



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 14-3-2002
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 10207

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: **Ε. ΧΑΝΤΖΗ**
Τηλέφωνο: 6507200

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό

MINOXIDIL για τοπική εξωτερική χρήση.

“Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-418/28-9-2001

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **MINOXIDIL** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δερματικό Διάλυμα 2%, Δερματικό Διάλυμα 5%, Γέλη 2%

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δερματικό Διάλυμα 2% ή 5%
Γέλη 2%

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της ανδρογενετικής αλωπεκίας (φαλάκρα άρρενος ή θήλεος τύπου).Επίσης ενδείκνυται για την αναστολή της επέκτασης της φαλάκρας που οφείλεται σε ανδρογενετική αλωπεκία.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορηγήσεως

Για εξωτερική χρήση μόνο. Χρησιμοποιείστε το σύμφωνα με τις οδηγίες.Μην το εφαρμόσετε σε καμία άλλη περιοχή του σώματος.

Μια ολική δόση 1ml πρέπει να εφαρμόζεται δύο φορές την ημέρα στο τριχωτό της κεφαλής αρχίζοντας από το κέντρο της πάσχουσας περιοχής και απλώστε το με τα άκρα των δακτύλων καλύπτοντας όλη τη φαλακρή περιοχή. Αυτή η δόση πρέπει να χρησιμοποιείται ανεξάρτητα από το μέγεθος της πάσχουσας περιοχής. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2ml.

Η μέθοδος εφαρμογής ποικίλλει ανάλογα με τον εφαρμοστή, που χρησιμοποιείται.. Μετά την εφαρμογή του να πλένετε καλά τα χέρια.Εφαρμόζεται όταν τα μαλλιά και το τριχωτό της κεφαλής είναι τελείως στεγνά. Να μη χρησιμοποιείτε στεγνωτήρα των μαλλιών για να επισπεύσετε το στέγνωμα από το διάλυμα, διότι το φύσημα του αέρα στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά του .

Η κλινική εμπειρία έδειξε ότι μπορεί να απαιτηθεί τοπική εφαρμογή δύο φορές την ημέρα, τουλάχιστον για 4 ή περισσότερους μήνες ώστε να φανεί η πρώτη ένδειξη διέγερσης της ανάπτυξης της τριχοφυΐας. Η έναρξη και ο βαθμός μπορεί να είναι διάφορος ανάμεσα στους ασθενείς. Υποτροπή στην προθεραπευτική εμφάνιση έχει αναφερθεί, μέσα σε 3-4 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.Εάν μετά από θεραπεία μέχρι 12 μηνών δεν έχει σημειωθεί επανεμφάνιση τριχοφυΐας η εφαρμογή πρέπει να διακοπεί.

4.3 Αντενδείξεις

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη minoxidil, στην προπυλενογλυκόλη και στην αιθανόλη, καθώς και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Πριν από την εφαρμογή του ο ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει ιστορικό του ασθενούς και να βεβαιωθεί ότι το τριχωτό της κεφαλής του είναι φυσιολογικό και υγιές.

Αν και από την τοπική χρήση minoxidil η απορρόφηση είναι μικρή (περίπου 1,4% της εφαρμοζομένης δόσης) υπάρχει πιθανότητα να εμφανισθούν συστηματικές επιδράσεις,όπως κατακράτηση ύδατος και άλατος,γενικευμένο και τοπικό οίδημα περικαρδιακό

εξιδρώμα,περικαρδίτιδα,επιπωματισμός,ταχυκαρδία,στηθάγχη,επιδείνωση προϋπάρχουσας στηθάγχης,πρόκληση στηθαγικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μη διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο,επιδείνωση της ορθοστατικής υπότασης που προκαλείται από τη γουανεθιδίνη.

Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί πόνος στο στήθος, ταχυπαλμία, αδυναμία ή ζάλη, απότομη ανεξήγητη αύξηση βάρους ή πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια, ή επίμονη

ερυθρότητα ή ερεθισμός του τριχωτού της κεφαλής, θα πρέπει να διακοπεί η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να αναζητηθεί η συμβουλή γιατρού. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε υπέρτασικούς ασθενείς συμπεριλαμβανομένων και αυτών που υποβάλλονται σε αντιυπερτασική αγωγή και σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Επειδή η MINOXIDIL περιέχει οινόπνευμα, προκαλεί αίσθημα καύσου και ερεθισμό στα μάτια. Σε περίπτωση συμπτωματικής επαφής με ευαίσθητες επιφάνειες (μάτια, διαβρωμένο δέρμα, βλεννογόνους) η περιοχή πρέπει να πλένεται με άφθονο δροσερό νερό της βρύσης.

Πρέπει να αποφεύγεται η εισπνοή του ψεκασθέντος φαρμάκου.

Η συμπτωματική λήψη από το στόμα μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές παρενέργειες.

Οι επιδράσεις της MINOXIDIL σε ασθενείς με συνοδές δερματικές παθήσεις ή σ' αυτούς που χρησιμοποιούν τοπικά κορτικοειδή ή άλλα δερματολογικά σκευάσματα δεν είναι γνωστές. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν η κάλυψη (χρήση περούκας) αυξάνει την απορρόφηση της minoxidil μετά τη χορήγηση της.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της minoxidil σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 χρόνων δεν έχει τεκμηριωθεί.

ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της minoxidil σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 χρόνων δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν σήμερα γνωστές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, που να σχετίζονται με τη χρήση της minoxidil. Αν και κλινικά δεν έχει αποδειχτεί, υπάρχει η πιθανότητα να επιδεινωθεί η ορθοστατική υπόταση σε ασθενείς που ταυτόχρονα παίρνουν γουανεθιδίνη.

Η απορρόφηση της τοπικής minoxidil ελέγχεται και η ταχύτητά της περιορίζεται από την κεράτινη στοιβάδα της επιδερμίδας. Η ταυτόχρονη εφαρμογή τοπικά χορηγούμενων φαρμάκων π.χ. κορτικοστεροειδών, ρετινοειδών (tretinoin), anthralin και γενικά παραγόντων που αυξάνουν τη διαδερμική απορρόφηση της minoxidil, δεν συνιστάται.

4.5 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια της τοπικής minoxidil κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει διαπιστωθεί πλήρως στον άνθρωπο.

Η minoxidil που απορροφάται συστηματικά απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Γι' αυτό η χρήση της αντενδείκνυται σε εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες.

4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ουδεμία.

4.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ Δερματικού Διαλύματος minoxidil 5%, Διαλύματος 2% και placebo, τα δερματολογικά συμβάντα ήταν συχνότερα στην ομάδα του Διαλύματος 5% minoxidil. Τα συμβάντα ήταν παρεμφερούς τύπου και σοβαρότητας στις ομάδες 5% και 2%, αλλά η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα 5%.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά ήταν ήπιες δερματολογικές αντιδράσεις. Ο τοπικός ερεθισμός ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση, που αναφέρθηκε, συμπεριλαμβανομένων της απολέπισης, του ερυθρήματος, της δερματίτιδας, του ξηρού δέρματος, της υπερτρίχωσης (σε περιοχές άλλες εκτός από εκείνες που εφαρμόζεται το φάρμακο), αισθήματος καύσου και του εξανθήματος.

Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συμπεριλαμβάνονται οι αλλεργικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία, εξανθήματα, γενικευμένο ερύθημα και οίδημα, οφθαλμικός ερεθισμός, αλλοίωση της γεύσης, λοίμωξη ώτων (κυρίως εξωτερική ωτίτις) και οπτικές διαταραχές.

Επίσης στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιλαμβάνονται η αλωπεκία, ανωμαλίες των τριχών, πόνος στο στήθος, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, μεταβολές στο σφυγμό, ηπατίτιδα και νεφρολιθίαση.

4.8 Υπερδοσολογία

Αυξημένη συστηματική απορρόφηση μπορεί να συμβεί σε περίπτωση που χρησιμοποιηθούν δόσεις μεγαλύτερες των συνιστωμένων σε μεγάλες επιφάνειες του σώματος, εκτός της κεφαλής. Δεν είναι γνωστές περιπτώσεις υπερδοσολογίας από τοπική χρήση minoxidil.

Η συμπτωματική λήψη από του στόματος μπορεί να προκαλέσει συστηματικές επιδράσεις, που έχουν σχέση με την αγγειοδιασταλτική δράση της minoxidil (5 ml Τοπικό Διάλυμα 2% , 2 ml Τοπικό Διάλυμα 5% ή 5ml γέλης περιέχουν 100 mg minoxidil, τη μεγαλύτερη δόση, η οποία συνιστάται σε ενήλικα για τη θεραπεία της υπέρτασης).

Τα πιο πιθανά σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι καρδιαγγειακή συμπτωματολογία, η οποία σχετίζεται με κατακράτηση υγρών, πτώση της πίεσης του αίματος ή την ταχυκαρδία. Η κατακράτηση υγρών μπορεί να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη διουρητική θεραπεία. Η ταχυκαρδία ελέγχεται με χορήγηση ενός β-αναστολέα. Η υπόταση μπορεί να αντιμετωπισθεί με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, όπως η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη πρέπει να αποφεύγονται, λόγω της διεγερτικής ενέργειας που έχουν στην καρδιά.

5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:D11AX01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η minoxidil είναι ένα περιφερικό αγγειοδιασταλτικό, απαντάται δε σαν λευκή ή υπόλευκη, άοσμη, κρυσταλλική, στερεά ουσία, η οποία είναι διαλυτή στο νερό, στην προπυλενογλυκόλη ή στην αιθανόλη, και είναι σχεδόν αδιάλυτη στην ακετόνη, στο χλωροφόρμιο ή στον οξικό αιθυλεστέρα. Η χημική ονομασία της minoxidil είναι 2,4-pyrimidinediamine, 6-(1-piperidinyl)-, 3-oxide (M.B.=209,25).

Όταν εφαρμόζεται τοπικά η minoxidil αποδείχθηκε, ότι διεγείρει την ανάπτυξη της τριχοφυΐας σε άτομα με αλωπεκία ανδρογενετική (φαλάκρα άρρενος ή θήλεος

τύπου). Η διέγερση της ανάπτυξης της τριχοφυΐας γίνεται εμφανής κατά προσέγγιση μετά 4 ή περισσότερους μήνες χρήσης και ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή. Μετά τη διακοπή της χρήσης του σταματά η περαιτέρω ανάπτυξη τριχοφυΐας και αναμένεται επαναφορά στην προθεραπευτική κατάσταση μέσα σε 3-4 μήνες. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του στη θεραπεία της ανδρογενετικής αλωπεκίας, δεν είναι γνωστός.

Η τοπική εφαρμογή δε φαίνεται να προκαλεί συμπτώματα από τα διάφορα συστήματα, που να σχετίζονται με την απορρόφηση της minoxidil, όταν δοκιμάστηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες τόσο σε φυσιολογικούς, όσο και σε υπέρτασικούς ασθενείς, που δεν ελάμβαναν αγωγή.

Στη θεραπεία της υπέρτασης, όταν χορηγείται από του στόματος η minoxidil έχει άμεση περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, η οποία μειώνει την αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μειώνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η μείωση των περιφερικών αρτηριακών αντιστάσεων και η επακόλουθη πτώση της πίεσης του αίματος διεγείρει τους συμπαθητικούς μηχανισμούς, τους ανασταλτικούς μηχανισμούς του παρασυμπαθητικού, καθώς και τους μηχανισμούς της νεφρικής ομοιόστασης, που περιλαμβάνουν την αύξηση της έκκρισης της ρενίνης, που οδηγεί στην αύξηση του καρδιακού ρυθμού και του καρδιακού όγκου παλμού και στην κατακράτηση νερού και άλατος. Η minoxidil δεν επεμβαίνει στα αγγειοκινητικά αντανακλαστικά και γι' αυτό δεν προκαλεί ορθοστατική υπόταση. Σε πειραματόζωα το φάρμακο δεν εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε αξιόλογες ποσότητες. Η minoxidil δεν επηρεάζει τη λειτουργία του ΚΝΣ στον άνθρωπο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και Μεταβολισμός

Μετά την τοπική εφαρμογή, η minoxidil παρουσιάζει μικρή απορρόφηση από το φυσιολογικό ανέπαφο δέρμα. Κατά μέσο όρο το 1,4% (εύρος 0,3-4,5%) της εφαρμοζόμενης συνολικής δόσης φτάνει τελικά στη συστηματική κυκλοφορία. Το ανωτέρω αναφέρεται συγκριτικά με την ουσιαστικά πλήρη απορρόφηση της ουσίας από το γαστρεντερικό βλεννογόνο μετά την από του στόματος χορήγηση των δισκίων minoxidil. Επομένως δόση 1 ml διαλύματος 2% που απελευθερώνει 20 mg minoxidil στο δέρμα έχει σαν αποτέλεσμα απορρόφηση κατά προσέγγιση 0,280 mg minoxidil. Οι επιδράσεις των τυχόν δερματικών παθήσεων στη απορρόφηση, δεν είναι γνωστές.

Οι πυκνότητες της minoxidil στον ορό μετά από την τοπική εφαρμογή της καθορίζονται από το ρυθμό διαδερμικής απορρόφησης του φαρμάκου. Μετά τη διακοπή της τοπικής εφαρμογής το 95% περίπου της συστηματικά απορροφούμενης minoxidil, απομακρύνεται μέσα σε 4 μέρες. Ο μεταβολισμός, βιομετασχηματισμός της απορροφούμενης minoxidil μετά από τοπική εφαρμογή δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Η χορηγούμενη από του στόματος minoxidil μεταβολίζεται κατ' εξοχήν με σύζευξη με το γλυκουρονικό οξύ στη N-οξειδίου θέση στο δακτύλιο της πυριμιδίνης αλλά και με τη μετατροπή σε περισσότερο πολικά προϊόντα. Οι γνωστοί μεταβολίτες ασκούν πολύ μικρότερη φαρμακολογική επίδραση παρά η ίδια η minoxidil. Η minoxidil δε δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και η νεφρική της κάθαρση σχετίζεται με το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Η minoxidil δε διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Η minoxidil και οι μεταβολίτες της είναι αιμοδιαλυτοί και απεκκρίνονται κυρίως απ' τα ούρα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η πιθανότητα εμφάνισης τοξικών επιδράσεων στα διάφορα συστήματα, μετά από τοπική εφαρμογή, είναι ευθέως ανάλογη προς την ποσότητα απορροφούμενης minoxidil. Επειδή η απορρόφηση minoxidil στη συστηματική κυκλοφορία είναι ιδιαίτερος μικρή στον άνθρωπο (απορροφάται λιγότερο από 1,5% της εφαρμοζόμενης δόσης) οι πιθανότητες εμφάνισης τοξικότητας από την τοπική εφαρμογή, είναι περιορισμένες. Ωστόσο, σε περίπτωση απορρόφησης σχετικά μεγάλων ποσοτήτων minoxidil, μετά από τοπική εφαρμογή διαλύματος σε ποντικούς και σκύλους, εμφανίστηκαν τοξικά φαινόμενα ανάλογα με αυτά, που έχουν ήδη παρατηρηθεί, μετά την χορήγηση minoxidil από το στόμα.

Μικρή είναι επίσης η πιθανότητα εμφάνισης τοπικού ερεθισμού αν και σε ορισμένα πειραματόζωα παρατηρήθηκε ήπιος τοπικός ερεθισμός.

Έχει αποδειχθεί ότι η minoxidil μειώνει το βάρος του εμβρύου καθώς και τον αριθμό ζωντανών νεογνών και αυξάνει τις σπλαχνικές, σκελετικές και συνολικές παραμορφώσεις ή σκελετικές μεταβολές σε αρουραίους όταν χορηγείται σε δόσεις 1575 μέχρι 2100 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Οι επιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με τοξικότητα στη μητέρα.

Θεωρείται απίθανο η εμβρυϊκή βλάβη που παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα να έχει σχέση με τον άνθρωπο, παρόλα αυτά αντενδείκνυται η χρήση της κατά την κύηση.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Δερματικό διάλυμα

Γέλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχει διαπιστωθεί καμία σημαντική ασυμβατότητα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Βλ. Δοσολογία

6.7 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας

7 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑΣ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 77.93.777
