

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calbeta50 microgrammi/g + 0,5 mg/g unguento

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di unguento contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0.5 mg di betametasona (come dipropionato).

Eccipiente con effetto noto:

50 microgrammi di butilidrossitoluene (E321) per g di 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

Calbetaunguento 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 Calbetafino a 52 settimane. Se è necessario continuare o riprendere il trattamento dopo 4 settimane, 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).

##### Popolazioni speciali

##### *Compromissione epatica e danno renale*

La sicurezza e l'efficacia di calcipotriolo e betametasona unguento 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 unguento nei bambini 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

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

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Calbetaè controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica, esfoliativa e pustolosa.

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

Per la presenza di un corticosteroide, Calbetaè 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

Calbetaunguento 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).

##### 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

Calbetacontiene 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.

E' 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 Calbetanella psoriasi guttata.

### Uso combinato ed esposizione UV

Vi è un'esperienza limitata sull'uso di questo medicinale sul cuoio capelluto.

Calbetaunguento 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 ma 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 Calbetail 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).

### Disturbi della vista

Possono essere manifestati 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, si deve consigliare al paziente di rivolgersi ad 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 riportate dopo l'uso di corticosteroidi per via sistemica e topica.

### Reazioni avverse agli eccipienti

Calbetaunguento contiene idrossitoluene butilato (E321) come eccipiente, che 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 Dermapharm.

## **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 Calbeta 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 Calbetaunguento a pazienti che stanno allattando al seno. La paziente deve essere avvisata di non applicare Calbetasul 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

Calbetanon 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.

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 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 stimata sulla base dei dati disponibili)

<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Non comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Infezione cutanea*, Follicolite
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	Foruncolo
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	Ipercalcemia
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Esfoliazione della cute, prurito
Non comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Atrofia cutanea, esacerbazione della psoriasi, dermatite, eritema, eruzione cutanea**, porpora o ecchimosi, sensazione di bruciore cutaneo, irritazione cutanea
Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$	Psoriasi pustolosa, strie della cute, reazione di fotosensibilità, acne, pelle secca
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Cambiamenti della pigmentazione a livello del sito di applicazione 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

\*\*\*Il 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 calcipotriolo e betametasone dipropionato 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 calcipotriolo e betametasone unguento nei bambini e negli adolescenti.

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

### Betametasone (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 colloidale.

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 dell'attività 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 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 ipofisurrenale 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 betametasone 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.

Uno studio di sicurezza condotto su 634 pazienti affetti da psoriasi ha sperimentato cicli ripetuti di calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento utilizzato una volta al giorno come richiesto, sia da solo che alternato con il medicinale calci fino a 52 settimane, in confronto con il medicinale calcipotriolo utilizzato da solo per 48 settimane dopo un ciclo iniziale di calcipotriolo e betametasona unguento.

Le reazioni avverse al farmaco sono state riportate dal 21,7% dei pazienti del gruppo trattato solo con calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento, dal 29,6% dei pazienti del gruppo trattato alternativamente con calcipotriolo e betametasona unguento/calcipotriolo e dal 37,9% dei pazienti del gruppo trattato solo con calcipotriolo. Le reazioni avverse al farmaco rilevate da più del 2% dei pazienti nel gruppo trattato con calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento, sono state prurito (5,8%) e psoriasi (5,3%). Eventi avversi di rilievo possibilmente correlati al trattamento a lungo termine con corticosteroidi (ad es. atrofia cutanea, follicolite, depigmentazione, foruncoli e porpora) sono stati riportati dal 4,8% dei pazienti del gruppo trattato con calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento, dal 2,8% dei pazienti del gruppo calcipotriolo e betametasona dipropionato unguento /calcipotriolo alternati, e nel 2,9% dei pazienti del gruppo trattato con calcipotriolo.

E' 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 calcipotriolo/betametasona gel e calcipotriolo e betametasona dipropionato 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 calcipotriolo/betametasona gel e di calcipotriolo e betametasona dipropionato 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 calcipotriolo e betametasona dipropionato 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 l'unguento radiomarcato hanno dimostrato che nell'uomo l'assorbimento sistemico di calcipotriolo e di betametasona successivo all'applicazione di calcipotriolo e di

betametasone unguento è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm<sup>2</sup>) 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 gel e di calcipotriolo e 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 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 (co)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-stearil-etero  
Paraffina bianca soffice (contiene all-rac- $\alpha$ -tocoferolo)  
Idrossitoluene butilato (E321)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere associato ad altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo prima apertura: 1 anno

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare..

### **5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubi in alluminio/epossifenolo con tappo a vite in polietilene.

Confezioni: 15 g, 30 g, 35 g, 50 g, 60 g, 100 g, 100 g (come pacco 2 x 50 g), 120 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. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

047840018- "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 15 G

047840020 - "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 30 G

047840032 -"50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 35 G

047840044- "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 50 G

047840057- "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 60 G

047840069- "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 100 G

047840083 -"50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" Tubo In Al Da 120 G

047840095- "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" 2 Tubi In Al Da SO G

047840107- "50 Microgrammi/G + 0,5 Mg/G Unguento" 2 Tubi In Al Da 60 G

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

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