

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calcipotriol/Betametasona Teva-ratiopharm 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de pomada contiene 50 microgramos de calcipotriol y 0,5 mg de betametasona (como 0,643 mg betametasona dipropionato).

Excipientes con efecto conocido:

Un gramo de pomada contiene 50 microgramos de butilhidroxitolueno (E321)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada.

De blanquecina a amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris estable en placas susceptible al tratamiento tópico en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Calcipotriol/Betametasona Teva-ratiopharm pomada debe aplicarse sobre el área afectada una vez al día.

El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas. Existe experiencia con tratamientos repetidos de hasta 52 semanas con Calcipotriol/Betametasona. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento pasadas las 4 semanas, el tratamiento debe continuar tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica.

Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15 g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe ser superior al 30 % (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Calcipotriol/Betametasona pomada en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Calcipotriol/Betametasona pomada en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en niños de 12 a 17 años se describen en las secciones 4.8 y 5.1, pero no puede hacerse ninguna recomendación posológica.

Forma de administración

Calcipotriol/Betametasona pomada debe aplicarse en el área afectada. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse inmediatamente después de la aplicación de Calcipotriol/Betametasona pomada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Calcipotriol/Betametasona pomada está contraindicado en psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular.

Debido al contenido en calcipotriol, Calcipotriol/Betametasona pomada está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del metabolismo del calcio (ver sección 4.4).

Debido al contenido en corticosteroide, Calcipotriol/Betametasona pomada está contraindicado en las siguientes situaciones: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones fúngicas o bacterianas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema endocrino

Calcipotriol/Betametasona pomada contiene un potente esteroide del grupo III y debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides. Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión adrenocortical o el impacto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus pueden ocurrir también durante el tratamiento tópico con corticosteroides debido a la absorción sistémica. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección 4.8).

En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa en el cuero cabelludo y en el cuerpo, en el que se usaron dosis altas de calcipotriol/betametasona gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de calcipotriol/betametasona pomada (aplicación en el cuerpo), 5 de 32 pacientes mostraron un descenso en el límite de la respuesta del cortisol al estímulo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre el metabolismo del calcio

Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se supera la dosis máxima diaria (15 g). El calcio sérico se normaliza cuando el tratamiento se interrumpe. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Debe evitarse el tratamiento de más del 30 % de la superficie corporal (ver sección 4.2).

Reacciones adversas locales

Calcipotriol/ Betametasona pomada contiene un potente esteroide del grupo III y debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides aplicados en la misma área de tratamiento. La piel de la cara y los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe usarse en esas áreas. Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto

accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación para evitar el contacto accidental con esas áreas.

Infecciones concomitantes de la piel

Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeora, debe interrumpirse el tratamiento con corticosteroides (ver sección 4.3).

Interrupción del tratamiento

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo post-tratamiento.

Empleo a largo plazo

Con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver sección 4.8).

Usos no evaluados

No hay experiencia con el empleo de calcipotriol/betametasona pomada en psoriasis guttata.

Tratamiento concomitante y exposición UV

Hay experiencia limitada con el empleo de este medicamento en el cuero cabelludo. Calcipotriol/Betametasona pomada para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con calcipotriol/betametasona gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero existe experiencia limitada de la combinación de calcipotriol/betametasona con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia.

Durante el tratamiento con calcipotriol/betametasona pomada, se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales (ver sección 5.3).

Advertencias sobre excipientes

Calcipotriol/betametasona pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto), o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de calcipotriol/betametasona pomada en mujeres embarazadas. Estudios en animales con glucocorticoides han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3), pero un número de estudios epidemiológicos (datos en menos de 300 embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de mujeres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse calcipotriol/betametasona pomada cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial.

Lactancia

Betametasona se excreta en leche materna, pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante parece improbable con dosis terapéuticas. No existen datos sobre la excreción de calcipotriol en leche materna. Se debe tener precaución al prescribir calcipotriol/betametasona pomada a mujeres en periodo de lactancia.

Debe instruirse a la paciente para que no use calcipotriol/betametasona pomada en el pecho durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han demostrado alteraciones en la fertilidad de machos y hembras (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Calcipotriol/Betametasona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en el análisis conjunto de los datos obtenidos de ensayos clínicos incluyendo estudios de seguridad post-autorización y de la notificación espontánea.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son reacciones cutáneas diversas, como prurito y exfoliación de la piel.

Se ha notificado psoriasis pustular e hipercalcemia.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $<1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Infección de la piel* Foliculitis
Raras	Forúnculo
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raras	Hipercalcemia
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa*****
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exfoliación de la piel Prurito

Poco frecuentes	Atrofia cutánea Exacerbación de la psoriasis Dermatitis Eritema Rash** Púrpura o equimosis Sensación de quemazón de la piel Irritación de la piel
Raras	Psoriasis pustular Estrías cutáneas Reacción de fotosensibilidad Acné Sequedad cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Cambios de pigmentación en el lugar de aplicación Dolor en el lugar de aplicación***
Raras	Efecto rebote

* Se han notificado infecciones cutáneas incluyendo infecciones bacterianas, fúngicas y víricas de la piel.

** Se han notificado diversos tipos de erupciones cutáneas tales como erupciones exfoliativas, papulares y pustulosas.

*** Quemazón en el lugar de aplicación se incluye en dolor en el lugar de aplicación.

**** Ver sección 4.4

Población pediátrica

En un estudio abierto no controlado, 33 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis vulgaris fueron tratados con Calcipotriol/ Betametasona pomada durante 4 semanas con un máximo de 56 g por semana. No se apreciaron nuevos acontecimientos adversos ni se identificaron complicaciones relacionadas con el efecto corticosteroideo sistémico. Sin embargo, el tamaño del estudio no permite extraer conclusiones firmes sobre el perfil de seguridad de Calcipotriol/ Betametasona pomada en niños y adolescentes.

Las siguientes reacciones adversas se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, piel seca, eritema, rash, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos raros de angioedema y edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos después del uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver sección 4.4).

Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales tras el uso tópico, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertrichosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar. Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir un riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo, pueden ser graves. Puede producirse supresión adrenocortical, cataratas, infecciones, efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es)

4.9. Sobredosis

El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, el cual se normaliza rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento. Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, constipación, debilidad muscular, confusión y coma.

El uso prolongado excesivo de corticosteroides tópicos puede suprimir las funciones pituitaria- adrenal dando lugar a insuficiencia adrenal secundaria, que habitualmente es reversible. En tales casos, está indicado el tratamiento sintomático.

En caso de toxicidad crónica, el tratamiento corticosteroide debe interrumpirse gradualmente.

Se ha notificado que debido a un mal uso, un paciente con psoriasis eritrodérmica extensa tratado con 240 g de Calcipotriol/Betametasona pomada a la semana (correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (dosis máxima diaria recomendada de 15 g), desarrolló síndrome de Cushing durante el tratamiento y después psoriasis pustular tras la interrupción brusca del tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos. Otros antipsoriásicos para uso tópico. Calcipotriol, combinaciones. Código ATC: D05AX52

Calcipotriol es un análogo de la vitamina D. Los resultados in vitro sugieren que calcipotriol induce la diferenciación e inhibe la proliferación de los queratinocitos. Esta es la base propuesta para su efecto en la psoriasis.

Como otros corticosteroides tópicos, betametasona dipropionato tiene propiedades antiinflamatorias, antipruriginosas, vasoconstrictoras e inmunosupresoras, sin curar, sin embargo, la enfermedad subyacente. Mediante oclusión puede incrementarse el efecto, debido a una mayor penetración en el estrato córneo. La incidencia de reacciones adversas incrementará a causa de ello. El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los esteroides tópicos es, en general, incierto.

En un estudio de seguridad, llevado a cabo en 634 pacientes con psoriasis, se ha estudiado el empleo de tratamientos repetidos de calcipotriol/betametasona pomada administrado una vez al día, en caso necesario, sólo o alternando con Calcipotriol pomada, durante 52 semanas, comparado con el empleo de Calcipotriol pomada durante 48 semanas tras un tratamiento inicial con calcipotriol/betametasona pomada. Notificaron reacciones adversas un 21,7 % de los pacientes del grupo tratado con calcipotriol/betametasona pomada, un 29,6 % de los pacientes del grupo tratado alternativamente con calcipotriol/betametasona pomada/ Calcipotriol y un 37,9 % de los pacientes del grupo tratado con Calcipotriol. Las reacciones adversas notificadas por más del 2 % de los pacientes tratados con calcipotriol/betametasona pomada fueron prurito (5,8 %) y psoriasis (5,3 %). Notificaron acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el empleo a largo plazo de un corticosteroide (por ejemplo, atrofia cutánea, foliculitis, despigmentación, furúnculos y púrpura) un 4,8 % de los pacientes del grupo calcipotriol/betametasona pomada, un 2,8 % del grupo tratado

de forma alternativa con calcipotriol/betametasona pomada/ Calcipotriol y un 2,9 % del grupo tratado con Calcipotriol.

Se determinó la respuesta adrenal a la ACTH mediante la medida de los niveles séricos de cortisol en pacientes con psoriasis extensa en cuero cabelludo y cuerpo, empleando hasta 106 g por semana combinando calcipotriol/betametasona gel y calcipotriol/betametasona pomada. Se observó un descenso en el límite de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH a los 30 minutos, en 5 de 32 pacientes (15,6 %) tras 4 semanas de tratamiento y en 2 de 11 pacientes (18,2 %) que fueron tratados durante 8 semanas. En todos los casos, los niveles séricos de cortisol fueron normales a los 60 minutos del estímulo con ACTH. En estos pacientes no se evidenció cambio en el metabolismo del calcio. Por tanto, respecto a la supresión del HPA, este estudio muestra cierta evidencia de que dosis muy elevadas de calcipotriol/betametasona gel y pomada pueden tener un débil efecto sobre el eje HPA.

Población pediátrica

Se determinó la respuesta adrenal al estímulo con ACTH en un estudio no controlado de 4 semanas, en 33 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuerpo, que emplearon hasta 56 g de Calcipotriol/Betametasona pomada a la semana. No se notificaron casos de supresión del eje HPA. No se notificó hipercalcemia, pero un paciente experimentó un incremento de calcio en orina posiblemente relacionado con el tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los ensayos clínicos llevados a cabo con pomada marcada radiativamente indican que la absorción sistémica de calcipotriol y betametasona a partir de la formulación de Calcipotriol/Betametasona pomada es inferior al 1 % de la dosis (2,5 g) cuando se aplica sobre piel normal (625 cm²) durante 12 horas. La aplicación en placas psoriásicas y bajo vendaje oclusivo puede incrementar la absorción de los corticosteroides tópicos. La absorción a través de piel dañada es aproximadamente del 24 %.

Tras la exposición sistémica, ambas sustancias activas – calcipotriol y betametasona dipropionato – se metabolizan de forma rápida y amplia. La unión a proteínas es aproximadamente del 64 %. La vida media de eliminación plasmática tras administración intravenosa es de 5-6 horas. Debido a la formación de un depósito en la piel, la eliminación tras aplicación cutánea es del orden de días. La betametasona se metaboliza especialmente en hígado, pero también en los riñones a glucurónido y ésteres de sulfato. Calcipotriol se excreta principalmente en heces (ratas y cerdos enanos) y betametasona dipropionato en orina (ratas y ratones). En ratas, los estudios de distribución tisular llevados a cabo con calcipotriol y betametasona dipropionato marcados radiativamente, respectivamente, mostraron que el mayor nivel de radiactividad se encontraba en hígado y riñones.

Calcipotriol y betametasona dipropionato estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación en todas las muestras de sangre de 34 pacientes tratados durante 4 u 8 semanas con Calcipotriol/Betametasona gel y Calcipotriol/Betametasona pomada para psoriasis extensa que abarcaba el cuerpo y el cuero cabelludo. En algunos pacientes se cuantificó un metabolito de calcipotriol y un metabolito de betametasona dipropionato.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con corticosteroides llevados a cabo en animales han mostrado toxicidad reproductiva (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Los estudios de toxicidad reproductiva con la administración oral a largo plazo de corticosteroides a ratas, evidenciaron una gestación prolongada y un parto difícil y prolongado. Además, se observó una reducción en la supervivencia de la camada, en el peso corporal y en la evolución del peso corporal. No se produjeron alteraciones de la fertilidad. Se desconoce la relevancia en humanos.

Un estudio de carcinogénesis dérmica con calcipotriol llevado a cabo en ratones y un estudio de carcinogénesis oral en ratas no mostró riesgos especiales para los seres humanos.

Estudios de foto(co)carcinogénesis en ratones sugieren que calcipotriol puede incrementar el efecto de la radiación UV para inducir tumores cutáneos.

Un estudio de carcinogénesis dérmica en ratones y un estudio de carcinogénesis oral en ratas no mostraron riesgos especiales de la betametasona dipropionato para los seres humanos. No se ha llevado a cabo ningún estudio de fotocarcinogénesis con betametasona dipropionato.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parafina líquida
Polioxipropilén-15 estearil éter
Parafina blanca suave
Butilhidroxitolueno (E321)

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años
Tras la primera apertura: 1 año

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubos de aluminio con cierre de HDPE (polietileno de alta densidad). El interior del tubo está recubierto con resina epoxi fenólica.

Tamaños de tubo: 30, 60 y 120 g.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Calcipotriol/Betametasona Teva-ratiopharm 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada, nº registro: 78252

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: noviembre 2013

Fecha de la última renovación: marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021