

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Alomax 50 mg/ml otopina za kožu vlasišta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za kožu sadrži 50 mg minoksidila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine za kožu sadrži 520 mg propilenglikola.

1 ml otopine za kožu sadrži 243 mg etanola (96%).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za kožu.

Prozirna, bezbojna do slabo obojena (žutosmeđe) otopina mirisa na alkohol.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Alomax 50 mg/ml otopina za kožu primjenjuje se u liječenju androgene alopecije u muškaraca u dobi od 18 do 65 godina.

Na terapiju minoksidilom ne reagiraju svi podjednako. Početak djelovanja i stupanj ponovnog rasta kose može varirati. U mlađih osoba, osoba kod kojih je gubitak kose prisutan kraće vrijeme ili se javlja na manjem području tjemena, postoji veća vjerojatnost reagiranja na terapiju minoksidilom. Individualni odgovor na terapiju ne može se predvidjeti.

4.2. Doziranje i način primjene

Prije lokalne primjene minoksidil otopine, kosa i vlasište moraju biti potpuno suhi. Minoksidil otopina nanosi se po 1 ml (pritiskom na pumpicu 10 puta) na suhu površinu alopecijom zahvaćenog dijela vlasišta i blago utrlja od središta prema rubovima dva puta na dan, ujutro i navečer. Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 2 ml. Nakon primjene potrebno je oprati ruke.

Učinak terapije je vidljiv nakon dva ili više mjeseci. Nakon što se postigne kliničko poboljšanje, potrebno je i dalje nastaviti s primjenom minoksidil otopine dva puta dnevno zbog daljnjeg rasta kose. Pojedina izvješća upućuju kako može doći do gubitka izrasle kose 3 do 4 mjeseca nakon prestanka primjene minoksidila te daljnjeg gubitka kose.

Ako nakon primjene minoksidil otopine u trajanju od 4 mjeseca ne dođe do poboljšanja, primjenu lijeka treba prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Primjena minoksidila u djece se ne preporučuje. Neškodljivost i učinkovitost minoksidila u osoba mlađih od 18 godina nisu dokazane.

Starije osobe

Primjena minoksidila u starijih osoba se ne preporučuje. Neškodljivost i učinkovitost minoksidila u osoba starijih od 65 godina nisu dokazane.

Posebne populacije

Nema posebnih preporuka za uporabu ovog lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj se lijek ne smije primijeniti:

- u žena
- prilikom preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s hipertenzijom (liječenom i neliječenom)
- kod kožnih promjena na vlasištu (uključujući psorijazu i opekline od sunca)
- na obrijanom području vlasišta
- istodobno s okluzivnim zavojem ili nekim drugim lijekom za lokalnu primjenu.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije primjene minoksidil otopine treba utvrditi je li koža vlasišta normalna i zdrava.

Minoksidil se primjenjuje isključivo u liječenju androgene alopecije te se ne smije koristiti kod ostalih tipova gubitka kose (npr. u slučaju kada gubitak kose nema u obiteljskoj anamnezi, gubitak kose je iznenađan i/ili fragmentaran, gubitak kose nakon poroda ili iz nepoznatog razloga).

Bolesnik treba prekinuti primjenu minoksidila i javiti se liječniku u slučaju hipotenzije te pojave boli u prsištu, tahikardije, slabosti, omaglice, naglog neobjašnjivog povećanja tjelesne mase, otekline ruku ili nogu, ili pojave trajnog crvenila.

Osobe koje boluju od kardiovaskularnih bolesti ili srčane aritmije trebaju se posavjetovati s liječnikom prije primjene minoksidila.

Minoksidil otopina je namijenjena samo za vanjsku primjenu i to u području vlasišta. Ne smije se primijeniti na ostale površine tijela.

Primjena minoksidil otopine u dozi koja je viša od preporučene doze ili češća primjena minoksidil otopine neće poboljšati rezultat liječenja.

Neželjene rast kose može biti uzrokovan prijenosom minoksidil otopina na ostale površine tijela osim područja vlasišta.

Nakon nanošenja otopine ruke treba dobro oprati. Potrebno je izbjegavati inhalaciju para nakon raspršivanja otopine.

Alomax 50 mg/ml otopina sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 243 mg alkohola (etanola) u 1 ml otopine, što odgovara 8,1 mg/kg/dan.

Može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži.

Alomax 50 mg/ml otopina sadrži propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 520 mg propilenglikola u 1 ml otopine, što odgovara 17,33 mg/kg/dan.

U nekih bolesnika može doći do promjene boje i/ili strukture kose.

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi pojačanog gubitka kose na početku primjene minoksidil otopine. Ovo je najvjerojatnije posljedica djelovanja minoksidila na rast kose na prijelazu iz telogene faze mirovanja u anagenu fazu rasta (stara kosa ispada kako nova kosa raste na njenom mjestu). Takvo privremeno ispadanje kose općenito se javlja 2 do 6 tjedana od početka liječenja i prestaje unutar nekoliko tjedana. Ako ispadanje potraje dulje od 2 tjedna, bolesnik treba prekinuti primjenu minoksidila i posavjetovati se s liječnikom.

U slučaju nepravilne primjene minoksidil otopine te postojanja individualnih razlika, neuobičajene osjetljivosti ili smanjenog integriteta epidermalne barijere uzrokovane upalom ili kožnom bolešću (kao što su ekzorijacije i psorijaza vlasišta), može doći do povećane apsorpcije minoksidila, što barem teoretski može izazvati sistemske učinke.

Slučajna ingestija može izazvati kardiovaskularne neželjene reakcije. Stoga se ovaj lijek mora držati izvan doseg djece.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek se ne smije koristiti istodobno s drugim lijekovima koji se topikalno primjenjuju na kožu vlasišta (vidjeti dio 4.3.).

Pri istodobnoj primjeni minoksidila i lijekova za lokalnu primjenu koji mijenjaju barijeru stratum corneuma, kao što su kortikosteroidi, tretinoin, ditranol ili vazelin, može se povećati apsorpcija minoksidila.

Iako nije klinički dokazano, postoji teoretska mogućnost da apsorbirani minoksidil pojača ortostatsku hipotenziju uzrokovanu primjenom perifernih vazodilatatora.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena ovog lijeka je kontraindicirana u žena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Temeljem farmakodinamičkih svojstava i sveobuhvatnog profila neškodljivosti, ne očekuje se utjecaj minoksidil otopine na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

U placebo kontroliranim ispitivanjima, sveukupna je učestalost nuspojava u žena unutar svih kategorija organskog sustava bila otprilike 5 puta veća nego u muškaraca.

U kliničkim ispitivanjima s nekoliko tisuća bolesnika uspoređivana je lokalna primjena minoksidila s inaktivnom otopinom. Kožne reakcije kao što su iritacija i svrbež javljale su se pri primjeni obiju otopina, što se objašnjava prisutnošću propilenglikola u objema otopinama.

Podaci iz 7 placebo kontroliranih studija prikupljeni su na populaciji od 1197 muškaraca i žena, koji su lokalno primjenjivali otopinu minoksidila (20 mg/ml ili 50 mg/ml), s procjenom pojave neželjenih reakcija. Dodatno su podaci o nuspojavama zabilježeni tijekom postmarketinškog praćenja lijeka.

Učestalost je definirana prema kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznata učestalost: alergijske reakcije, uključujući angioedem.

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja.

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija.

Srčani poremećaji

Rijetko: palpitacije, ubrzan srčani puls, bol u prsištu.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hipertrichoza (pojačana dlakavost izvan vlasišta, uključujući rast dlaka na licu u žena), svrbež (uključujući osip uz svrbež i na mjestu primjene, generalizirani svrbež i svrbež očiju).

Manje često: privremeni gubitak kose (vidjeti dio 4.4.), promjene strukture i boje kose, ekfolijacija kože (uključujući na mjestu primjene, ekfolijativni osip i ekfolijativni dermatitis), osip (uključujući na mjestu primjene, pustulozni, papularni, generalizirani vezikularni ili makularni osip), akne (akneiformni osip), dermatitis (uključujući kontaktni, 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 edemi, iritacija na mjestu primjene (uključujući iritaciju kože), eritem na mjestu primjene (uključujući eritem i eritematozni osip).

Primjenu lijeka treba prekinuti u slučaju pojave boli u prsištu, tahikardije, slabosti, omaglice, naglog neobjašnjivog povećanja tjelesne mase, otekline ruku ili nogu, kao i pojave trajnog crvenila ili iritacije vlasišta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9. Predoziranje

Pri primjeni minoksidila u dozi većoj od preporučene na veću površinu tijela ili drugih dijelova tijela, osim vlasišta, može doći do pojačane sistemske apsorpcije.

Ukoliko dođe do slučajne ingestije, minoksidil može uzrokovati sistemske neželjene učinke povezane s farmakološkim (vazodilacijskim) djelovanjem lijeka (2 ml minoksidil 50 mg/ml otopine sadrži 100 mg minoksidila, što je maksimalna preporučena doza oralno primijenjenog minoksidila u liječenju hipertenzije).

Znaci i simptomi predoziranja minoksidilom uključuju kardiovaskularne učinke udružene sa zadržavanjem natrija i vode u tijelu. Može se također pojaviti tahikardija, hipotenzija, omaglica i letargija. Liječenje predoziranja minoksidilom je simptomatsko i suportivno. Zadržavanje tekućine može se liječiti s odgovarajućom diuretskom terapijom. Klinički značajna tahikardija može se kontrolirati primjenom beta-adrenergičkih blokatora.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali dermatološki pripravci; ATK oznaka: D11AX01

Procjena učinka otopine minoksidila provedena je u trećoj fazi kliničkog ispitivanja tijekom 48 tjedana terapije.

U ovoj je studiji otopina minoksidila 50 mg/ml uspoređivana s vehiklom bez aktivne tvari (odnosno bez minoksidila) kao i s otopinom minoksidila 20 mg/ml.

Kriterij za primarnu učinkovitost bio je broj terminalnih vlasi u referentom području od 1,0 cm². Prosječno zabilježene promjene ovog parametra tijekom ispitivanja značajno su išle u korist aktivne terapije. Također je dokazan značajni učinak doze. Rezultati su sažeti u sljedećoj tablici:

Prosječna promjena broja terminalnih vlasi na referentom području od 1,0 cm² vlasišta u usporedbi s početnim brojem vlasi				
	minoksidil 50 mg/ml otopina (n=139)	minoksidil 20 mg/ml otopina (n=142)	vehikl (n=71)	usporedba parova
početni broj vlasi	151,1	143,6	152,4	
	prosječna promjena od početnog broja vlasi	prosječna promjena od početnog broja vlasi	prosječna promjena od početnog broja vlasi	
8 tjedana	+29,7	+24,9	+14,3	50 mg/ml > 20 mg/ml > vehikl
16 tjedana	+35,3	+29,8	+15,3	50 mg/ml > 20 mg/ml > vehikl
32 tjedana	+29,0	+22,2	+7,7	50 mg/ml > 20 mg/ml > vehikl
48 tjedana	+18,6	+12,7	+3,9	50 mg/ml > 20 mg/ml > vehikl

Učinkovitost se nadalje ocjenjivala usporedbom fotografija koje su snimane u različitim vremenskim točkama od početnog stanja.

Procjena svakog bolesnika provodila se primjenom 100 mm vizualne analogne ljestvice s procjenom pokrivenosti vlasišta pri čemu je točka 0 predstavljala slabiju pokrivenost vlasišta, 50 mm bez razlike i 100 mm bolju pokrivenost vlasišta.

Dodatnu su procjenu provodila dvojica „na terapiju slijepa“ ocjenjivača koji su uspoređivali fotografije snimljene na početku i nakon 48 tjedana terapije.

Razlike su razvrstane u sljedećih 7 kategorija:

- gust rast
- umjereni rast
- minimalni rast
- bez promjene

- minimalni gubitak
- umjereni gubitak
- intenzivan gubitak.

U priloženim tablicama prikazani su rezultati ovih analiza.

Procjena promjena u pokrivenosti vlasišta bolesnika				
	minoksidil 50 mg/ml otopina (n=139)	minoksidil 20 mg/ml otopina (n=142)	vehikl (n=71)	usporedba parova
	mm	mm	mm	
16 tjedana	63,5	58,2	51,4	50 mg/ml>20 mg/ml>vehikl
32 tjedana	63,4	58,0	52,0	50 mg/ml>20 mg/ml>vehikl
48 tjedana	62	56,9	51,0	50 mg/ml>20 mg/ml>vehikl

Fotografska procjena kliničkog odgovora (Ocjenjivač 1)						
	gusti rast %	umjereni rast %	minimalni rast %	bez promjene %	gubitak kose %	nemogućnost rangiranja
minoksidil 5%	2,2	37,4	22,3	31,7	5,0	1,4
minoksidil 2%	2,8	19,7	22,1	50,0	2,8	3,5
vehikl	0	7,0	22,5	60,0	9,9	0

Fotografska procjena kliničkog odgovora (Ocjenjivač 2)						
	gusti rast %	umjereni rast %	minimalni rast %	bez promjene %	gubitak kose %	nemogućnost rangiranja
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
vehikl	0	7,0	9,9	60,6	14,1	8,5

Temeljem ovih fotografskih podataka, otprilike 60% bolesnika imalo je povećanu pokrivenost vlasišta nakon 48 tjedana liječenja s minoksidil 50 mg/ml otopinom, u usporedbi s otprilike prosječnih 23% onih koji su primali samo vehikl. Od toga je otprilike 35% liječenih s minoksidil 50 mg/ml otopinom imalo gust do umjereni ponovni rast kose u usporedbi s otprilike 7% onih koji su primali samo vehikl. Dodatno je za 30% bolesnika koji su primali minoksidil 50 mg/ml otopinu ocjenjeno kako nema promjene između fotografske procjene rasta kose u usporedbi sa 60% onih koji su primali samo vehikl. Stabilizacija gubitka kose (izražena istodobno kao rast kose i prestanak gubitka kose) može se, dakle, očekivati u otprilike 4 od 5 bolesnika koji koriste minoksidil 50 mg/ml otopinu u usporedbi s 3 od 4 bolesnika koji koriste samo vehikl.

Minoksidil 50 mg/ml otopina može se primjenjivati u muškaraca koji žele postići brži početak i veći stupanj ponovnog rasta kose od onoga koji se očekuje pri primjeni minoksidil 20 mg/ml otopine.

Mehanizam djelovanja minoksidila nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da minoksidil stimulira rast kose na sljedeće načine:

- povećava promjer vlasi
- stimulira anagenu fazu rasta vlasi

- produljuje trajanje anagene faze rasta vlasi
- stimulira anageni oporavak nakon telogene faze.

Minoksidil kao periferni vazodilatator poboljšava protok krvi kroz kožu glave. Minoksidil stimulira vaskularni endotelni čimbenik rasta koji je odgovoran za povećanu fenestraciju kapilara, što je značajno za visoku metaboličku aktivnost koja se može primijetiti tijekom anagene faze rasta kose.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nedostatak dokaza o sistemskim učincima zabilježenim tijekom terapije minoksidil otopinom odraz je slabe apsorpcije lokalno primijenjenog minoksidila kroz normalnu intaktnu kožu. Sistemska apsorpcija minoksidila nakon lokalne primjene kreće se u rasponu između 1% do 2% ukupno primijenjene doze.

Sistemska apsorpcija minoksidil 50 mg/ml otopine procijenjena je tijekom farmakokinetičke studije na ispitanicima s androgenom alopecijom, pri čemu je kao usporedni lijek korištena 5%-tna pjena za lokalnu primjenu. U ispitivanim je muškarcima tako sistemska apsorpcija nakon primjene minoksidila u obliku otopine 50 mg/ml dva puta dnevno bila otprilike dvostruko veća od one pri primjeni 5%-tne pjene. U stanju dinamičke ravnoteže za 5%-tnu pjenu minoksidila prosječna je vrijednost $AUC_{(0-12)}$ iznosila 8,81 ng·h/ml i C_{max} 1,1 ng/ml, što je otprilike 50% vrijednosti $AUC_{(0-12)}$ i C_{max} za otopinu 50 mg/ml čija je vrijednost bila 18,71 ng·h/ml, odnosno 2,13 ng/ml. Vrijeme za postizanje najveće koncentracije (t_{max}) iznosilo je 5,79 sati za otopinu 50 mg/ml, a to je bilo slično zabilježenoj vrijednosti od 5,42 sati pri primjeni 5%-tne pjene.

Postoje određeni dokazi iz *in vitro* studija da se minoksidil reverzibilno veže za bjelančevine plazme u ljudi. Međutim, budući da samo 1-2% lokalno primijenjenog minoksidila bude apsorbirano, veličina vezanja na bjelančevine plazme pri *in vivo* uvjetima nakon njegove lokalne primjene ne bi trebala biti klinički značajna. Volumen distribucije minoksidila nakon intravenske primjene iznosio je 70 litara.

Nakon lokalne primjene, otprilike 60% apsorbiranog minoksidila se metabolizira primarno u jetri do minoksidil glukuronida. Minoksidil i njegovi metaboliti gotovo se u cijelosti izlučuju u urin, a vrlo malim udjelom putem fecesa. Nakon prekida terapije, otprilike 95% lokalno primijenjenog minoksidila bit će iz organizma izlučeno unutar četiri dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim farmakološkim ispitivanjima neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i moguće karcinogenosti, ne ukazuju na posebne rizike za čovjeka.

Učinci minoksidila na rad srca u pasa su specifični za vrstu u smislu niskih doza koje uzrokuju temeljite hemodinamske posljedice s popratnim promjenama u srcu. Prema dostupnim podacima, u ljudi se slični učinci na srcu ne pojavljuju, bez obzira radi li se o lokalnoj ili oralnoj primjeni minoksidila.

Mutagenost

U brojnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, minoksidil nije pokazao znakove mutagenog ili karcinogenog potencijala.

Teratogenost

Ispitivanja toksičnog učinka na reprodukciju u štakora i kunića ukazala su na znakove toksičnosti po majke, kao i na rizik za fetus, kod vrlo visokih razina doziranja u odnosu na predviđene doze za čovjeka (od 19 do 570 puta veće doze). Maleni, iako neznan, rizik za ljudski fetus, ipak je moguć.

Plodnost

Pretklinička ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su da minoksidil u dozama koje su ravne, ili veće od 3 mg/kg/dan ili veće (najmanje 8 puta veća doza od predviđene izloženosti u ljudi) u oralnoj primjeni, te

većim od 9 mg/kg/dan (najmanje 25 puta veća doza od predviđene izloženosti u ljudi) u supkutanoj primjeni, izaziva smanjenje koncepcije i implantacije plodova, kao i smanjenje broja živih mladunaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

propilenglikol
etanol (96%)
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja lijeka: 30 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 ml otopine u bijeloj plastičnoj bočici s plastičnim zatvaračem.
Dodatni pribor: plastična odmjerna pumpica i nastavak za raspršivanje.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Preparat je zapaljiv te ga nakon otvaranja originalnog pakovanja treba zaštititi od visokih temperatura i otvorenog plamena.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-772759662

H A L M E D
05 - 03 - 2021
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. prosinca 2007.

Datum obnove odobrenja: 27. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.03.2021.

H A L M E D
05 - 03 - 2021
ODOBRENO