

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FUCIMIXBETA 20 mg/g + 1 mg/g crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Acido fusidico 20 mg/g e betametasona come betametasona valerato 1 mg/g.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Metilparaidrossi benzoato, E218

Propilparaidrossi benzoato, E216

Alcool cetostearilico

Potassio sorbato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

Crema bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dermatite atopica infetta.

Dermatite, specialmente eczema tossico ed allergico infettato da microrganismi sensibili all'acido fusidico.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini: deve essere applicato un sottile strato di crema 2 o 3 volte al giorno per non più di 14 giorni alla volta.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati individuati specifici rischi per i pazienti anziani con FUCIMIXBETA. Non è necessaria alcuna particolare precauzione o aggiustamento del dosaggio.

Compromissione renale

Non sono stati individuati specifici rischi per i pazienti con compromissione renale con FUCIMIXBETA. Non è necessaria alcuna particolare precauzione o aggiustamento del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono stati individuati specifici rischi per i pazienti con compromissione epatica con FUCIMIXBETA. Non è necessaria alcuna particolare precauzione o aggiustamento del dosaggio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'acido fusidico o al betametasono valerato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

A causa del contenuto di corticosteroidi, FUCIMIXBETA è controindicato nelle seguenti condizioni:

Infezioni fungine sistemiche

Infezioni primarie della pelle causate da funghi, virus o batteri, non trattate o non controllate con trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.4).

Manifestazioni cutanee correlate a tubercolosi, non trattate o non controllate con terapia adeguata

Dermatite periorale, rosacea e acne vulgaris

Patologie della pelle in bambini sotto un anno di età incluse dermatite e dermatite da pannolino

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La terapia topica continua a lungo termine con FUCIMIXBETA deve essere evitata, specialmente nei bambini poiché potrebbe verificarsi soppressione surrenalica anche senza occlusione.

A seconda del sito di applicazione, durante il trattamento con FUCIMIXBETA, deve essere sempre considerato un possibile assorbimento sistemico del betametasono valerato.

A causa del contenuto di corticosteroidi, FUCIMIXBETA deve essere usato con cautela vicino agli occhi. Evitare di mettere FUCIMIXBETA negli occhi (vedere paragrafo 4.8).

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.

A seguito dell'assorbimento sistemico dei corticosteroidi topici può verificarsi la soppressione reversibile dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

FUCIMIXBETA deve essere usato con cautela nei bambini poiché i pazienti pediatrici possono mostrare una maggiore suscettibilità alla soppressione dell'asse HPA indotta da corticosteroidi topici e alla sindrome di Cushing rispetto ai pazienti adulti. Evitare l'uso di grandi quantità, l'occlusione e il trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.8). A dosi equivalenti, i pazienti pediatrici possono essere più sensibili alla tossicità sistemica a causa del loro più ampio rapporto tra superficie cutanea e massa corporea.

A causa del contenuto di betametasono valerato, l'uso topico prolungato di FUCIMIXBETA può causare atrofia della cute.

Con l'uso topico di acido fusidico è stata riscontrata resistenza batterica. L'uso prolungato e ricorrente di acido fusidico può aumentare il rischio di sviluppare resistenza agli antibiotici. Limitare la terapia con acido fusidico e betametasono valerato per uso topico a non più di 14 giorni alla volta ridurrà al minimo il rischio di sviluppare resistenza.

Ciò previene anche il rischio che l'azione immunosoppressiva dei corticosteroidi possa mascherare i potenziali sintomi di infezioni dovute a batteri resistenti agli antibiotici.

A causa del contenuto di un corticosteroide con effetto immunosoppressore, FUCIMIXBETA può essere associato ad un aumento della suscettibilità all'infezione, al peggioramento dell'infezione esistente, e all'attivazione di un'infezione latente. Se l'infezione non può essere controllata con il trattamento topico, si consiglia di passare ad un trattamento sistemico (vedere paragrafo 4.3).

FUCIMIXBETA crema contiene come eccipienti metil e propil paraidrossibenzoato (E218 e E216), alcool cetostearilico e potassio sorbato. Il metil e il propil paraidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). Il potassio sorbato e l'alcool cetostearilico possono causare reazioni cutanee locali (ad esempio dermatite da contatto).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Le interazioni con medicinali somministrati per via sistemica sono considerate minime.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Acido fusidico:

Non è previsto alcun effetto durante la gravidanza, poiché l'esposizione sistemica all'acido fusidico è trascurabile.

Betametasone valerato:

I dati sull'uso topico del betametasone valerato in donne in gravidanza sono limitati o assenti. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

FUCIMIXBETA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con acido fusidico e betametasone valerato.

Allattamento

Non è previsto alcun effetto sui neonati allattati al seno/ infanti poiché l'esposizione sistemica all'acido fusidico e betametasone valerato applicati per via topica ad un'area ristretta della cute della donna che allatta al seno è trascurabile.

FUCIMIXBETA può essere usato durante l'allattamento ma si raccomanda di evitare l'applicazione di FUCIMIXBETA sul seno.

Fertilità

Non ci sono studi clinici con FUCIMIXBETA relativi alla fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La stima della frequenza degli effetti indesiderati è basata sull'analisi complessiva di dati provenienti da studi clinici e da segnalazioni spontanee.

L'effetto indesiderato riportato più frequentemente durante il trattamento è il prurito.

Gli effetti indesiderati sono elencati secondo la classificazione MedDRA per organi e sistemi e gli effetti indesiderati individuali sono elencati iniziando da quelli segnalati più frequentemente. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Molto comune $\geq 1/10$
 Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$
 Non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
 Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
 Molto raro $< 1/10.000$
 Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario	
Non comune: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Ipersensibilità
Patologie dell'occhio	
Non nota	Visione, offuscata*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Dermatite da contatto Eczema (peggioramento della condizione) Sensazione di bruciore della pelle Prurito Pelle secca
Raro: ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Eritema Orticaria Eruzione cutanea (includere eruzione cutanea eritematosa ed eruzione cutanea generalizzata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Dolore al sito di applicazione Irritazione al sito di applicazione
Raro: ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Gonfiore al sito di applicazione Vescicole al sito di applicazione

*Vedere il paragrafo 4.4.

Gli effetti indesiderati sistemici di classe dei corticosteroidi come il betametasona valerato includono la soppressione surrenalica soprattutto durante la somministrazione topica prolungata (vedere paragrafo 4.4).

A seguito dell'utilizzo di corticosteroidi per uso topico vicino agli occhi, può verificarsi anche un aumento della pressione intra-oculare e glaucoma, specialmente con l'uso prolungato e nei pazienti predisposti all'insorgenza del glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati a carico della cute per la classe dei corticosteroidi potenti includono: atrofia, dermatite (includere dermatite da contatto e dermatite acneiforme), dermatite periorale, strie cutanee, teleangectasia, rosacea, eritema, ipertricosi, iperidrosi, e depigmentazione. Con l'uso prolungato di corticosteroidi per uso topico può anche verificarsi ecchimosi.

Gli effetti di classe dei corticosteroidi per FUCIMIXBETA sono stati segnalati con frequenza non comune come descritto nella tabella delle frequenze riportata sopra.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato è simile nei bambini e negli adulti (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 il sito web

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

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile alcuna informazione relativa a potenziali sintomi e segni dovuti al sovradosaggio per l'acido fusidico applicato per via topica. La sindrome di Cushing e l'insufficienza surrenalica possono svilupparsi in seguito all'applicazione topica di corticosteroidi in grandi quantità e per più di tre settimane.

È improbabile che si verifichino conseguenze sistemiche di un sovradosaggio dei principi attivi a seguito dell'assunzione orale accidentale. La quantità di acido fusidico contenuta in un tubo di FUCIMIXBETA non supera la dose orale giornaliera prevista per il trattamento sistemico. Un singolo sovradosaggio per via orale è raramente un problema clinico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi (Gruppo III) attivi, associazioni con antibiotici, codice ATC: D07CC01

FUCIMIXBETA è una preparazione combinata che include il glucocorticoide betametasone valerato e l'acido fusidico con effetto antibiotico.

Meccanismo d'azione

Il betametasone appartiene al gruppo dei corticosteroidi forti (gruppo III) ed esercita il suo effetto sopprimendo le immunoreazioni locali incluse vasodilatazione, gonfiore e irritazione.

L'acido fusidico agisce prevenendo la dissociazione del complesso fattore di allungamento G (EF-G)-ribosoma durante la sintesi della proteina batterica. L'EF-G viene intrappolato e non riesce più a funzionare, la sintesi proteica viene interrotta portando infine alla morte della cellula batterica. L'acido fusidico ha attività batteriostatica a basse concentrazioni, ma attività battericida a concentrazioni elevate. L'acido fusidico è un antibiotico attivo principalmente contro i batteri Gram-positivi. L'acido fusidico in particolare è molto attivo contro lo *Staphylococcus aureus*, il *Propionibacterium acnes* e *Coryne Bacteria*.

Le sostanze attive non interferiscono né per quanto riguarda la biodisponibilità né per l'attività.

Resistenza

Il meccanismo della resistenza coinvolge principalmente le mutazioni che portano ad alterazioni nella proteina EF-G o alla sintesi alterata della proteina. Inoltre è possibile un'inattivazione dovuta agli enzimi. Sono stati riportati 5 tipi di geni resistenti: fusA, fusB, fusC, fusD e fusE. La resistenza può essere cromosomica o mediata da plasmidi.

A causa della struttura molecolare unica e della definita modalità di azione dell'acido fusidico, non è stata individuata una resistenza crociata target specifica con altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoints dei test di sensibilità

I *breakpoints* dei test di sensibilità rilevanti per l'acido fusidico somministrato per via cutanea non possono essere stabiliti e non esistono *breakpoints* clinici. Il *breakpoint* epidemiologico (ECOFF) per l'acido fusidico è stato stabilito dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility (EUCAST) per alcune delle specie sensibili; vedere la tabella sottostante. L'ECOFF rappresenta il *breakpoint* che separa la popolazione sensibile dei batteri *wild type* da quelli isolati che hanno acquisito resistenza.

Organismi	ECOFF (mg/L) ≤
-----------	----------------

<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus MSSA</i>	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0,5
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	32,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16,0

Specie naturalmente resistenti

La maggior parte dei batteri Gram-negativi (inclusi *Haemophilus influenzae*; Enterobacteriaceae come *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas spp.*) sono intrinsecamente resistenti all'acido fusidico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito dell'applicazione topica l'assorbimento del betametasono può causare effetti sistemici, specialmente quando il betametasono valerato è applicato su estese aree infiammate della cute o sulla cute con un difetto allo strato corneo. L'occlusione con plastica dell'area trattata aumenta fortemente l'assorbimento. La quantità assorbita è metabolizzata nel fegato ed escreta con le urine.

L'acido fusidico per uso topico ha la capacità di penetrare nella pelle, soprattutto perché il rapporto delle sue proprietà idrofile e lipofile è ottimale per la sua diffusione tra fase acquosa e lipidica dell'epidermide. L'acido fusidico somministrato per via topica, pertanto, risulta in alte concentrazioni nella cute. L'assorbimento sistemico dell'acido fusidico è insignificante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sui corticosteroidi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (per esempio palatoschisi, malformazioni scheletriche, e basso peso alla nascita).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Stearth-21
 Alcool cetostearilico
 Vaseline bianca
 Paraffina liquida
 Ipromellosa
 Acido citrico monoidrato
 Metilparaidrossibenzoato, E 218
 Propilparaidrossibenzoato, E 216
 Potassio sorbato
 All-rac- α -tocoferolo
 Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tubo chiuso: 2 anni
Dopo apertura: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio con tappo a vite in polietilene.
Dimensioni del tubo di crema: 5 g, 15 g, 30 g e 60 g
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e 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
Concessionario in Italia: LEO Pharma S.p.A. via Elio Vittorini 129, 00144 Roma

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

043295017 - "20 mg + 1 mg/g crema" tubo in Al da 5 g
043295029 - "20 mg + 1 mg/g crema" tubo in Al da 15 g
043295031 - "20 mg + 1 mg/g crema" tubo in Al da 30 g
043295043 - "20 mg + 1 mg/g crema" tubo in Al da 60 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 19 Gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO