

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1.0. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina

2.0. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadržava 50,00 mg minoksidila.

Za pomoćne tvari *vidjeti dio 6.1.*

3.0. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za kožu, otopina.

Bistra, slabo žuta do narančasta otopina.

4.0. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina indicirana je za liječenje androgene alopecije u muškaraca starosne dobi od 18 do 65 godina.

Početak i stupanj rasta kose su individualni. Općenito, mlađi korisnici i oni u kojih je gubitak kose prisutan tijekom kraćeg vremenskog razdoblja, ili u kojih je gubitkom kose zahvaćena manja površina glave, bolje odgovaraju na terapiju PILFUD 50 mg/ml sprejom za kožu, otopinom, premda se individualni odgovor ne može predvidjeti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje (muškarci 18-65 godina)

Kosa i vlasište moraju biti potpuno suhi prije primjene PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine.

Po 1 ml PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine nanositi dva puta na dan na površinu vlasišta zahvaćenog gubitkom kose. Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 2 ml. Ako se lijek primjenjuje vrhovima prstiju, nakon primjene se moraju oprati ruke.

Da bi se postigao očekivani rast kose, otopinu treba primjenjivati dva puta na dan tijekom najmanje dva mjeseca. Nakon postizanja kliničkog poboljšanja nastaviti s primjenom PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine dva puta dnevno, kako bi se proces rasta kose održao. Postoje izvješća koja upozoravaju da se tri do četiri mjeseca nakon prestanka primjene PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine proces gubitka kose opet nastavlja.

Ako se zadovoljavajući učinak ne postigne ni nakon godinu dana, liječenje treba prekinuti.

Način primjene

Ujutro i navečer sprej-pumpicom nanijeti po 1 ml PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine na središte zahvaćene površine te blago utrljavati od središta prema rubovima. Izbjegavati udisanje raspršenog sadržaja otopine.

Da se nanese 1 ml otopine, pri svakoj primjeni pritisnuti vrh pumpice osam puta. Nakon nanošenja otopine oprati ruke.

Prije prvog korištenja sprej-pumpice nekoliko puta se istisne otopina, sve dok se ne postigne ujednačen mlaz. Pri sljedećoj uporabi sprej se može odmah koristiti.

Doziranje u djece i starijih

Ne preporučuje se. Neškodljivost i učinkovitost uporabe u korisnika mlađih od 18 i starijih od 65 godina nisu ispitane.

4.3. Kontraindikacije

- Poznate preosjetljivost na minoksidil ili na bilo koju pomoćnu tvar lijeka (vidjeti dio 6.1)
- Hipertenzija (liječena i neliječena).
- Abnormalnosti vlasišta (uključivši psorijazu i sunčane opekline).
- Primjena u korisnika s obrijanom glavom
- Istodobna uporaba okluzivnog zavoja ili primjena nekih drugih topikalnih lijekova
- Primjena u žena

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka uporabe PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine provjeriti je li koža vlasišta zdrava i intaktna.

PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina je indicirana isključivo za liječenje androgene alopecije i ne smije se primjenjivati kod drugih tipova gubitka kose kao npr. kada nema slučajeva gubitka kose u obiteljskoj anamnezi, kada je gubitak kose iznenadan i/ili mjestimičan, kada je gubitak kose nastao usljed poroda ili je nepoznatog uzroka. Korisnici u kojih se javi hipotenzija, bol u prsištu, ubrzani srčani ritam, slabost, omaglica, neočekivani, iznenadni porast tjelesne težine, oteknuće ruku ili stopala te trajno crvenilo kože vlasišta, moraju prestati rabiti PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopinu i moraju se javiti liječniku.

Pacijenti s kardiovaskularnim bolestima ili srčanim aritmijama u anamnezi trebaju se prije uporabe PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine posavjetovati s liječnikom.

PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina je namijenjen samo za vanjsku uporabu. Ne smije se nanositi na druge dijelove tijela, osim na vlasište. Nakon nanošenja otopine dobro oprati ruke. Izbjegavati udisanje raspršenog sadržaja otopine.

PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina sadrži alkohol, koji može uzrokovati iritaciju i peckanje oka. Ako slučajno dođe do kontakta s osjetljivim površinama (oko, oštećena koža i sluznica) zahvaćenu površinu treba obilno ispirati hladnom vodom.

PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina sadrži propilenglikol, koji može uzrokovati iritaciju kože. U nekih korisnika može doći do promjene boje ili strukture dlake usljed uporabe PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine. U nekih je korisnika uočen pojačan gubitak kose na početku liječenja minoksidilom. To je najvjerojatnije posljedica djelovanja minoksidila na rast kose u prijelazu iz telogene faze mirovanja u anagenu fazu rasta (stara kosa ispada jer na njenom mjestu raste nova). Ovo prolazno ispadanje kose općenito se javlja 2 do 6 tjedana nakon početka liječenja i prestaje nakon nekoliko tjedana. Ako ispadanje kose potraje duže od 2 tjedna, korisnici trebaju prestati primjenjivati PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopinu i trebaju se posavjetovati sa svojim liječnikom.

Nehotično unošenje otopine u probavni sustav može izazvati srčane nuspojave. Zbog toga ovaj lijek treba čuvati izvan dohvata djece.

Premda je apsorpcija minoksidila nakon lokalne primjene neznatna, korisnika valja upozoriti da zbog pogrešne uporabe otopine, individualnih varijacija ili nakon nanošenja na oboljelu ili oštećenu kožu vlasišta mogu, teoretski, nastupiti sistemski neželjeni učinci. Tekućina je zapaljiva. Držati lijek dalje od izvora topline/iskri/otvorenog plamena/vrućih površina-ne pušiti u trenutku primjene lijeka. Izbjegavati izloženost lijeka otvorenom plamenu tijekom primjene, čuvanja i odlaganja. Bočicu držati dobro zatvorenu. Čuvati na dobro prozračenom mjestu. Držati na hladnom mjestu.

4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobnom primjenom minoksidila i lijekova za topikalnu primjenu koji sadrže kortikosteroide, tretinoin, ditranol ili vazelin može se povećati apsorpcija minoksidila.

Premda klinički nije dokazano, postoji teoretska mogućnost da apsorbirani minoksidil pojača ortostatsku hipotenziju ako se primjenjuje istodobno s perifernim vazodilatatorima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema podataka o neškodljivosti minoksidila u trudnica.

U ispitivanjima provedenim u životinja minoksidil je pokazao reproduktivnu toksičnost (*vidjeti dio 5.3*).

Sistemski apsorbiran minoksidil se izlučuje u majčino mlijeko.

Mogući rizik u ljudi nije poznat. Primjena lijeka tijekom trudnoće i dojenja se ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima

Lijek ne utječe na psihofizičke sposobnosti bolesnika.

4.8. Nuspojave

U placebo kontroliranim ispitivanjima, učestalost štetnih događaja u žena uključujući sve organske sustave bila je otprilike pet puta veća nego u muškaraca.

Prema rezultatima kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo nekoliko tisuća ispitanika, dermatološke reakcije poput nadraženosti i svrbeža javljale su se podjednako i u ispitanika koji su

koristili površinski primijenjeni minoksidil i u onih koji su koristili otopinu placeba. To se objašnjava prisutnošću propilenglikola u obje otopine. Dostupni su podaci iz 7 placebo kontroliranih ispitivanja, u kojima je sudjelovalo 1,197 muškaraca i žena liječenih topikalno primijenjenim minoksidilom (kombinacija 2% i 5%), gdje su procijenjene nuspojave. Osim toga, uključene su i nuspojave koje su prijavljene nakon puštanja lijek u promet. Učestalost nuspojava topikalno primijenjenog minoksidila je definirana prema sljedećoj smjernici:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100, < 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000, < 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	Često:	Glavobolja
Krvožilni poremećaji	Manje često:	Hipotenzija
Srčani poremećaji	Rijetko:	Palpitacije Ubrzan rad srca Bol u prsištu
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često:	Dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često:	Hipertrichoza (neželjena dlakavost drugih dijelova tijela, uključujući rast dlaka na licu žena), pruritus (uključujući pruritični osip i pruritus na mjestu primjene, generalizirani i pruritus oka)
	Manje često:	Privremeni gubitak kose (vidjeti dio 4.4), promjene u teksturi i boji dlake, ekfolijacija kože (uključujući mjesto primjene, ekfolijativni osip i ekfolijativni dermatitis), osip (uključujući mjesto primjene, pustularni, papularni, generalizirani, vestibularni i makularni osip), akne (akneiformni osip), dermatitis (uključujući

		kontakti, na mjestu primjene, alergijski, atopijski i seboreični dermatitis) i suha koža (uključujući suhoću na mjestu primjene)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često:	Periferni edem, iritacija na mjestu primjene (uključujući iritaciju kože), eritem na mjestu primjene (uključujući eritem i eritematozni osip)

Korisnici u kojih se javi bol u prsištu, tahikardija, slabost, omaglica, iznenađan, neočekivani porast tjelesne težine, oteknuće dlanova ili stopala, te trajno crvenilo ili iritacija kože vlasišta, trebaju prestati s primjenom PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine.

4.9. Predoziranje

Povećana sistemska apsorpcija minoksidila moguća je ako se PILFUD 50 mg/ml sprej za kožu, otopina primijeni na većoj površini tijela u dozi većoj od preporučene.

Nisu poznati slučajevi predoziranja minoksidilom pri topikalnoj primjeni PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine.

Nehotično unošenje otopine u probavni sustav može uzrokovati sistemske nuspojave koje su posljedica farmakološkog djelovanja minoksidila (2 ml Pilfud 50 mg/ml spreja za kožu, otopine sadrži 100 mg minoksidila, što je jednako najvećoj preporučenoj oralnoj dozi minoksidila u liječenju hipertenzije).

Znaci i simptomi Kardiovaskularni učinci povezani sa zadržavanjem natrija i tekućine, te tahikardija. *Liječenje* U slučaju zadržavanja tekućine primjenjuje se odgovarajuće liječenje diureticima, dok se klinički značajna tahikardija nadzire primjenom beta-adrenergičkih blokatora.

5.0. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

ATK oznaka: D11AX01

5.1. Farmakodinamička svojstva

Djelovanje minoksidil 5% otopine utvrđeno je u fazi III kliničkih ispitivanja, koja su trajala duže od 48 tjedana. U ovim ispitivanjima 5% otopina minoksidila je komparirana s vehikulomom (placebo) a također i s minoksidil 2% otopinom za kožu. Osnovni kriterij efikasnosti lijeka bio je broj ne-velus dlaka na površini vlasišta od 1 cm² tretiranoj lijekom. Rezultati ispitivanja pokazali su signifikantno bolje rezultate u korist minoksidila i prikazani su kako slijedi:

Prosječno povećanje broja ne-velus dlaka na 1 cm² površine tjemena u odnosu na početnu vrijednost.

	minoksidil 5%	minoksidil 2%	placebo	Usporedba podataka
	(n= 139)	(n= 142)	(n= 71)	
Broj dlaka prije početka terapije (početna vrijednost)	151,1	143,6	152,4	
	Prosječna promjena broja u odnosu na početnu vrijednost	Prosječna promjena broja u odnosu na početnu vrijednost	Prosječna promjena broja u odnosu na početnu vrijednost	
8 tjedana	+ 29,7	+ 24,9	+ 14,3	5% >2% >placebo
16 tjedana	+ 35,3	+ 29,8	+ 15,3	5% >2% >placebo
32 tjedna	+ 29,0	+ 22,2	+ 7,7	5% >2% >placebo
48 tjedana	+ 18,6	+ 12,7	+ 3,9	5% >2% >placebo

Također, efikasnost primjene lijeka praćena je i usporedbom fotografija napravljenih tijekom različitih vremenskih razdoblja u odnosu na početnu vrijednost.

Procjena na korisnicima napravljena je primjenom 100 mm vizualne analogne skale, te na osnovu procjene pokrivenosti vlasišta, gdje je 0 predstavljala znatno manju pokrivenost vlasišta, 50 mm bez razlike i 100 mm znatno veću pokrivenost vlasišta. Osim toga, procjena je napravljena od strane 2 neovisna ocjenjivača koji su usporedili fotografije napravljene na početku liječenja i nakon 48 tjedana.

Razlike su procijenjene temeljem 7 točaka kategorijske ljestvice: gustoća rasta, umjeren rast, minimalan rast, bez promjena, minimalan gubitak kose, umjeren gubitak kose, obilan gubitak kose.

Rezultati su prikazani kako slijedi:

Evaluacija promjena pokrivenosti vlasišta korisnika

	minoksidil 5% (n=139)	minoksidil 2% (n=142)	Placebo (n=71)	Usporedba podataka
	mm	mm	Mm	
16 tjedana	63,5	58,2	51,4	5% >2% >placebo
32 tjedna	63,4	58,0	52,0	5% >2% >placebo
48 tjedana	62	56,9	51,0	5% >2% >placebo

Fotografska evaluacija kliničkog odgovora (tablica 1):

	Gustoća rasta %	Umjeren rast %	Minimalan rast %	Bez promjena %	Gubitak kose %	Nije moguće procijeniti %
minoksidil 5%	2,2	37,4	22,3	31,7	5,0	1,4
minoksidil 2%	2,8	19,7	21,1	50,0	2,8	3,5
placebo	0	7,0	22,5	60,0	9,9	0

Fotografska evaluacija kliničkog odgovora (tablica 2):

	Gustina rasta %	Umjeren rast %	Minimalan rast %	Bez promjena %	Gubitak kose %	Nije moguće procijeniti %
minoksidil 5%	10,1	20,1	23,7	28,8	6,5	10,8
minoksidil 2%	3,5	12,0	22,5	47,2	1,4	13,4
placebo	0	7,0	9,9	60,6	14,1	8,5

Na osnovu gore navedenih fotografskih podataka u oko 60% korisnika došlo je do povećanog rasta kose nakon 48 tjedana primjene 5% otopine minoksidila koji se definira kao ponovni rast kose, u usporedbi s prosječno 23% ispitanika koji su primali samo placebo. U oko 35% ispitanika liječenih s 5% otopinom minoksidila došlo je do gušćeg ili umjerenog rasta kose u usporedbi s oko 7% ispitanika koji su primali placebo. Također, oko 30% pacijenata koji su primali 5% otopinu minoksidila ocjenilo je da nema razlike između fotografske procjene rasta kose u usporedbi sa 60% ispitanika koji su primili samo placebo. Stabilizacija gubitka kose (izražena i kao ponovni rast kose i kao prestanak gubitka kose) može se, dakle, očekivati u oko 4 od 5 korisnika koji su koristili minoksidil 5% u usporedbi s 3 od 4 pacijenta koji su koristili placebo.

Uporaba PILFUD 50 mg/ml spreja za kožu, otopine može se stoga razmatrati u muškaraca koji žele postići brži početak i veći stupanj rasta kose nego što bi se mogao očekivati uporabom PILFUD 20 mg/ml spreja za kožu, otopine.

Točan mehanizam kojim minoksidil pospješuje rast kose nije u potpunosti razjašnjen, ali minoksidil može zaustaviti proces gubitka kose na sljedeće načine:

- povećanjem debljine i dužine dlake,
- stimulacijom anagene faze rasta dlake,
- produživanjem anagene faze rasta dlake,
- stimulacijom anagenog oporavka nakon telogene faze.

Kao periferni vazodilatator, minoksidil povećava mikrocirkulaciju u folikulu dlake. Minoksidil stimulira čimbenik rasta vaskularnog endotela (vascular endothelial growth factor, VEGF), koji je

vjerojatno odgovoran za povećanje kapilarne fenestracije, a što opet ukazuje na veliku metaboličku aktivnost primijećenu tijekom anagene faze rasta.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon lokalne uporabe na zdravu i neoštećenu kožu mala količina minoksidila se apsorbira u sistemsku cirkulaciju, između 1 i 2 % od ukupno primijenjene doze.

Sistemska apsorpcija minoksidila iz 5% otopine procjenjivana je u farmakokinetičkom ispitivanju na ispitanicima s androgenom alopecijom, te je uključivala 5% topikalnu pjenu kao komparator. Studija je pokazala da je u muškaraca, sistemska apsorpcija minoksidila iz 5% minoksidil otopine primijenjene dva puta dnevno, bila oko dva puta veća nego ona primijećena kod 5% minoksidil pjene. I prosječni $AUC_{(0-12\text{ h})}$ u stanju dinamičke ravnoteže koji je za 5% minoksidil pjenu 8.81 ng·h/ml i prosječni $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže koji je za isti preparat 1.11 ng/ml, iznosili su otprilike 50% vrijednosti $AUC_{(0-12\text{ h})}$ i $C_{\max}$ za 5% otopinu, gdje je $AUC_{(0-12\text{ h})}$ iznosio 18.71 ng·h/ml, a $C_{\max}$ 2.13 ng/ml. Vrijeme do makismalne koncentracije minoksidila u plazmi ($T_{\max}$) za 5% otopinu, od 5.79 sati, bilo je slično $T_{\max}$ za 5% pjenu, koje je iznosilo 5.42 sati.

Postoje neki dokazi iz *in vitro* ispitivanja da se minoksidil reverzibilno veže za proteine ljudske plazme. Međutim, s obzirom da se samo 1 – 2% topikalno primijenjenog minoksidila apsorbira, opseg vezivanja za proteine plazme *in vivo*, nakon topikalne aplikacije, bio bi klinički beznačajan. Volumen distribucije minoksidila nakon intravenske primjene procijenjen je na 70 litara.

Otprilike 60% minoksidila apsorbiranog nakon topikalne primjene metabolizira se u minoksidil glukuronid, prvenstveno u jetri. Minoksidil i njegovi metaboliti se skoro u potpunosti izlučuju urinom, s mnogo manjim stupnjem eliminacije putem fecesa. Nakon prestanka doziranja, otprilike 95% topikalno primijenjenog minoksidila će se eliminirati za četiri dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o neškodljivosti lijeka zasnovani na rezultatima ispitivanja neškodljivosti, te kronične toksičnosti, genotoksičnog i kancerogenog potencijala, nisu uputili na škodljivost tijekom primjene u ljudi.

Izraženi hemodinamički učinci i promjene na srčanom mišiću pri primjeni malih doza minoksidila uočeni su u pasa i specifični su samo za tu vrstu. Dostupni podaci ne upućuju na mogućnost pojave sličnih učinaka u ljudi nakon lokalne ili oralne primjene minoksidila.

Mutagenost

Minoksidil nije pokazao mutageni/genotoksični potencijal u brojnim *in vitro* i *in vivo* testovima.

Teratogenost

Animalne studije reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića pokazale su znakove toksičnosti po majku i rizik za fetus pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na izloženost u ljudi.

Nizak, čak i slab, rizik od štetnog učinka na fetus moguć je u ljudi.

Plodnost

Nekliničke studije plodnosti u štakora pokazale su da su doze minoksidila jednake ili veće od 3 mg/kg/dan (najmanje 8 puta veće od onih primjenjivanih u ljudi) primijenjene oralno, i veće od 9 mg/kg/dan (najmanje 25 puta veće od onih primjenjivanih u ljudi) primijenjene subkutano, bile povezane sa smanjenom mogućnošću začeća i implantacije u štakora kao i s manjim brojem živih mladunčadi.

6.0. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- propilenglikol
- etanol (96 postotni)
- voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnost

Podaci o inkompatibilnosti nisu poznati.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30° C.

Upotrijebiti u roku od 30 dana poslije prvog otvaranja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Bijela polietilenska bočica s raspršivačem. Bočica sa 60 ml otopine.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za odlaganje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Lijek je namijenjen za vanjsku primjenu na koži glave pomoću sprej pumpice. Način primjene opisan je u poglavlju 4.2.

Tekućina je zapaljiva. Izbjegavati izloženost lijeka otvorenom plamenu tijekom primjene, čuvanja i odlaganja.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.o.o., Gruška 18, Zagreb, Hrvatska.

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/12-02/59

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

11.10.2007./19.12.2012.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Kolovoz, 2014