

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calcipotriol/betametasona Aristo 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipiente con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) hasta 270 microgramos/g de gel.

Aceite de ricino hidrogenado, 16,7 mg/g gel.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel casi transparente, incoloro o ligeramente blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento tópico de la psoriasis del cuero cabelludo en adultos. Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris en placas de leve a moderada en otras zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo en adultos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Calcipotriol/betametasona gel debe aplicarse sobre las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, 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 a un 30 % (ver sección 4.4).

##### *Si se emplea en el cuero cabelludo*

Pueden tratarse con calcipotriol/betametasona gel todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1 g y 4 g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4 g equivalen a una cucharilla de té).

##### Poblaciones especiales

###### *Insuficiencia renal y hepática*

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de calcipotriol/betametasona gel en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves.

###### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de calcipotriol/betametasona gel en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años de edad están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, no obstante, no puede hacerse ninguna recomendación posológica.

## Forma de administración

### Uso cutáneo.

Calcipotriol/betametasona gel no debe aplicarse directamente en la cara o los ojos. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse, o lavarse el pelo en caso de aplicación en el cuero cabelludo, inmediatamente después de la aplicación de calcipotriol/betametasona gel. El gel debe permanecer en la piel durante la noche o durante el día.

### *Al utilizar el tubo*

Se debe agitar el tubo antes de utilizarlo y aplicar el gel en la zona afectada.

Se deben lavar las manos después de su uso.

### Instrucciones para un uso adecuado

- El medicamento sólo debe utilizarse en la psoriasis, pero no en la piel que no tiene psoriasis
- El tubo debe agitarse antes de su uso y debe quitarse el tapón
- El gel debe exprimirse sobre un dedo limpio o directamente sobre la zona afectada por la psoriasis
- El medicamento debe aplicarse en la zona afectada con las yemas de los dedos, y debe frotarse suavemente hasta que la zona afectada por la psoriasis quede cubierta por una fina capa de gel
- La zona de la piel tratada no debe vendarse, cubrirse o envolverse fuertemente
- Hay que lavarse bien las manos después de utilizar calcipotriol/betametasona. Así se evitará que el gel se extienda accidentalmente a otras partes del cuerpo (especialmente la cara, la boca y los ojos)
- Si un poco de gel entra accidentalmente en la piel normal cerca de la psoriasis, debe limpiarse si se extiende demasiado
- Para conseguir un efecto óptimo, se recomienda no ducharse o bañarse inmediatamente después de la aplicación del gel.
- Tras la aplicación del gel, debe evitarse el contacto con tejidos que se manchen fácilmente con la grasa (por ejemplo, la seda).

### *En caso de psoriasis del cuero cabelludo*

- Antes de aplicar calcipotriol/betametasona en el cuero cabelludo, debe peinarse el cabello para eliminar las escamas sueltas. Hay que inclinar la cabeza para asegurarse que calcipotriol/betametasona no caiga en la cara. Puede ser útil separar el cabello antes de utilizar calcipotriol/betametasona. El producto debe aplicarse en la zona afectada con las yemas de los dedos y frotarse suavemente.

**No es necesario lavar el cabello antes de la aplicación de calcipotriol/betametasona.**



Debe agitar el tubo antes de su uso.



Se debe aplicar una gota de calcipotriol/betametasona en la yema del dedo.



Aplicar directamente en las áreas del cuero cabelludo donde tenga placas engrosadas y masajee la piel.

*Dependiendo del área afectada, normalmente son suficientes 1-4 g (hasta una cucharilla de té).*

Para lograr un efecto óptimo, se recomienda no lavar el cabello inmediatamente después de la aplicación de calcipotriol/betametasona. Este producto debe permanecer en el cuero cabelludo durante la noche o durante el día. Al lavar el cabello después de la aplicación, las siguientes instrucciones pueden ser útiles:



Se debe aplicar un champú suave en el cabello seco, especialmente en las zonas donde se aplicó el gel.



El champú debe dejarse en el cuero cabelludo durante un par de minutos antes de lavarlo.



El cabello debe lavarse como de costumbre.

**Si es necesario, los pasos 4-6 deben repetirse una o dos veces.**

#### Duración del tratamiento

- El gel debe utilizarse una vez al día. Puede ser más conveniente utilizar el gel por la noche
- El periodo normal de tratamiento inicial es de 4 semanas para las zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para las zonas no relacionadas con el cuero cabelludo
- El médico puede decidir un periodo de tratamiento diferente
- El médico puede decidir la repetición del tratamiento
- No deben utilizarse más de 15 gramos en un día.

Si se utilizan otros medicamentos que contengan calcipotriol, la cantidad total de medicamentos de calcipotriol no debe superar los 15 gramos al día, y la zona tratada no debe superar el 30% de la superficie corporal total.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

Debido al contenido en calcipotriol, calcipotriol/betametasona está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio (ver sección 4.4).

Debido al contenido en corticosteroide, calcipotriol/betametasona está contraindicado en las siguientes situaciones: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas 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

Dado que calcipotriol/betametasona gel contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides. Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o el efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su 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 emplearon dosis altas de calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada (aplicación en el cuerpo), 5 de 32 pacientes mostraron un descenso en el límite de la normalidad de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotropa (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

### Alteraciones visuales

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 excede la dosis máxima diaria (15 g). Los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. 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

Dado que calcipotriol/betametasona contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides aplicados en la misma área de tratamiento.

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas 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 con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas.

### Infecciones concomitantes de la piel

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

#### Situación no evaluada

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

#### Tratamiento concomitante y exposición UV

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 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).

#### Reacciones adversas a excipientes

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno.

Este medicamento puede causar reacciones en la piel porque contiene aceite de ricino.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con calcipotriol/betametasona.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel en mujeres embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 resultados de embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse calcipotriol/betametasona cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos potenciales.

#### 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 a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique calcipotriol/betametasona en los pechos durante el periodo de lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las 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.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es el prurito.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos del Sistema 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)

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Infección de la piel* Foliculitis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Hipersensibilidad
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes	Irritación ocular
Frecuencia no conocida	Visión borrosa**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Prurito
Poco frecuentes	Exacerbación de la psoriasis Dermatitis Eritema Erupción cutánea*** Acné Sensación de quemazón de la piel Irritación de la piel Sequedad cutánea
Raras	Estrías cutáneas Exfoliación de la piel
Frecuencia no conocida	Cambios del color del pelo****
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	Dolor en el lugar de aplicación*****
Raras	Efecto rebote

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

piel.

\*\* Ver sección 4.4.

\*\*\* Se han notificado diversos tipos de erupciones cutáneas tales como erupciones eritematosas y pustulosas.

\*\*\*\* Se ha notificado un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris.

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

Las reacciones adversas siguientes 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, sequedad cutánea, eritema, erupción cutánea, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

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

#### Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, 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 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 corticosuprarrenal, 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).

#### Población pediátrica

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad en las poblaciones de adultos y adolescentes.

Un total de 216 adolescentes fueron tratados en tres ensayos clínicos abiertos.

Ver sección 5.1 para más detalles sobre los ensayos.

#### Notificación de sospechas 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: [www.notificaRAM.es](http://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 al interrumpir el tratamiento. Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, estreñimiento, debilidad muscular, confusión y coma.

El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede suprimir las funciones corticosuprarrenales dando lugar a insuficiencia suprarrenal secundaria, que habitualmente es reversible. En tales casos, está indicado el tratamiento sintomático.

En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides 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 50 microgramos/g + 0.5 mg/g pomada a la semana (correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (dosis máxima diaria recomendada de 15 g), desarrolló un 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 sobre la psoriasis.

Como otros corticosteroides tópicos, betametasona dipropionato posee propiedades antiinflamatorias, antipruriginosas, vasoconstrictoras e inmunosupresoras, sin actuar sin embargo sobre el origen del proceso. Mediante oclusión puede incrementarse su efecto, debido a una mayor penetración en el estrato córneo. La incidencia de reacciones adversas se verá incrementada por ello. El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los esteroides tópicos es, en general, incierto.

Se determinó la respuesta suprarrenal a la ACTH mediante la determinación de los niveles séricos de cortisol en pacientes con psoriasis extensa en cuerpo y cuero cabelludo, empleando hasta un total de 106 g por semana combinando calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel y calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g pomada. Se observó un descenso en el límite de la normalidad de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH a los 30 minutos, en 5 de los 32 pacientes (15,6 %) tras 4 semanas de tratamiento y en 2 de los 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 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel y pomada pueden tener un débil efecto sobre el eje HPA.

La eficacia del empleo de calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel una vez al día se estudió en dos ensayos clínicos doble-ciego, aleatorizados, de 8 semanas de duración, que incluyeron un total de más de 2.900 pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo de intensidad por lo menos leve de acuerdo con la Valoración Global del Investigador de la gravedad de la enfermedad (IGA). Los comparadores fueron betametasona dipropionato en el vehículo del gel, calcipotriol en el vehículo del gel y el vehículo del gel solo (en uno de los ensayos), todos ellos aplicados una vez al día. Los resultados para el criterio de respuesta primario (enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad de acuerdo con la IGA en la semana 8) mostraron que calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel fue de forma estadísticamente significativa más eficaz que los comparadores. Los resultados de la velocidad de inicio de acción, basados en datos similares en la semana 2, también mostraron que calcipotriol/betametasona gel es de forma estadísticamente significativa más eficaz que los comparadores

% de pacientes con enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad	gel combinado de calcipotriol y dipropionato de betametasona (n=1.108)	Betametasona dipropionato (n=1.118)	Calcipotriol (n=558)	Vehículo del gel (n=136)
semana 2	53,2 %	42,8 %	17,2 %	11,8 %
semana 8	69,8 %	62,5 %	40,1 %	22,8 %

<sup>1</sup>De forma estadísticamente significativa menos eficaz que calcipotriol/betametasona gel (P<0,001)

La eficacia del empleo de calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel una vez al día en zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo se ha estudiado en un ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado, de 8 semanas de duración, en el que se incluyeron 296 pacientes con psoriasis vulgaris de intensidad leve o moderada de acuerdo con la IGA. Los comparadores fueron betametasona dipropionato en el vehículo del gel, calcipotriol en el vehículo del gel y el vehículo del gel solo, todos ellos aplicados una vez al día. El criterio de respuesta primario fue enfermedad controlada de acuerdo con la IGA en la semana 4 y la semana 8. Se definió enfermedad controlada como ‘blanqueo’ o ‘enfermedad muy leve’ para pacientes con enfermedad moderada al inicio o ‘blanqueo’ para pacientes con enfermedad leve al inicio. Los criterios de respuesta secundarios fueron la modificación del porcentaje en el Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis (PASI) desde el inicio hasta la semana 4 y la semana 8.

% de pacientes con enfermedad controlada	calcipotriol/betametasona gel (n=126)	Betametasona dipropionato (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Vehículo del gel (n=35)
semana 4	20,6 %	10,3 %	4,5 %	2,9 %
semana 8	31,7 %	19,1 %	13,4 %	0,0 %

<sup>1</sup>De forma estadísticamente significativa menos eficaz que calcipotriol/betametasona gel (P<0,05)

Reducción porcentual media en PASI (DS)	calcipotriol/betametasona gel (n=126)	Betametasona dipropionato (n=68)	Calcipotriol (n=67)	Vehículo del gel (n=35)
semana 4	50,2 (32,7)	40,8 (33,3)	32,1 (23,6)	17,0 (31,8)
semana 8	58,8 (32,4)	51,8 (35,0)	40,8 (31,9)	11,1 (29,5)

<sup>1</sup>De forma estadísticamente significativa menos eficaz que calcipotriol/betametasona gel (P<0,05)

Otro ensayo clínico aleatorizado, ciego para el investigador, que incluyó a 312 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo de intensidad por lo menos moderada de acuerdo con la IGA, estudió el empleo de calcipotriol/betametasona gel una vez al día comparado con Daivonex Solución cutánea dos veces al día durante 8 semanas.

Los resultados del criterio de respuesta primario (enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad de acuerdo con la IGA en la semana 8) mostraron que calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel fue de forma estadísticamente significativa más eficaz que Daivonex Solución cutánea.

% de pacientes con enfermedad muy leve o ausencia de enfermedad	calcipotriol/betametasona gel (n=207)	Daivonex Solución cutánea (n=105)
semana 8	68,6 %	31,4 %

<sup>1</sup>De forma estadísticamente significativa menos eficaz que calcipotriol/betametasona gel (P<0,001)

Un ensayo clínico a largo plazo, aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 873 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo de intensidad por lo menos moderada (de acuerdo con la IGA), estudió el empleo de calcipotriol/betametasona gel comparado con calcipotriol en el vehículo del gel. Se aplicaron ambos tratamientos una vez al día, de forma intermitente a demanda, durante 52 semanas. Los acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el empleo a largo plazo de corticosteroides en el cuero cabelludo, fueron identificados por un panel de dermatólogos independientes de forma ciega. No existió diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron tales acontecimientos adversos entre los grupos de tratamiento (2,6 % en el grupo tratado con calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0.5 mg/g gel y 3,0 % en el grupo de calcipotriol; P=0,73). No se notificaron casos de atrofia cutánea.

La eficacia del uso de calcipotriol/betametasona una vez al día en el tratamiento de la psoriasis en placa de leve a moderada se investigó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 8 semanas que incluyó a 283 sujetos (0155/2018). Los comparadores fueron el vehículo del gel solo y Calcipotriol + betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g del gel combinado (Daivobet® gel). La equivalencia terapéutica de calcipotriol/betametasona gel con calcipotriol + betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g de gel combinado (Daivobet® gel) podría concluirse basándose en el cambio porcentual medio equivalente desde el valor inicial en PASI en la semana 4/día 29 para ambos tratamientos. La superioridad de calcipotriol/betametasona en comparación con el vehículo del gel se demostró en función de la media de cambio porcentual de la variable de eficacia primaria más alta con respecto al valor inicial en PASI en la semana 4/día 29.

Cambio relativo del PASI basal [%] en la semana 4 / día 29	calcipotriol/betametasona (N=123)	Daivobet® (N=121)	Vehículo generico (N=39)
Media ± SE	-58,1 ± 2,2	-59,6 ± 2,3	-21,8 ± 4,2
95%-CI	-62,5, -53,7	-64,42, -55,3	-30,0 -13,5
Diferencia media <sup>1</sup> ± SE		1,7 ± 3,2	-36,6 ± 4,7
Diferencia media <sup>1</sup> 95%-CI		-4,6, 7,9	-45,7, -27,0
Conclusiones <sup>2,3</sup>		Equivalencia	Superioridad

<sup>1</sup> Diferencia de cambio relativo frente a calcipotriol/betametasona gel, determinada como calcipotriol/betametasona gel menos Daivobet® gel y calcipotriol/betametasona gel menos vehículo del gel genérico, respectivamente.

<sup>2</sup> Se concluye la equivalencia de calcipotriol/betametasona gel y Daivobet® gel, si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia media se incluye en su totalidad dentro del rango de equivalencia de -15% a +15%.

<sup>3</sup> Superioridad de calcipotriol/betametasona gel frente al vehículo del gel genérico concluida, si el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la diferencia media es negativo, es decir, no incluye el cero.

### Población pediátrica

#### Cuero cabelludo

Se estudiaron los efectos sobre el metabolismo del calcio en dos estudios no controlados, abiertos, de 8 semanas, que incluyeron un total de 109 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuero cabelludo, que emplearon hasta 69 g de calcipotriol/betametasona gel a la semana. No se notificaron casos de hipercalcemia ni cambios clínicamente relevantes del calcio en orina. Se determinó la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH en 30 pacientes; un paciente experimentó una disminución de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH a las 4 semanas del tratamiento, la cual fue leve, sin manifestaciones clínicas y reversible.

### Cuero cabelludo y cuerpo

Se estudiaron los efectos sobre el metabolismo del calcio en un estudio no controlado, abierto, de 8 semanas de duración, en 107 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuero cabelludo y el cuerpo, que emplearon hasta 114,2 g de calcipotriol/betametasona gel a la semana. No se notificaron casos de hipercalcemia ni cambios clínicamente relevantes del calcio en orina. Se determinó la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH en 31 pacientes; cinco pacientes mostraron una disminución de la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH, de los cuales, 2 pacientes mostraron una disminución marginal. Cuatro de los pacientes experimentaron la disminución después de 4 semanas de tratamiento y dos mostraron la disminución tras 8 semanas de tratamiento, incluido un paciente que mostró disminución en ambos periodos. Estos eventos fueron leves, sin manifestaciones clínicas y reversibles.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La exposición sistémica a calcipotriol y betametasona dipropionato tras la aplicación tópica de calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel es comparable a calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g pomada en ratas y cerdos enanos. Los ensayos clínicos llevados a cabo con pomada marcada radiactivamente 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 cm<sup>2</sup>) 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 amplia y rápida. 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 ésteres de sulfato y glucurónido. 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 radiactivamente, 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 50 microgramos/g + 0,5 mg/g gel y calcipotriol/betametasona 50 microgramos/g + 0,5 mg/g 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 evidenciado toxicidad para la reproducción (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Los estudios de toxicidad para la reproducción 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 mostraron 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 mostrarán riesgos especiales de la betametasona dipropionato para los seres humanos. No se ha llevado a cabo ningún estudio de fotocarcinogénesis con betametasona dipropionato.

En estudios de tolerancia local llevados a cabo en conejos, calcipotriol/betametasona gel causó irritación de la piel de leve a moderada e irritación transitoria leve del ojo.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que la betametasona puede suponer un riesgo para el medio acuático.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Parafina líquida  
Polioxipropilén estearil éter  
Aceite de ricino hidrogenado  
Butilhidroxitolueno (E321)

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Tras la primera apertura: 6 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tubo cilíndrico blanco de HDPE con tapón de rosca blanco de PP. El tubo está incluido en una caja de cartón.

Tamaños de envases:

1 tubo de 30g

1 tubo de 60g.

Envases múltiples con 60 g (2 tubos de 30 g), y 120 g (2 tubos de 60 g).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlín  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Agosto 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>)