

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carexidil 5% spray cutaneo, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di carexidil 5% spray cutaneo, soluzione contengono 5 g di minoxidil.
Eccipienti con effetti noti: alcol etilico

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray cutaneo, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carexidil è indicato nel trattamento sintomatico dell'alopecia androgenica in uomini e donne.

Non è stata determinata l'efficacia di Carexidil nelle seguenti forme: alopecia congenita localizzata o generalizzata; alopecia cicatriziale di varia natura (post-traumatica, di origine psichica o infettiva); alopecia acuta diffusa da sostanze tossiche, da medicinali in cui la ricrescita di capelli è condizionata dalla soppressione della causa specifica; area celsi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Applicare una dose di 1 ml di Carexidil due volte al giorno, preferibilmente al mattino e alla sera, sulle aree interessate del cuoio capelluto. La dose è indipendente dalle dimensioni dell'area da trattare. La dose totale giornaliera non deve superare i 2 ml.

Prima che ci si possano aspettare prove di crescita dei capelli, può essere necessario attendere 3-4 mesi di applicazioni due volte al giorno.

L'inizio di tali segni e la loro intensità variano da paziente a paziente. In tutti i casi il medico dovrà valutare l'opportunità di sospendere il trattamento se entro 4 mesi non si osserva alcun risultato terapeutico.

Se si verifica una ricrescita, è necessario proseguire con l'applicazione di Carexidil due volte al giorno affinché la crescita dei capelli continui. La ricaduta allo stato di pre-trattamento a seguito della sospensione della terapia si verifica entro 3-4 mesi.

Popolazioni speciali

L'uso di Carexidil non è raccomandato nei pazienti di età superiore ai 55 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Popolazione pediatrica

L'uso di Carexidil non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Modo di somministrazione

Usare Carexidil solo seguendo le istruzioni. Applicare Carexidil solo su capelli e cuoio capelluto completamente asciutti. I capelli non devono essere lavati dopo aver applicato Carexidil. Non applicare Carexidil in altre aree del corpo. Dopo aver applicato Carexidil lavarsi le mani con cura.

Durante il trattamento con Carexidil, possono essere utilizzati altri prodotti cosmetici per capelli, seguendo le istruzioni sotto riportate:

- utilizzare uno shampoo delicato.
- è necessario lasciare penetrare Carexidil nel cuoio capelluto prima di utilizzare prodotti per l'acconciatura. Non mescolare con altre preparazioni da applicare sul cuoio capelluto.
- non vi sono informazioni disponibili sull'eventualità che trattamenti con tinta per capelli o permanente alterino l'effetto di Carexidil. Tuttavia, per evitare una possibile irritazione del cuoio capelluto, il paziente deve accertarsi che Carexidil sia stato completamente lavato via dai capelli e dal cuoio capelluto prima di utilizzare questi prodotti chimici.

Istruzioni per l'uso

10 pulsazioni equivalgono ad 1 ml di soluzione erogata.

Svitare il tappo bianco in polipropilene. Inserire l'applicatore spray sul flacone ed avvitare saldamente. Applicare l'estensore sullo stelo, premere per fissarlo saldamente. Orientare l'estensore verso l'area da trattare, spruzzare una volta e distribuire Carexidil con la punta delle dita sull'area da trattare. Ripetere l'operazione per un totale di 10 volte per raggiungere l'applicazione di una dose di 1 ml di soluzione. Evitare di inalare i vapori.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al minoxidil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Carexidil non deve essere impiegato in presenza di coronaropatie, aritmie, scompenso cardiaco congestizio o valvulopatie.

Non impiegare in gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che si prevede di sottoporre a terapia con Carexidil devono avere un'anamnesi ed essere sottoposti ad esami fisici. Il medico deve appurare che il paziente abbia un cuoio capelluto normale e sano, ad esempio non arrossato, infiammato, infetto, irritato o dolente.

Il minoxidil non è indicato quando non vi è anamnesi familiare di perdita dei capelli, la perdita dei capelli è improvvisa e/o a chiazze, causata dal parto o quando la sua causa è ignota.

Con l'utilizzo di minoxidil, alcuni pazienti hanno manifestato modifiche del colore e/o della struttura dei capelli.

Può verificarsi un aumento della caduta dei capelli a causa dell'azione del minoxidil di mutazione dei capelli dalla fase telogen di riposo alla fase anagen di crescita (i vecchi capelli cadono quando i nuovi capelli crescono al loro posto). Generalmente questo aumento temporaneo della caduta si verifica tra due e sei settimane dopo l'inizio del trattamento e si riduce entro un paio di settimane (primo segnale dell'efficacia del minoxidil). Se la caduta persiste, gli utilizzatori devono interrompere l'utilizzo di Carexidil e consultare il medico.

L'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso, interrompere il trattamento e consultare il medico per istituire idonea terapia.

Benché estesi studi clinici effettuati con minoxidil non abbiano dimostrato che vi sia un assorbimento di questo principio attivo sufficiente a causare effetti sistemici, si verifica un certo assorbimento di minoxidil attraverso il cuoio capelluto ed esiste il rischio potenziale di effetti sistemici quali ritenzione di sali e liquidi, edema generalizzato e locale, effusione pericardica, pericardite, tamponamento cardiaco, tachicardia, angina o aumento dell'ipotensione ortostatica indotta da farmaci antiipertensivi come la guanetidina e derivati.

In presenza di disturbi cardiovascolari, compresa l'ipertensione, è necessaria attenta valutazione medica.

Il paziente deve interrompere l'utilizzo di Carexidil e consultare un medico se viene individuata ipotensione o se il paziente manifesta dolore toracico, accelerazione del battito cardiaco, debolezza, capogiri, aumento di peso improvviso e inspiegato, mani o piedi gonfi, arrossamento persistente, reazioni dermatologiche o irritazione del cuoio capelluto, o se si manifestano altri nuovi sintomi inattesi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con anamnesi di disturbi cardiaci latenti devono essere avvertiti che Carexidil può peggiorare questi disturbi. I pazienti devono essere periodicamente tenuti sotto controllo per individuare ogni sospetto di effetti sistemici provocati dal minoxidil.

L'ingerimento accidentale può causare eventi avversi cardiaci gravi. I pazienti devono evitare di inalare il prodotto quando si usa l'applicatore spray.

Nell'eventualità di effetti indesiderati sistemici o reazioni dermatologiche, sospendere la somministrazione del farmaco.

La crescita di peli superflui può essere causata dal trasferimento del prodotto su aree diverse dal cuoio capelluto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Carexidil 5% spray cutaneo, soluzione contiene:

- alcol etilico: può causare bruciore e irritazione agli occhi. In caso di contatto accidentale con superfici sensibili (occhi, pelle escoriata e membrane mucose), l'area dovrà essere bagnata con grandi quantità di acqua fresca di rubinetto;

~~Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.~~

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Carexidil non deve essere utilizzato in concomitanza con altri medicinali applicati a livello topico sul cuoio capelluto (corticosteroidi, tretinoina e antralin).

Non si conoscono al momento altre interazioni associate all'impiego di minoxidil. Benché non sia stata dimostrata clinicamente, esiste la possibilità di aumento dell'ipotensione ortostatica in pazienti sottoposti a terapia concomitante con vasodilatatori periferici.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Carexidil non deve essere utilizzato in gravidanza e durante l'allattamento e nelle donne in età fertile che non fanno uso di anticoncezionali.

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato un rischio per il feto a livelli di esposizione molto più elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale negli umani non è noto.

Allattamento

Il minoxidil assorbito a livello sistemico è escreto nel latte materno. L'effetto del minoxidil sui neonati/bambini non è noto.

Fertilità

Non vi sono studi adeguati e ben controllati relativamente alla fertilità femminile.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla fertilità, una riduzione dei concepimenti e dei tassi di impianto, così come una riduzione del numero di prole viva a livelli di esposizione molto più elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale negli umani non è noto.

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

In base alla farmacodinamica e al profilo di sicurezza globale del minoxidil, non è previsto che Carexidil interferisca con la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse al minoxidil per uso topico è definita mediante la seguente convenzione:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse riportate durante studi clinici

La sicurezza del minoxidil per uso cutaneo viene basata sui dati provenienti da 7 studi clinici randomizzati controllati con placebo in adulti che valutano minoxidil soluzione 2% e 5% (Tabella 1), e due studi clinici randomizzati controllati con placebo in adulti che valutano un minoxidil schiuma cutanea 5% (Tabella 2).

Tabella 1: sono riportate le reazioni avverse registrate con una frequenza $\geq 1\%$ in soggetti adulti in trattamento con Minoxidil con 2% o 5% soluzione per via topica, in studi clinici randomizzati controllati con placebo.

Classificazione Organo Sistemica Reazioni avverse	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Edema periferico	Comuni
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Molto comuni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Dispnea	Comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Dermatite, Dermatite acneiforme, Ipertricosi, Prurito, Eruzione cutanea	Comuni

Tabella 2: sono riportate le reazioni avverse registrate con una frequenza $\geq 1\%$ in soggetti adulti in trattamento con Minoxidil con 5% schiuma per via topica, in studi clinici randomizzati controllati con placebo.

Classificazione Organo Sistemica Reazioni avverse	Frequenza
Esami diagnostici	
Aumento di peso	Comuni

Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito, Eruzione cutanea	Comuni

Reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing

Nella **Tabella 3**, sono riportate le reazioni avverse raccolte nell'esperienza post marketing frequenziate in base all'incidenza delle segnalazioni spontanee

Classificazione organo sistemica	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso		
	Non comuni	Capogiro, Vertigine, Formicolio, Neurite, Alterazioni del gusto, Sensazione di bruciore.
Patologie dell'occhio		
	Non comuni	Disturbi visivi
	Rari	Irritazione degli occhi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
	Non comuni	Infezione dell'orecchio, Otite esterna.
Patologie vascolari		
	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Ipotensione
Patologie cardiache		
	Rari	Palpitazioni, Tachicardia.
Patologie gastrointestinali		
	Molto rari	Nausea, Vomito.
Patologie epato-biliari		
	Rari	Epatite
Patologie renali e urinarie		
	Rari	Calcoli renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
	Rari	Disfunzione sessuale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		

Classificazione organo sistemica	Frequenza	Reazioni avverse
	Non comuni	Irritazione, Dolore, Eritema, Edema Desquamazione cutanea, Eczema, Reazione allergica, Sensibilizzazione, Orticaria, Eritema generalizzato ed Edema della faccia. Dermatite (comprese dermatite da contatto, della sede di applicazione, allergica, atopica e seborroica). Secchezza della cute (compresa secchezza della sede di applicazione), Bolle, Acne.
	Rari	Sanguinamento ed ulcerazione, Vescicolazione, Esacerbazione della perdita di capelli, Alopecia.
	Molto rari	Perdita temporanea dei capelli, Cambi nel colore del capello, Struttura del capello anormale.
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto rari	Angioedema, Ipersensibilità, Dermatite da contatto.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Non comuni	Debolezza
	Molto rari	Dolore toracico

La natura e la gravità delle reazioni rilevate sono simili nel trattamento con minoxidil al 2% e al 5%, ma la loro incidenza risulta più elevata in quest'ultimo.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Se vengono applicate dosi di Carexidil superiori a quelle raccomandate o su aree del corpo diverse dal cuoio capelluto, può potenzialmente verificarsi un aumento dell'assorbimento sistemico del minoxidil.

L'ingestione accidentale di minoxidil può portare a seri effetti indesiderati. A seguito di ingestione accidentale, il minoxidil viene assorbito totalmente attraverso il tratto gastroenterico e può provocare effetti sistemici relativi alla sua azione vasodilatatrice.

I segni e i sintomi di sovradosaggio da minoxidil sono principalmente di tipo cardiovascolare associati alla ritenzione idro-sodica e possono verificarsi anche tachicardia, ipotensione, debolezza e vertigini.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio da minoxidil deve essere sintomatico e di supporto.

La ritenzione di liquidi può essere trattata con una appropriata terapia diuretica. La tachicardia può essere tenuta sotto controllo somministrando un agente beta-bloccante. L'ipotensione può essere

trattata con la somministrazione endovenosa di normale soluzione salina. Farmaci ad azione simpaticomimetica, quali noradrenalina e adrenalina, devono essere evitati per la loro eccessiva attività stimolante cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica. Altri dermatologici, codice ATC D11AX01

Il minoxidil stimola la crescita e stabilizza la perdita dei capelli in individui affetti da alopecia androgenica. Il preciso meccanismo d'azione del minoxidil per il trattamento topico dell'alopecia non è stato del tutto compreso, ma il minoxidil può bloccare il processo di perdita dei capelli e stimolare la ricrescita in caso di alopecia androgenetica nei seguenti modi:

- aumento del diametro del fusto dei capelli;
- stimolazione della crescita anagen;
- prolungamento della fase anagen;
- stimolazione della ripresa anagen dalla fase telogen.

Come vasodilatatore periferico, il minoxidil topico migliora la microcircolazione ai follicoli piliferi. Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è stimolato dal minoxidil e VEGF è probabilmente responsabile della maggior fenestrazione capillare, indicativa dell'alta attività metabolica osservata durante la fase anagen.

Lo stimolo alla crescita dei capelli ha inizio in genere dopo circa 3-4 mesi di applicazione del prodotto e varia da paziente a paziente.

Quando il trattamento viene interrotto, cessa la crescita di nuovi capelli e la ricomparsa dei sintomi pre-trattamento si verifica entro 3-4 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento sistemico del minoxidil applicato a livello topico da parte della cute normale intatta è ridotto. L'assorbimento sistemico del minoxidil dalle soluzioni applicate a livello topico va dall'1% al 2 % della dose totale applicata. L'effetto di malattie dermatologiche concomitanti sull'assorbimento, è sconosciuto.

In uno studio condotto su soli uomini, la curva di AUC del minoxidil per la soluzione 2% è stata in media di 7,54 ng • h/ml rispetto a quella di una formulazione orale al 2,5 mg che è risultata in media di 35,1 ng • h/ml. Il picco della concentrazione plasmatica media (C_{max}) per la soluzione topica è stato di 1.25 ng/mL rispetto a quello per la formulazione orale al 2,5 mg che è stato di 18.5 ng/ml.

Distribuzione

Il minoxidil non supera la barriera ematoencefalica.

Un metodo di ultrafiltrazione in vitro ha dimostrato un legame reversibile alle proteine plasmatiche umane tra i 37 - 39%.

Biotrasformazione

Circa il 60% del minoxidil assorbito dopo l'applicazione topica è metabolizzato in glucuronide di minoxidil, principalmente nel fegato.

Eliminazione

L'emivita del minoxidil somministrato per via topica è in media di 22 ore, comparato con 1,49 ore della formulazione orale.

Il minoxidil e i suoi metaboliti sono escreti quasi completamente nelle urine, con un grado di eliminazione molto ridotto nelle feci.

Le clearances renali del minoxidil e del minoxidil glucuronide calcolati da dati provenienti dalla formulazione orale sono stati in media rispettivamente di 261 mL/min e 290 mL/min.

Dopo l'interruzione del trattamento, circa il 95% del minoxidil applicato a livello topico viene eliminato entro quattro giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia della sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

I dati relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

DL₅₀, somministrazione orale:

- ratto: fra 1321 e 3492 mg/kg;

- topo: fra 2456 e 2648 mg/kg.

DL₅₀, somministrazione cutanea:

- ratto: > 2007 mg/kg.

In esperimenti di cancerogenesi eseguiti su ratti e topi sono stati segnalati casi di tumori mammari in topi femmine e di tumori delle ghiandole surrenali e del prepuzio in ratti maschi. Non esistono tuttavia evidenze che tali risultati siano predittivi di analogo rischio per l'uomo.

Teratogenicità

Gli studi sulla tossicità riproduttiva animale su ratti e conigli ha evidenziato segni di tossicità materna ed un rischio per il feto a livelli di esposizione molto più elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana (da 19 a 570 volte l'esposizione umana). Un ridotto e remoto rischio di danno fetale è possibile negli umani.

Fertilità

Nei ratti, dosi di minoxidil uguali o superiori a 9 mg/kg (almeno 25 volte l'esposizione umana) somministrate per via sottocutanea sono state associate a riduzioni dei tassi di concepimento ed impianto e a riduzioni del numero di prole viva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool etilico (96%), glicerolo, acido 2-butendioico polimero con metossietene, monobutil estere e acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La validità dopo prima apertura del contenitore è di 30 giorni nelle normali condizioni di utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE da 60 ml con tappo in PP. La confezione contiene una pompa dosatrice per l'applicazione cutanea.

10 pulsazioni equivalgono ad 1 ml di soluzione erogata.

Disponibile in confezioni contenenti: 1, 2, 3 o 4 flaconi da 60 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Difa Cooper S.p.A.

Via Milano, 160

21042 Caronno Pertusella (VA)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

037291010 5% spray cutaneo, soluzione" 1 Flacone in HDPE da 60 ml dotato di pompa dosatrice.

037291059 5% spray cutaneo, soluzione" 2 Flaconi in HDPE da 60 ml dotati di pompa dosatrice.

037291061 5% spray cutaneo, soluzione" 3 Flaconi in HDPE da 60 ml dotati di pompa dosatrice.

037291073 5% spray cutaneo, soluzione" 4 Flaconi in HDPE da 60 ml dotati di pompa dosatrice.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/10/2008

Data del rinnovo più recente: 15/01/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carexidil 2% spray cutaneo, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di Carexidil 2% spray cutaneo, soluzione contengono 2 g di minoxidil.
Eccipienti con effetti noti: alcol etilico, glicole propilenico

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray cutaneo, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carexidil è indicato nel trattamento sintomatico dell'alopecia androgenica in uomini e donne.

Non è stata determinata l'efficacia di Carexidil nelle seguenti forme: alopecia congenita localizzata o generalizzata; alopecia cicatriziale di varia natura (post-traumatica, di origine psichica o infettiva); alopecia acuta diffusa da sostanze tossiche, da medicinali in cui la ricrescita di capelli è condizionata dalla soppressione della causa specifica; area celsi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Applicare una dose di 1 ml di Carexidil due volte al giorno, preferibilmente al mattino e alla sera, sulle aree interessate del cuoio capelluto. La dose è indipendente dalle dimensioni dell'area da trattare. La dose totale giornaliera non deve superare i 2 ml.

Prima che ci si possano aspettare prove di crescita dei capelli, può essere necessario attendere 3-4 mesi di applicazioni due volte al giorno.

L'inizio di tali segni e la loro intensità variano da paziente a paziente. In tutti i casi il medico dovrà valutare l'opportunità di sospendere il trattamento se entro 4 mesi non si osserva alcun risultato terapeutico.

Se si verifica una ricrescita, è necessario proseguire con l'applicazione di Carexidil due volte al giorno affinché la crescita dei capelli continui. La ricaduta allo stato di pre-trattamento a seguito della sospensione della terapia si verifica entro 3-4 mesi.

Popolazioni speciali

L'uso di Carexidil non è raccomandato nei pazienti di età superiore ai 55 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Popolazione pediatrica

L'uso di Carexidil non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Modo di somministrazione

Usare Carexidil solo seguendo le istruzioni. Applicare Carexidil solo su capelli e cuoio capelluto completamente asciutti. I capelli non devono essere lavati dopo aver applicato Carexidil. Non applicare Carexidil in altre aree del corpo. Dopo aver applicato Carexidil lavarsi le mani con cura.

Durante il trattamento con Carexidil, possono essere utilizzati altri prodotti cosmetici per capelli, seguendo le istruzioni sotto riportate:

- utilizzare uno shampoo delicato.
- è necessario lasciare penetrare Carexidil nel cuoio capelluto prima di utilizzare prodotti per l'acconciatura. Non mescolare con altre preparazioni da applicare sul cuoio capelluto.
- non vi sono informazioni disponibili sull'eventualità che trattamenti con tinta per capelli o permanente alterino l'effetto di Carexidil. Tuttavia, per evitare una possibile irritazione del cuoio capelluto, il paziente deve accertarsi che Carexidil sia stato completamente lavato via dai capelli e dal cuoio capelluto prima di utilizzare questi prodotti chimici.

Istruzioni per l'uso

10 pulsazioni equivalgono ad 1 ml di soluzione erogata.

Svitare il tappo bianco in polipropilene. Inserire l'applicatore spray sul flacone ed avvitare saldamente. Applicare l'estensore sullo stelo, premere per fissarlo saldamente. Orientare l'estensore verso l'area da trattare, spruzzare una volta e distribuire Carexidil con la punta delle dita sull'area da trattare. Ripetere l'operazione per un totale di 10 volte per raggiungere l'applicazione di una dose di 1 ml di soluzione. Evitare di inalare i vapori.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Carexidil non deve essere impiegato in presenza di coronaropatie, aritmie, scompenso cardiaco congestizio o valvulopatie. Non impiegare in gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che si prevede di sottoporre a terapia con Carexidil devono avere un'anamnesi ed essere sottoposti ad esami fisici. Il medico deve appurare che il paziente abbia un cuoio capelluto normale e sano, ad esempio non arrossato, infiammato, infetto, irritato o dolente.

Il minoxidil non è indicato quando non vi è anamnesi familiare di perdita dei capelli, la perdita dei capelli è improvvisa e/o a chiazze, causata dal parto o quando la sua causa è ignota.

Con l'utilizzo di minoxidil, alcuni pazienti hanno manifestato modifiche del colore e/o della struttura dei capelli.

Può verificarsi un aumento della caduta dei capelli a causa dell'azione del minoxidil di mutazione dei capelli dalla fase telogen di riposo alla fase anagen di crescita (i vecchi capelli cadono quando i nuovi capelli crescono al loro posto). Generalmente questo aumento temporaneo della caduta si verifica tra due e sei settimane dopo l'inizio del trattamento e si riduce entro un paio di settimane (primo segnale dell'efficacia del minoxidil). Se la caduta persiste, gli utilizzatori devono interrompere l'utilizzo di Carexidil e consultare il medico.

L'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso, interrompere il trattamento e consultare il medico per istituire idonea terapia.

Benché estesi studi clinici effettuati con minoxidil non abbiano dimostrato che vi sia un assorbimento di questo principio attivo sufficiente a causare effetti sistemici, si verifica un certo assorbimento di minoxidil attraverso il cuoio capelluto ed esiste il rischio potenziale di effetti sistemici quali ritenzione di sali e liquidi, edema generalizzato e locale, effusione pericardica, pericardite, tamponamento cardiaco, tachicardia, angina o aumento dell'ipotensione ortostatica indotta da farmaci antiipertensivi come la guanetidina e derivati.

In presenza di disturbi cardiovascolari, compresa l'ipertensione, è necessaria attenta valutazione medica.

Il paziente deve interrompere l'utilizzo di Carexidil e consultare un medico se viene individuata ipotensione o se il paziente manifesta dolore toracico, accelerazione del battito cardiaco, debolezza, capogiri, aumento di peso improvviso e inspiegato, mani o piedi gonfi, arrossamento persistente, reazioni dermatologiche o irritazione del cuoio capelluto, o se si manifestano altri nuovi sintomi inattesi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con anamnesi di disturbi cardiaci latenti devono essere avvertiti che Carexidil può peggiorare questi disturbi. I pazienti devono essere periodicamente tenuti sotto controllo per individuare ogni sospetto di effetti sistemici provocati dal minoxidil.

L'ingerimento accidentale può causare eventi avversi cardiaci gravi. I pazienti devono evitare di inalare il prodotto quando si usa l'applicatore spray.

Nell'eventualità di effetti indesiderati sistemici o reazioni dermatologiche, sospendere la somministrazione del farmaco.

La crescita di peli superflui può essere causata dal trasferimento del prodotto su aree diverse dal cuoio capelluto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Carexidil 2% spray cutaneo, soluzione contiene:

- alcol etilico: può causare bruciore e irritazione agli occhi. In caso di contatto accidentale con superfici sensibili (occhi, pelle escoriata e membrane mucose), l'area dovrà essere bagnata con grandi quantità di acqua fresca di rubinetto;
- glicole propilenico: può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Carexidil non deve essere utilizzato in concomitanza con altri medicinali applicati a livello topico sul cuoio capelluto (corticosteroidi, tretinoina e antralin).

Non si conoscono al momento altre interazioni associate all'impiego di minoxidil. Benché non sia stata dimostrata clinicamente, esiste la possibilità di aumento dell'ipotensione ortostatica in pazienti sottoposti a terapia concomitante con vasodilatatori periferici.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Minoxidil non deve essere utilizzato in gravidanza e durante l'allattamento e nelle donne in età fertile che non fanno uso di anticoncezionali.

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato un rischio per il feto a livelli di esposizione molto più elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale negli umani non è noto.

Allattamento

Il minoxidil assorbito a livello sistemico è escreto nel latte materno. L'effetto del minoxidil sui neonati/bambini non è noto.

Fertilità

Non vi sono studi adeguati e ben controllati relativamente alla fertilità femminile.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla fertilità, una riduzione dei concepimenti e dei tassi di impianto, così come una riduzione del numero di prole viva a livelli di esposizione molto

più elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale negli umani non è noto.

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

In base alla farmacodinamica e al profilo di sicurezza globale del minoxidil, non è previsto che Carexidil interferisca con la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse al minoxidil per uso topico è definita mediante la seguente convenzione:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse riportate durante studi clinici

La sicurezza del minoxidil per uso cutaneo viene basata sui dati provenienti da 7 studi clinici randomizzati controllati con placebo in adulti che valutano minoxidil soluzione 2% e 5% (Tabella 1), e due studi clinici randomizzati controllati con placebo in adulti che valutano un minoxidil schiuma cutanea 5% (Tabella 2).

Tabella 1: sono riportate le reazioni avverse registrate con una frequenza $\geq 1\%$ in soggetti adulti in trattamento con Minoxidil con 2% o 5% soluzione per via topica, in studi clinici randomizzati controllati con placebo.

Classificazione Organo Sistemica Reazioni avverse	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Edema periferico	Comuni
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Molto comuni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Dispnea	Comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Dermatite, Dermatite acneiforme, Ipertricosi, Prurito, Eruzione cutanea	Comuni

Tabella 2: sono riportate le reazioni avverse registrate con una frequenza $\geq 1\%$ in soggetti adulti in trattamento con Minoxidil con 5% schiuma per via topica, in studi clinici randomizzati controllati con placebo.

Classificazione Organo Sistemica Reazioni avverse	Frequenza
Esami diagnostici	
Aumento di peso	Comuni

Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito, Eruzione cutanea	Comuni

Reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing

Nella **Tabella 3**, sono riportate le reazioni avverse raccolte nell'esperienza post marketing frequenziate in base all'incidenza delle segnalazioni spontanee

Classificazione organo sistemica	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso		
	Non comuni	Capogiro, Vertigine, Formicolio, Neurite, Alterazioni del gusto, Sensazione di bruciore.
Patologie dell'occhio		
	Non comuni	Disturbi visivi
	Rari	Irritazione degli occhi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
	Non comuni	Infezione dell'orecchio, Otite esterna.
Patologie vascolari		
	Comuni	Iperensione
	Non comuni	Ipotensione
Patologie cardiache		
	Rari	Palpitazioni, Tachicardia.
Patologie gastrointestinali		
	Molto rari	Nausea, Vomito.
Patologie epato-biliari		
	Rari	Epatite
Patologie renali e urinarie		
	Rari	Calcoli renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
	Rari	Disfunzione sessuale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		

Classificazione organo sistemica	Frequenza	Reazioni avverse
	Non comuni	Irritazione, Dolore, Eritema, Edema, Desquamazione cutanea, Eczema, Reazione allergica, Sensibilizzazione, Orticaria, Eritema generalizzato ed Edema della faccia. Dermatite (comprese dermatite da contatto, della sede di applicazione, allergica, atopica e seborroica). Secchezza della cute (compresa secchezza della sede di applicazione), Bolle, Acne.
	Rari	Sanguinamento ed ulcerazione, Vescicolazione, Esacerbazione della perdita di capelli, Alopecia.
	Molto rari	Perdita temporanea dei capelli, Cambi nel colore del capello, Struttura del capello anormale.
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto rari	Angioedema, Ipersensibilità, Dermatite da contatto.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Non comuni	Debolezza
	Molto rari	Dolore toracico

La natura e la gravità delle reazioni rilevate sono simili nel trattamento con minoxidil al 2% e al 5%, ma la loro incidenza risulta più elevata in quest'ultimo.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Se vengono applicate dosi di Carexidil superiori a quelle raccomandate o su aree del corpo diverse dal cuoio capelluto, può potenzialmente verificarsi un aumento dell'assorbimento sistemico del minoxidil.

L'ingestione accidentale di minoxidil può portare a seri effetti indesiderati. A seguito di ingestione accidentale, il minoxidil viene assorbito totalmente attraverso il tratto gastroenterico e può provocare effetti sistemici relativi alla sua azione vasodilatatrice.

I segni e i sintomi di sovradosaggio da minoxidil sono principalmente di tipo cardiovascolare associati alla ritenzione idro-sodica e possono verificarsi anche tachicardia, ipotensione, debolezza e vertigini.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio da minoxidil deve essere sintomatico e di supporto.

La ritenzione di liquidi può essere trattata con una appropriata terapia diuretica. La tachicardia può essere tenuta sotto controllo somministrando un agente beta-bloccante. L'ipotensione può essere trattata con la somministrazione endovenosa di normale soluzione salina. Farmaci ad azione simpaticomimetica, quali noradrenalina e adrenalina, devono essere evitati per la loro eccessiva attività stimolante cardiaca.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica. Altri dermatologici, codice ATC D11AX01

Il minoxidil stimola la crescita e stabilizza la perdita dei capelli in individui affetti da alopecia androgenica. Il preciso meccanismo d'azione del minoxidil per il trattamento topico dell'alopecia non è stato del tutto compreso, ma il minoxidil può bloccare il processo di perdita dei capelli e stimolare la ricrescita in caso di alopecia androgenetica nei seguenti modi:

- aumento del diametro del fusto dei capelli;
- stimolazione della crescita anagen;
- prolungamento della fase anagen;
- stimolazione della ripresa anagen dalla fase telogen.

Come vasodilatatore periferico, il minoxidil topico migliora la microcircolazione ai follicoli piliferi. Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è stimolato dal minoxidil e VEGF è probabilmente responsabile della maggior fenestrazione capillare, indicativa dell'alta attività metabolica osservata durante la fase anagen.

Lo stimolo alla crescita dei capelli ha inizio in genere dopo circa 3-4 mesi di applicazione del prodotto e varia da paziente a paziente.

Quando il trattamento viene interrotto, cessa la crescita di nuovi capelli e la ricomparsa dei sintomi pre-trattamento si verifica entro 3-4 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento sistemico del minoxidil applicato a livello topico da parte della cute normale intatta è ridotto. L'assorbimento sistemico del minoxidil dalle soluzioni applicate a livello topico va dall'1% al 2 % della dose totale applicata. L'effetto di malattie dermatologiche concomitanti sull'assorbimento, è sconosciuto.

In uno studio condotto su soli uomini, la curva di AUC del minoxidil per la soluzione 2% è stata in media di 7,54 ng • h/ml rispetto a quella di una formulazione orale al 2,5 mg che è risultata in media di 35,1 ng • h/ml. Il picco della concentrazione plasmatica media (C_{max}) per la soluzione topica è stato di 1.25 ng/mL rispetto a quello per la formulazione orale al 2,5 mg che è stato di 18.5 ng/ml.

Distribuzione

Il minoxidil non supera la barriera ematoencefalica.

Un metodo di ultrafiltrazione in vitro ha dimostrato un legame reversibile alle proteine plasmatiche umane tra i 37 - 39%.

Biotrasformazione

Circa il 60% del minoxidil assorbito dopo l'applicazione topica è metabolizzato in glucuronide di minoxidil, principalmente nel fegato.

Eliminazione

L'emivita del minoxidil somministrato per via topica è in media di 22 ore, comparato con 1,49 ore della formulazione orale.

Il minoxidil e i suoi metaboliti sono escreti quasi completamente nelle urine, con un grado di eliminazione molto ridotto nelle feci.

Le clearances renali del minoxidil e del minoxidil glucuronide calcolati da dati provenienti dalla formulazione orale sono stati in media rispettivamente di 261 mL/min e 290 mL/min.

Dopo l'interruzione del trattamento, circa il 95% del minoxidil applicato a livello topico viene eliminato entro quattro giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia della sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

I dati relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

DL₅₀, somministrazione orale:

- ratto: fra 1321 e 3492 mg/kg;

- topo: fra 2456 e 2648 mg/kg.

DL₅₀, somministrazione cutanea:

- ratto: > 2007 mg/kg.

In esperimenti di cancerogenesi eseguiti su ratti e topi sono stati segnalati casi di tumori mammari in topi femmine e di tumori delle ghiandole surrenali e del prepuzio in ratti maschi. Non esistono tuttavia evidenze che tali risultati siano predittivi di analogo rischio per l'uomo.

Teratogenicità

Gli studi sulla tossicità riproduttiva animale su ratti e conigli ha evidenziato segni di tossicità materna ed un rischio per il feto a livelli di esposizione molto più elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana (da 19 a 570 volte l'esposizione umana). Un ridotto e remoto rischio di danno fetale è possibile negli umani.

Fertilità

Nei ratti, dosi di minoxidil uguali o superiori a 9 mg/kg (almeno 25 volte l'esposizione umana) somministrate per via sottocutanea sono state associate a riduzioni dei tassi di concepimento ed impianto e a riduzioni del numero di prole viva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool etilico 96%, glicole propilenico e acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La validità dopo prima apertura del contenitore è di 30 giorni nelle normali condizioni di utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE da 60 ml con tappo in PP. La confezione contiene una pompa dosatrice per l'applicazione cutanea.

10 pulsazioni equivalgono ad 1 ml di soluzione erogata.

Disponibile in confezioni contenenti: 1, 2, 3 o 4 flaconi da 60 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Difa Cooper S.p.A.

Via Milano, 160

21042 Caronno Pertusella (VA)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

037291046 "2% Spray cutaneo, soluzione" 1 Flacone in HDPE da 60 ml dotato di pompa dosatrice.

037291085 "2% Spray cutaneo, soluzione" 2 Flaconi in HDPE da 60 ml dotati di pompa dosatrice.

037291097 "2% Spray cutaneo, soluzione" 3 Flaconi in HDPE da 60 ml dotati di pompa dosatrice.

037291109 "2% Spray cutaneo, soluzione" 4 Flaconi in HDPE da 60 ml dotati di pompa dosatrice.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

23/11/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO