

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ekzem 250 microgrammi/ml gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun contenitore monodose da 0,40 ml contiene 100 microgrammi di fluocinolone acetoneide.

1 ml di soluzione contiene 250 microgrammi di fluocinolone acetoneide.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Gocce auricolari, soluzione.

Soluzione acquosa, limpida.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ekzem 250 µg/ml gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose è indicato per il trattamento dell'eczema auricolare negli adulti con membrana timpanica intatta.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Per uso auricolare.

#### Posologia

Instillare il contenuto di 1 contenitore monodose nell'orecchio interessato due volte al giorno per sette giorni.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di fluocinolone acetoneide per il trattamento dell'eczema auricolare non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, l'impiego di questo medicinale non è raccomandato in questi sottogruppi di popolazione.

#### Modo di somministrazione

Per uso auricolare. Ekzem non deve essere utilizzato in ambito oftalmico né somministrato per via iniettiva. Instillare il medicinale con il paziente disteso e l'orecchio interessato rivolto verso l'alto. Premere quindi quattro volte sul trago spingendolo verso l'interno per favorire la penetrazione del medicinale nel canale auricolare. Mantenere la posizione per circa un minuto. Se necessario, ripetere nell'altro orecchio. Al fine di evitare la contaminazione, prestare attenzione a non toccare l'orecchio esterno durante la somministrazione delle gocce auricolari.

Tenere in mano il contenitore monodose per riscaldare la soluzione ed evitare che venga instillata mentre è ancora fredda. Raccomandare al paziente di gettare il contenitore monodose dopo l'uso e di non conservarlo per usi successivi.

### **4.3 Controindicazioni**

Iipersensibilità al principio attivo fluocinolone acetoneide, ad altri corticosteroidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni virali a carico del canale auricolare esterno, incluse le infezioni da varicella ed herpes simplex e le infezioni fungine auricolari.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Ekzem 250 µg/ml gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità locale o sistemica.

Qualora siano presenti o dovessero insorgere infezioni auricolari concomitanti, utilizzare un antifungino o antibatterico idoneo. In assenza di risposta positiva precoce, interrompere l'uso della soluzione auricolare a base di fluocinolone acetoneide finché l'infezione non sarà sotto controllo.

La sicurezza e l'efficacia di Ekzem non sono state studiate in presenza di una membrana timpanica perforata. Per questo motivo, Ekzem deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con perforazione nota o sospetta della membrana timpanica, oppure nel caso in cui sussista il rischio di perforazione.

Evitare il contatto con la congiuntiva.

Il medicinale deve essere utilizzato alla dose minima e solamente per il tempo strettamente necessario al raggiungimento e mantenimento dell'effetto terapeutico desiderato.

Non utilizzare glucocorticoidi per il trattamento dell'eczema umido.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### Informazioni generali

Alcuni pazienti trattati con corticosteroidi topici ad una dose complessiva superiore a 2 g (ca. 1.000 volte la dose massima di Ekzem) hanno manifestato una soppressione reversibile dell'asse adeno-ipotalamo-ipofisario (HPA). Non è stata tuttavia descritta alcuna soppressione dell'asse HPA in seguito alla somministrazione auricolare di corticosteroidi. Dato che il trattamento con Ekzem 250 µg/ml gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose determina una bassa dose complessiva, è improbabile che l'esposizione sistemica del farmaco possa produrre delle alterazioni misurabili dei livelli di cortisolo.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

La somministrazione sistemica di corticosteroidi a dosaggi relativamente bassi ha generalmente effetti teratogeni negli animali di laboratorio. Studi sugli animali hanno mostrato che la somministrazione sistemica di corticosteroidi a dosaggi relativamente bassi è associata a tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare la tossicità riproduttiva di fluocinolone acetone somministrato per via topica.

I dati relativi all'uso di fluocinolone acetone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Pertanto, Ekzem non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non rendano necessario il trattamento con fluocinolone acetone.

Nelle pazienti in gravidanza occorre fare un uso limitato di questa classe di farmaci, oltre ad evitare dosi massicce o terapie prolungate.

##### Allattamento

Fluocinolone acetone somministrato per via sistemica è escreto nel latte materno e sono stati mostrati effetti nei neonati, quali il blocco della crescita.

Non è noto se fluocinolone acetone sia escreto nel latte materno a seguito di somministrazione topica. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Ekzem, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi su animali per valutare l'effetto di fluocinolone acetone per via topica sulla fertilità.

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

Ekzem 250 µg/ml gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose non ha effetti rilevanti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata applicata la terminologia MedDRA: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro

(<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comuni: sensazione di bruciore, secchezza nella sede di applicazione, prurito nella sede di somministrazione.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comuni: prurito, irritazione cutanea.

Non comuni: follicolite, acne, decolorazione cutanea, dermatite, dermatite da contatto.

Rari: atrofia cutanea, strie cutanee, eruzione cutanea da calore.

#### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Comuni: disagio auricolare, disturbi auricolari.

#### *Patologie dell'occhio*

Non nota: visione, offuscata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Infezioni ed infestazioni*

Rari: infezione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

I corticosteroidi applicati per via topica possono essere assorbiti in quantità tali da produrre effetti sistemici (vedere paragrafo 4.4).

In caso di ingestione accidentale, occorre intraprendere il prima possibile le misure di routine, quali la lavanda gastrica. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da fluocinolone acetonide. I pazienti devono essere trattati con terapia sintomatica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: preparati otologici. Corticosteroidi. Codice ATC: S02BA08

#### Meccanismo d'azione

Fluocinolone acetonide è un corticosteroide fluorurato con proprietà antinfiammatorie, antipruriginose e vasocostrittivi. Gli effetti antinfiammatori precoci dei corticosteroidi topici includono l'inibizione dei movimenti e dell'attività di macrofagi e leucociti nell'area infiammata mediante l'inversione della permeabilità e della dilatazione vascolare. I corticosteroidi inibiscono anche processi infiammatori più tardivi quali la produzione capillare, la deposizione di collagene e la formazione di cheloidi (processo cicatriziale).

#### Sperimentazione clinica

È stato condotto uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli e in doppio cieco su 135 pazienti di entrambi i sessi e di età superiore a 18 anni, con diagnosi clinica di eczema auricolare idoneo al trattamento locale.

Sono stati arruolati pazienti con prurito grave e moderato del canale auricolare (con o senza interessamento della pinna) ed evidenza di desquamazione cutanea nella stessa sede in base alle immagini otoscopiche.

I pazienti sono stati esclusi in caso di evidenze cliniche e/o esplorative di otite esterna eczematosa complessa o otite media o esterna di origine micotica o batterica.

È stata somministrata una soluzione auricolare di fluocinolone acetonide 250 microgrammi/ml o un placebo due volte al giorno (ogni 12 ore) per 7 giorni. I pazienti sono stati randomizzati in uno dei due seguenti gruppi di trattamento: fluocinolone acetonide 250 microgrammi/ml soluzione auricolare o placebo (soluzione

veicolo identica al prodotto sperimentale ma priva del principio attivo).

### **Criteri di valutazione dell'efficacia**

#### Endpoint primario:

- L'efficacia è stata misurata in base alla variazione nel prurito al termine del trattamento (prurito medio nei giorni 4-8 rispetto al basale).

#### Endpoint secondari:

- Variazione nel prurito al follow-up (prurito medio nei giorni 9-15 rispetto al basale).
- Variazione nel punteggio medio dei segni otoscopici (eritema, edema e desquamazione) al termine del trattamento (giorno 8) rispetto al basale (giorno 1).
- Variazione nel punteggio medio dei segni otoscopici (eritema, edema e desquamazione) al follow-up (giorno 15) rispetto al basale (giorno 1).

### **Risultati di efficacia**

I valori medi al basale erano pressoché identici in entrambi i gruppi di trattamento (2,34 nel gruppo placebo e 2,37 in quello del fluocinolone).

Lo studio ha dimostrato l'efficacia di fluocinolone acetone 250 microgrammi/ml soluzione auricolare, dato che i risultati dell'analisi primaria di efficacia pre-specificata sul FAS (Full Analysis Set), condotta sulle variazioni nel prurito al giorno 8 (fine del trattamento), hanno evidenziato una riduzione significativamente maggiore a seguito del trattamento a base di fluocinolone acetone rispetto al placebo ( $p=0,005$ ). È stata osservata una differenza media di -0,36 punti a favore del braccio sperimentale secondo l'approccio LOCF (ultima osservazione portata a termine). Il grafico seguente mostra i dati dell'evoluzione giornaliera dei punteggi medi del prurito per ciascun gruppo di trattamento.

Le analisi secondarie di efficacia hanno a loro volta dimostrato dei risultati significativamente più favorevoli in seguito al trattamento con fluocinolone acetone rispetto al placebo: sono migliorati sia il prurito al follow-up sia i punteggi individuali e globali dei segni otoscopici al termine del trattamento e al follow-up.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento di fluocinolone acetone in seguito alla somministrazione topica è generalmente basso e sembra variare a seconda della sede di applicazione. Non esistono dati sull'assorbimento in seguito all'applicazione topica in sede auricolare.

Il grado di assorbimento percutaneo dei corticosteroidi topici varia in funzione di diversi fattori, tra cui il veicolo, l'integrità della barriera epidermica e l'utilizzo di bendaggi occlusivi.

I corticosteroidi topici possono essere assorbiti dalla cute normale intatta. Infiammazioni e/o altri processi

patologici a livello cutaneo aumentano l'assorbimento percutaneo.

Dopo l'assorbimento cutaneo, le proprietà farmacocinetiche sono simili a quelle dei corticosteroidi sistemici. I corticosteroidi si legano in varia misura alle proteine plasmatiche. Vengono metabolizzati principalmente nel fegato e quindi escreti attraverso i reni. Alcuni corticosteroidi topici ed i rispettivi metaboliti vengono escreti anche nella bile.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non clinici rivelano una bassa probabilità di ototossicità e tossicità sistemica a seguito di somministrazione intratimpanica dell'associazione di fluocinolone acetone 0,025% e ciprofloxacina 0,3%. I test sugli animali mostrano che questa associazione non produce irritazione o sensibilizzazione cutanea.

Il fluocinolone acetone è risultato non genotossico nella consueta serie di test sulla genotossicità.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogenico di fluocinolone acetone.

I corticosteroidi di maggiore potenza hanno evidenziato effetti teratogeni in seguito all'applicazione dermica su animali di laboratorio, tuttavia non esistono studi adeguati e ben controllati di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con fluocinolone acetone.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polisorbato 80

Glicerolo

Povidone K90F

Acido lattico

Sodio idrossido 1N

Acqua purificata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Smaltire dopo 3 mesi dalla prima apertura dell'involucro di alluminio.

Smaltire il contenitore monodose dopo la somministrazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

Contenitore monodose di polietilene a bassa densità (LDPE) contenente 0,4 ml di soluzione. 15 contenitori monodose sono posti all'interno di un involucro protettivo di alluminio.

Ogni confezione contiene 15 o 30 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Str. 1

64646 Heppenheim

Germania

**CONCESSIONARIO DI VENDITA**

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Via delle Ande, 15

00144 Roma

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042982013 - 15 fiale in LDPE da 0,40 ml

042982025 - 30 fiale in LDPE da 0,40 ml

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

Data della prima autorizzazione: 29 aprile 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco