

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PSOTRIOL 50 microgrammi/g + 0,5 mg/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Idrossitoluene butilato (E321): massimo 240 microgrammi/g gel.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel quasi trasparente, da incolore a bianco leggermente sporco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Se usato sul cuoio capelluto

PSOTRIOL 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

Compromissione epatica e danno renale

La sicurezza e l'efficacia di calcipotriolo e betametasona nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o disturbi epatici gravi non sono state ancora stabilite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di calcipotriolo e betametasona nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili nei bambini di età compresa tra 12 e 17 anni sono descritti nel paragrafo 4.8 e 5.1, ma non può essere fornita alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

PSOTRIOL 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 PSOTRIOL. PSOTRIOL deve rimanere sulla cute durante la notte o durante il giorno.

Il flacone deve essere agitato prima dell'uso e PSOTRIOL deve essere applicato sull'aria interessata. Lavare le mani dopo l'uso.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

Per la presenza di un corticosteroide, PSOTRIOL 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 di impiego

Effetti sul sistema endocrino

PSOTRIOL contiene un potente steroide di classe III e pertanto occorre evitare 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 calcipotriolo/betametasona dipropionato gel (applicato sul cuoio capelluto) in associazione ad alte dosi di calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento (applicato sul corpo), 5 pazienti su 32 hanno manifestato una diminuzione al limite della normalità del cortisolo in risposta alla stimolazione dell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) dopo 4 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi della vista

Possono essere segnalati disturbi della vista con l'uso di corticosteroidi per via sistemica e topica. Se il paziente presenta sintomi quali visione offuscata o altri disturbi della vista, deve essere presa in considerazione la visita da un oftalmologo per la valutazione delle cause possibili che possono

includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSC) che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi per via sistemica e topica.

Effetti sul metabolismo del calcio

Data la presenza del calcipotriolo, può verificarsi ipercalcemia se si supera la dose giornaliera massima (15 g). La calcemia, tuttavia, si normalizza con la sospensione del trattamento. 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

PSOTRIOL 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 essere istruito sul corretto uso del medicinale in modo da evitare l'applicazione o il contatto accidentale con il viso, la bocca e gli occhi.

È necessario lavarsi le mani dopo ogni applicazione per evitare il contatto accidentale con tali aree.

Infezioni cutanee concomitanti

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a 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 al momento della sospensione della terapia vi è il rischio che insorga una 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 sia 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 clinica circa l'utilizzo di calcipotriolo e betametasona nella psoriasi guttata.

Uso combinato ed esposizione UV

Calcipotriolo/betametasona dipropionato unguento per le lesioni da psoriasi sul corpo è stato usato in combinazione con calcipotriolo/betametasona dipropionato gel per le lesioni da psoriasi sul cuoio capelluto. Vi è un'esperienza limitata sull'uso combinato di calcipotriolo e betametasona con altri antipsoriasici topici sulla stessa zona di trattamento o altri antipsoriasici somministrati sistematicamente o con la fototerapia.

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

Reazioni avverse agli eccipienti

PSOTRIOL contiene idrossitoluene butilato (E321) come eccipiente.

Può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatiti da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con calcipotriolo e betametasona.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sull'impiego di calcipotriolo e betametasona in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con glucocorticoidi hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (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 l'uomo non è definito. Pertanto, durante la gravidanza PSOTRIOL deve essere utilizzato solo quando il potenziale beneficio giustifichi il rischio potenziale.

Allattamento

Il betametasona 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 del calcipotriolo nel latte materno. Il medico deve usare cautela nel prescrivere PSOTRIOL a pazienti che stanno allattando al seno. La paziente deve essere avvisata di non applicare PSOTRIOL sul seno durante il periodo di allattamento.

Fertilità

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

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

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

Effetti indesiderati

La frequenza stimata delle reazioni avverse è basata sui dati provenienti da studi clinici successivi alla commercializzazione che includono studi 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.

Infezioni e infestazioni	
Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Infezione cutanea* Follicolite
Disturbi del sistema immunitario	
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Ipersensibilità
Patologie dell'occhio	
Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Irritazione oculare
Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)	Visione offuscata*****
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Prurito
Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Esacerbazione della psoriasi Dermatite Eritema Eruzione cutanea** Acne

	Sensazione di bruciore cutaneo Irritazione cutanea Pelle secca
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Strie della cute Esfoliazione cutanea
Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)	Cambiamenti del colore dei capelli***
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Dolore al sito di applicazione****
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Effetto rebound

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

** Sono stati riportati vari tipi di reazioni di eruzione cutanea quali rash esfoliativo, rash comune e rash pustoloso

*** È stata riportata decolorazione transitoria dei capelli nel sito di applicazione sul cuoio capelluto, per i capelli bianchi o grigi verso un colore giallastro.

**** Il dolore al sito di applicazione comprende sensazione di bruciore

***** Vedere paragrafo 4.4.

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

Calcipotriolo

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

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

Betametasona (come dipropionato)

Le reazioni locali che possono verificarsi dopo applicazione topica, specie se prolungata, comprendono: atrofia cutanea, teleangectasie, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea e milio colloide.

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi ad uso topico può esistere 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 adrenocorticale, 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).

Popolazione pediatrica

Su 109 adolescenti di età compresa tra i 12-17 anni con psoriasi del cuoio capelluto, trattati con calcipotriolo+betametasona dipropionato gel per 8 settimane, non sono stati riscontrati nuovi eventi e nuove reazioni avverse. Tuttavia, a causa delle dimensioni degli studi, non può essere elaborata alcuna conclusione definitiva in merito al profilo di sicurezza di calcipotriolo+betametasona dipropionato gel negli adolescenti rispetto a quello negli adulti. Vedere paragrafo 5.1.

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 raccomandata può provocare un aumento della calcemia che dovrebbe scomparire 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.

A causa di un uso non corretto, un paziente affetto da psoriasi eritrodermica estesa trattato con una dose settimanale di calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento pari a 240 g (corrispondente a una dose giornaliera di circa 34 g) per 5 mesi (dose massima giornaliera raccomandata 15 g), ha sviluppato sindrome di Cushing e psoriasi pustolosa dopo una brusca sospensione del trattamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsoriasici. Altri antipsoriasici per uso topico, calcipotriolo, associazioni.

Codice ATC: D05AX52

Il calcipotriolo è un analogo della vitamina D. I dati ottenuti in vitro 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 altri corticosteroidi topici, il betametasona dipropionato ha attività antinfiammatoria, anti-pruriginosa, vasocostrittiva e immunosoppressiva, senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggiore penetrazione nello strato corneo. In reazione a ciò, aumenterà l'incidenza di eventi avversi. Il meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria degli steroidi topici in generale non è chiaro.

È 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 calcipotriolo+betametasona dipropionato gel e in associazione a di calcipotriolo+betametasona dipropionato 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 calcipotriolo+betametasona dipropionato gel e calcipotriolo+betametasona unguento possono avere un leggero effetto sull'asse HPA.

L'efficacia di calcipotriolo e betametasona dipropionato 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 betametasone 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 calcipotriolo+betametasone dipropionato 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, che calcipotriolo+betametasone dipropionato gel è stato statisticamente più efficace dei farmaci di confronto.

% di pazienti con patologia molto lieve o assente	Calcipotriolo+betametasone e dipropionato gel (n=1.108)	Betametasone dipropionato (n=1.118)	Calcipotriolo (n=558)	Veicolo di gel (n=136)
settimana 2	53,2%	42,8% ¹	17,2% ¹	11,8% ¹
settimana 8	69,8%	62,5% ¹	40,1% ¹	22,8% ¹

¹ Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di calcipotriolo+betametasone dipropionato gel (p<0,001)

L'efficacia dell'uso una volta al giorno di calcipotriolo+betametasone dipropionato 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. È 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	Calcipotriolo+betametasone e dipropionato gel (n=126)	Betametasone dipropionato (n=68)	Calcipotriolo (n=67)	Veicolo di gel (n=35)
week 4	20,6%	10,3% ¹	4,5% ¹	2,9% ¹
week 8	31,7%	19,1% ¹	13,4% ¹	0,0% ¹

¹ Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di calcipotriolo+betametasone dipropionato gel (p<0,05)

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

¹ Meno efficace, in modo statisticamente significativo, di calcipotriolo+betametasone dipropionato 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 calcipotriolo+betametasone dipropionato gel applicato una volta al giorno con

calcipotriolo+betametasone dipropionato 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 calcipotriolo+betametasone dipropionato gel è stato significativamente più efficace rispetto a calcipotriolo+betametasone dipropionato soluzione cutanea.

% di pazienti con patologia molto lieve o assente	Calcipotriolo+betametasone dipropionato gel (n=207)	Calcipotriolo+betametasone dipropionato soluzione cutanea (n=105)
8° settimana	68,6%	31,4% ¹

¹Significativamente meno efficace rispetto a calcipotriolo+betametasone dipropionato 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 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 calcipotriolo e betametasone dipropionato gel e 3% nel gruppo trattato con calcipotriolo; p=0,73). Non sono stati riscontrati casi di atrofia cutanea.

Popolazione pediatrica

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 calcipotriolo+betametasone dipropionato 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione sistemica al calcipotriolo e al betametasone dipropionato a seguito dell'applicazione topica di al calcipotriolo+betametasone dipropionato gel è paragonabile a quella di calcipotriolo+betametasone dipropionato unguento nei ratti e nei minipig.

Studi clinici effettuati con l'unguento radiomarcato hanno dimostrato che nell'uomo l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e di betametasone successivo all'applicazione di calcipotriolo e di betametasone 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 di circa il 64%.

L'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione endovenosa è di circa 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 nel rene, a glucuronide ed estere solforico. 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 o 8 settimane con applicazioni concomitanti di calcipotriolo/betametasone

dipropionato gel e di calcipotriolo+betametasone dipropionato 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 tossicità riproduttiva (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti con somministrazione orale a lungo termine di corticosteroidi, sono stati segnalati un prolungamento del tempo di gestazione e un travaglio prolungato e difficoltoso. Inoltre, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza della prole, una riduzione del peso corporeo alla nascita e una maggiore difficoltà nell'acquisire peso in seguito.

Non è stata evidenziata una compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Uno studio di carcinogenicità 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 (co) carcinogenicità 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 fotocarcinogenicità con il betametasone dipropionato.

In studi di tollerabilità locale sui conigli, calcipotriolo+betametasone dipropionato 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-etero
Olio di ricino idrogenato
Idrossitoluene butilato (E321)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo prima apertura: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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 un astuccio.

Confezioni: 15 g, 30 g, 35 g, 50 g, 60 g, 100 g (come pacco 2 x 50 g), e 120 g (come pacco 2 x 50 g).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Mibe Pharma Italia S.r.l.
Via Leonardo Da Vinci 20/b
39100 - Bolzano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046861011 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 1 flacone in HDPE da 15 g con ugello
046861023 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 1 flacone in HDPE da 30 g con ugello
046861035 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 1 flacone in HDPE da 35 g con ugello
046861047 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 1 flacone in HDPE da 50 g con ugello
046861050 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 1 flacone in HDPE da 60 g con ugello
046861062 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 2 flaconi in HDPE da 50 g con ugello
046861074 – “50 MICROGRAMMI/G + 0,5 MG/G GEL” 2 flaconi in HDPE da 60 g con ugello

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO