. Non sono stati segnalati casi di ipercalcemia e cambiamenti clinicamente significativi di calcio nelle urine. La risposta surrenalica alla stimolazione dell'ACTH è stata valutata in 30 pazienti; un paziente ha mostrato una diminuzione della risposta del cortisolo in seguito a 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 Xamiol 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.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'esposizione sistemica al calcipotriolo e betametasone dipropionato a seguito dell'applicazione topica di Xamiol 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 betametasone a partire da Dovobet unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) quando applicato su cute normale (625 cm<sup>2</sup>) per 12 ore. L'applicazione sulle



placche psoriasiche e in condizioni di bendaggio occlusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici. L'assorbimento tramite cute danneggiata è di circa il 24%.

Dopo esposizione sistemica, entrambi i principi attivi – calcipotriolo e betametasone dipropionato - vengono metabolizzati in modo estensivo e rapido. Il legame proteico è circa del 64%. L'emivita di eliminazione dal plasma, dopo somministrazione endovenosa è di 5-6 ore. A causa della formazione di un deposito nella cute, l'eliminazione dopo applicazione dermica avviene nell'ordine di giorni. Il betametasone viene metabolizzato principalmente nel fegato, ma anche nei reni a glucoronide ed esteri di solfato. La principale via d'escrezione del calcipotriolo è quella fecale (ratti e minipig) mentre per il betametasone dipropionato, la via d'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, rispettivamente, nel rene e nel fegato.

In 34 pazienti affetti da psoriasi estesa al corpo e al cuoio capelluto, trattati per un periodo di 4 o 8 settimane con applicazioni concomitanti di Xamiol gel e Dovobet unguento, i livelli ematici di calcipotriolo e betametasone dipropionato si sono mantenuti al di sotto dei limiti inferiori quantificabili. In alcuni pazienti sono stati quantificati un metabolita di calcipotriolo ed un metabolita di betametasone dipropionato.

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

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva da parte dei corticosteroidi (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità riproduttiva, condotti su ratti trattati 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 rilevata alcuna compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per gli esseri umani rimane sconosciuta.

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

Studi di foto-cancerogenesi su topo, suggeriscono che il calcipotriolo può accrescere l'effetto dei raggi UV sull'induzione di tumori cutanei.

Uno studio di carcinogenicità dermica nel topo e uno studio di carcinogenicità orale nei ratti, condotti con betametasone dipropionato, non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo. Nessuno studio di fotocancerogenicità è stato effettuato con betametasone dipropionato.

In uno studio di tollerabilità locale sui conigli, Xamiol 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

Polioossipropilene stearil etere  
Olio di ricino idrogenato  
Idrossitoluene butilato (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tocoferolo

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo la prima apertura: 6 mesi.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non tenere in frigorifero. Conservare il flacone nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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 scatole di cartone.

Confezioni: 1 flacone da 15 g, 30 g, 60 g e 2 flaconi da 60 g.

È 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

50MCG/0,5 mg/g gel 1 flacone PE da 15 g	AIC n. 038767012
50MCG/0,5 mg/g gel 1 flacone PE da 30 g	AIC n. 038767024
50MCG/0,5 mg/g gel 1 flacone PE da 60 g	AIC n. 038767036
50MCG/0,5 mg/g gel 2 flaconi PE da 60 g	AIC n. 038767048

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

Data della prima autorizzazione: Luglio 2009

Data del rinnovo più recente: Gennaio 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco