

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carediesse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di shampoo contiene 10 mg di ciclopirox.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Shampoo.

Soluzione traslucida, quasi incolore tendente al giallognolo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carediesse è indicato per il trattamento della dermatite seborroica del cuoio capelluto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per uso cutaneo.

Per il trattamento iniziale dei sintomi della dermatite seborroica, Carediesse si applica al cuoio capelluto una o due volte alla settimana, a seconda della severità, per 4 settimane.

Per la successiva profilassi dei sintomi, il trattamento può essere continuato per altre 12 settimane.

L'utilizzo di Carediesse va limitato ad un massimo di 16 settimane di uso continuo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Carediesse nei bambini non sono state indagate. Non ci sono dati disponibili.

Modalità di somministrazione

Il contenuto di un tappo dosatore (circa 5 ml) di Carediesse va applicato sui capelli bagnati e sul cuoio capelluto frizionando sino alla formazione di schiuma. Quest'ultima va poi massaggiata a fondo sul cuoio capelluto. Se i capelli sono più lunghi delle spalle, vanno utilizzati sino a due tappi dosatori di shampoo (circa 10 ml). Carediesse va lasciato agire per 3 minuti e poi risciacquato con acqua.

4.3 Controindicazioni

Carediesse non deve essere usato in caso di ipersensibilità accertata al ciclopirox, alla ciclopirox-olamina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

È necessario informare i pazienti, durante l'uso di Carediesse, di evitare il contatto con gli occhi. In caso di contatto accidentale con gli occhi, sciacquarli con abbondante quantità di acqua.

L'acido benzoico e il sodio benzoato possono causare irritazione lieve della cute, degli occhi e delle mucose.

In caso di irritazione o sensibilizzazione dopo uso prolungato del prodotto, il trattamento va sospeso e va instaurata altra terapia appropriata.

Sono stati osservati cambiamenti di colore dei capelli, soprattutto in pazienti con capelli danneggiati da agenti chimici (ad esempio causato dalla colorazione dei capelli) o capelli bianchi o grigi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono noti casi di interazioni tra ciclopirox ed altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Per ciclopirox non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale o sul parto. Tuttavia, non vi sono dati sufficienti relativi ai possibili effetti a lungo termine sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Si deve usare cautela quando il medicinale è prescritto alle donne in gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se il ciclopirox sia escreto nel latte materno negli esseri umani. Quindi, le donne che allattano al seno non devono usare Carediesse.

Fertilità:

Non sono stati condotti studi sugli effetti del ciclopirox sulla fertilità umana. Indice di ridotta fertilità è stato trovato nei ratti alla dose di 5 mg / kg dopo la somministrazione orale (vedi paragrafo 5.3)

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Disturbi del sistema immunitario

Rari (>1/10.000 a <1/1.000): si può verificare dermatite allergica da contatto.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni (>1/1.000 a <1/100): alterazioni dei capelli, quali opacità e pesantezza, lieve secchezza dei capelli, lievi perdita di capelli o cambiamenti del colore e reazioni cutanee al sito d'applicazione quali irritazione ed eczema e disturbi soggettivi come bruciore e prurito.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno esperienze riguardanti il sovradosaggio con preparati contenenti il ciclopirox. Tuttavia, non sono previsti effetti sistemici importanti se Carediesse viene usato troppo di frequente.

In caso di ingestione accidentale, instaurare una terapia adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche.

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici. Codice ATC: D01AE14 (altri antimicotici per uso topico).

Meccanismo di azione

Il meccanismo d'azione è molto complesso intervenendo in una vasta gamma di processi metabolici nella cellula fungina. A differenza della maggior parte degli agenti antimicotici, il ciclopirox non interferisce con la biosintesi sterolica. Il principale meccanismo nelle cellule fungine si basa sull'elevata affinità del ciclopirox per i cationi metallici trivalenti come il Fe³⁺. La cattura di questo co-fattore enzimatico essenziale porta ad un effetto inibente sugli enzimi quali i citocromi, che sono coinvolti nei processi di trasporto degli elettroni nel mitocondrio durante la produzione di energia. Inoltre, l'attività di catalasi e perossidasi, responsabili della degradazione intracellulare dei perossidi tossici, è fortemente ridotta in presenza del farmaco. Conseguentemente, il ciclopirox inibisce il metabolismo dei funghi tramite interferenza con i meccanismi di trasporto che sono localizzati nella membrana cellulare fungina. Tale meccanismo d'azione particolare del ciclopirox suggerisce che vi è un basso rischio di sviluppare resistenza e riduce al minimo il rischio di resistenza crociata con altri antimicotici quali gli azolici e le allilamine.

Proprietà farmacodinamiche

Il ciclopirox è un N-idrossipiridone antimicotico a largo spettro con effetto fungicida sui dermatofiti

patogeni, sulle muffe e sui lieviti, compreso *Pityrosporum ovale*, che viene considerato la causa principale della dermatite seborroica.

Negli studi preclinici si è evidenziata una curva dose-risposta molto ripida e ciò indica un'azione non solo fungistatica ma anche fungicida, un pH-ottimale favorevole, una lunga durata d'azione, una ridotta influenza delle proteine sulle concentrazioni inibitorie, una buona penetrazione negli strati più profondi dell'epidermide ed anche attività antibatterica contro i batteri aerobi sia Gram-positivi che Gram-negativi.

L'effetto di Carediesse sulla vitalità di *Pityrosporum ovale* è stato studiato in un modello di cute ritagliata dal dorso di maiali ed è risultato che lo shampoo è attivo anche per brevi periodi di trattamento. Studi per valutare la penetrazione nello strato corneo di cute ritagliata dai maiali hanno rivelato che è sufficiente un breve periodo di contatto con Carediesse per ottenere concentrazioni attive del farmaco anche negli strati più profondi dello strato corneo.

Studi *in vivo* hanno confermato l'efficacia del ciclopirox sulla dermatofitosi sperimentale nelle cavie. Il ciclopirox ha dimostrato una chiara efficacia dose-correlata contro le infezioni da *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes*.

È stato osservato un rapido inizio d'azione.

Il ciclopirox possiede proprietà antinfiammatorie. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il ciclopirox inibisce la produzione dei mediatori dell'infiammazione cicloossigenasi e 5-lipossigenasi. Il ciclopirox inoltre, mostra attività antinfiammatoria *in vivo* nell'animale, e questi dati sono stati confermati in studi sull'eritema indotto da UV in soggetti volontari. L'attività di inibizione dell'infiammazione può promuovere la guarigione in alcune infezioni micotiche, quali la dermatite seborroica.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati trattati in tutto 1189 pazienti affetti da dermatite seborroica per un periodo di 4 settimane in tre studi clinici in doppio-cieco, controllati con il solo veicolo, e come variabili di efficacia sono stati utilizzati quattro dei segni e sintomi della patologia (stato, desquamazione, infiammazione, prurito) che sono stati abbinati per ottenere due principali criteri di risposta derivati: "efficacemente trattati" e "curati". Con l'uso dello shampoo, il 17,2% (utilizzo una volta a settimana) ed il 21,3% (utilizzo due volte a settimana) dei pazienti sono stati completamente curati. I pazienti curati o efficacemente trattati sono stati il 44,2% (applicazione una volta a settimana) ed il 52,5% (applicazione due volte a settimana).

In aggiunta ai dati sopra riportati nel trattamento acuto della patologia, uno studio clinico ha dimostrato che la terapia di mantenimento una volta alla settimana ha portato ad una ricomparsa della patologia solo nel 16% dei pazienti rispetto al 36% con l'uso di uno shampoo privo di sostanza attiva.

Un totale di 737 soggetti sono stati randomizzati in uno studio clinico in doppio-cieco per valutare l'efficacia dell'applicazione due volte alla settimana di uno shampoo contenente ciclopirox 1% rispetto ad un altro shampoo contenente ketoconazolo 2%, utilizzando criteri di risposta analoghi. Alla fine delle 4 settimane di terapia, ha risposto circa il 74% dei pazienti nel gruppo con ciclopirox ed il 78,7% nel gruppo con ketoconazolo. Questo tasso di risposta simile nei due gruppi ha generato nel test statistico di non-inferiorità un valore di p di 0,047 per la popolazione ITT e $p=0,061$ per la popolazione VC. Prendendo in considerazione il numero più elevato di casi più gravi nel gruppo trattato con ciclopirox 1%, il valore di p per la non-inferiorità è stato di 0,014 (VC) e 0,021 (ITT).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni sieriche ed urinarie di ciclopirox, nei pazienti con dermatite seborroica del cuoio capelluto, sono state misurate in tre studi clinici con la formulazione in shampoo all'1%. Nel primo studio i pazienti sono stati trattati due volte a settimana per 4 settimane. Nel secondo studio i pazienti sono stati trattati in condizioni di uso esagerato, ovvero lavaggio quotidiano dei capelli con Carediesse per 29 giorni, aumentando il tempo di contatto dopo 15 giorni da 3 minuti a 6 minuti.

In uno studio di fase III, i livelli sierici e urinari di ciclopirox sono stati misurati dopo 4 settimane di utilizzo 1 o 2 volte la settimana ed ancora dopo 12 ulteriori settimane di profilassi con utilizzo una volta a settimana o una volta ogni 2 settimane. Dopo 4 settimane di terapia è stata rilevata la presenza del farmaco nel plasma di 21 dei 293 pazienti, con valori sierici massimi compresi tra 13,2 e 39,0 µg/L. Dopo ulteriori 12 settimane di profilassi, il ciclopirox è stato identificato in 2 di 94 pazienti (massimo 14,4 µg/L).

In studi di tossicità cronica per via orale, i livelli di nessun effetto tossico di ciclopirox e dei suoi

metaboliti principali sono stati di 2210 – 2790 µg/L nel ratto e di 1500 – 3500 µg/L nel cane, indicando così un elevato margine di sicurezza.

Con la misurazione dell'escrezione urinaria di ciclopirox, sono stati identificati picchi nell'escrezione entro le prime 4 ore dalla somministrazione ed i livelli sono in seguito calati rapidamente. Poiché il rene elimina più del 98% del ciclopirox assorbito, l'escrezione urinaria rappresenta una misura affidabile della quantità di farmaco assorbito durante l'applicazione dello shampoo. In questi studi, l'escrezione mediana di ciclopirox nelle urine è stata tra 0,42 e 1,36% della dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici indicano che non vi è evidenza di tossicità con dosi fino a 10 mg/kg per via orale in studi di tossicità a dosi ripetute e nessuna evidenza di genotossicità e cancerogenesi.

A dosi di 5 mg/kg di ciclopirox due volte a settimana si è riscontrato un minor indice di fertilità nel ratto. Non è stata osservata embrio-fetotossicità né teratogenesi nel ratto e nel coniglio. Non vi è stata evidenza di tossicità peri o postnatale, tuttavia non sono stati condotti studi sui possibili effetti a lungo termine nei neonati.

Uno studio di tollerabilità cutanea nel coniglio non ha mostrato alcun effetto irritante di Carediesse.

Uno studio di tollerabilità delle mucose nel coniglio utilizzando Carediesse non diluito ha mostrato irritazione oculare. Ad oggi non stati condotti studi per valutare l'irritazione in seguito a somministrazione locale ripetuta o per valutare la sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dodecil-di(ossietilene) solfato sodico, soluzione al 27%¹⁾,

Dodecil-poli(ossietilene)-3-2-solfosuccinato disodico, soluzione al 33%²⁾,

Macrogolauriletere

Sodio cloruro

Acqua depurata

¹⁾composta da: dodecil-di(ossietilene) solfato sodico; acqua depurata; acido benzoico (E210).

²⁾composta da: dodecil-poli(ossietilene)-3-2-solfosuccinato disodico; sodio benzoato (E211) acqua depurata;

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Una volta aperto il flacone, lo shampoo può essere usato fino a 8 settimane.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Questa specialità medicinale è disponibile in flaconi in polietilene a bassa densità (LDPE) con chiusura a cerniera in polipropilene (PP) in confezioni da:

flacone da 60 ml, confezione da 1 o 2 flaconi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

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

1 flacone LDPE da 60 ml – AIC n. 037474020

2 flaconi LDPE da 60 ml – AIC n. 037474032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 03.04.2008

Rinnovo dell'autorizzazione: 03.04.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco