ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ALOMAX / АЛОМАКС 50 mg/ml раствор за кожа на скалпот
minoxidil

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml раствор за кожа содржи 50 mg миноксидил.

Ексципиенси со познат ефект:
1 ml раствор за кожа содржи 520 mg пропиленгликол.

За целосен состав видете поглавје *6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за кожа.
Проѕирен, безбоен до слабо обоен (жолто-кафеав) раствор со мирис на алкохол.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ
4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Аломакс 50 mg/ml растворот за кожа се применува за лекување на андрогена алопеција кај мажи на возраст од 18 до 65 години.

На терапијата со миноксидил не реагираат сите подеднакво. Почетокот на дејството и степенот на повторниот раст на косата може да варира. Кај помлади лица, лица кај кои загубата на коса е присутна пократко време или се јавува на помали подрачја на темето, постои поголема веројатност на реагирање на терапијата со миноксидил. Индивидуалниот одговор на терапијата не може се предвиди.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Пред локална примена на растворот на миноксидил, косата и скалпот треба да бидат потполно суви. Миноксидил растворот се нанесува по 1 ml (со притисок на пумпата 10 пати) врз сувата површина на делот на скалпот опфатен со алопеција и нежно се трие од средината кон рабовите два пати на ден, наутро и навечер. Вкупната дневна доза не смее да биде поголема од 2 ml. По примената треба да се измијат рацете.

Ефектот од терапијата е видлив по два или повеќе месеци. Откако ќе се постигне клиничко подобрување, потребно е и понатаму да се продолжи со примена на миноксидил растворот два пати дневно заради понатамошен раст на косата. Некои извештаи наведуваат дека може да дојде до губење на израснатата коса 3

до 4 месеци по престанувањето со примената на миноксидил и до понатамошно губење на косата.

Ако по примената на миноксидил растворот во траење од 4 месеци не дојде до подобрување, примената на лекот треба да се прекине.

Педијатриска популација

Примената на миноксидил кај деца не се препорачува. Нештетноста и ефикасноста на миноксидилот кај лица помлади од 18 години не се докажани.

Постари лица

Примената на миноксидил кај постари лица не се препорачува. Нештетноста и ефикасноста на миноксидилот кај лица постари од 65 години не се докажани.

Посебни популации

Нема посебни препораки за употребата на овој лек кај болни со оштетување на бубрезите или црниот дроб.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Овој лек не смее да се применува:

- кај жени
- при преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1
- кај болни со хипертензија (лекувана и нелекувана)
- кај кожни промени на скалпот (вклучувајќи псоријаза и изгореници од сонце)
- врз избричено подрачје на скалпот
- истовремено со оклузивен завој или со некој друг лек за локална примена.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Пред примената на миноксидил растворот треба да се утврди дали кожата на скалпот е нормална и здрава.

Миноксидил се применува исклучиво при лекување на андрогена алопеција и не смее да се користи кај други видови на губење на косата (на пример, во случај кога губење на коса нема во семејната анамнеза, губењето на коса е ненадејно и/или фрагментарно, губење на коса по породување или од непозната причина).

Пациентот треба да прекине со примената на миноксидил и да се јави кај лекар во случај на хипотензија и појава на болка во градниот кош, тахикардија, слабост, вртоглавица, нагло необјасниво зголемување на телесната маса, отоци на рацете или нозете или појава на трајно црвенило.

Лицата кои боледуваат од кардиоваскуларни болести или срцева аритмија треба да се консултираат со лекар пред примената на миноксидил.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Миноксидил растворот е наменет само за надворешна примена и тоа во подрачјето на скалпот. Не смее да се применува врз други површини на телото.

Примена на миноксидил растворот во доза која е повисока од препорачаната доза или почеста примена на миноксидил раствор нема да го подобри резултатот од лекувањето.

Несакано растење на коса може да биде предизвикано со пренесување на миноксидил растворот врз останатите површини на телото освен врз подрачјето на скалпот.

По нанесување на растворот рацете треба добро да се измијат. Потребно е да се избегнува инхалација на пареата по прскањето на растворот.

Миноксидил растворот содржи алкохол кој предизвикува печење и иритација на очите. Ако лекот дојде во контакт со осетливи површини (око, слузници, надразнета кожа), потребно е истите обилно да се исплакнат со студена вода.

Миноксидил растворот содржи пропиленгликол кој може да предизвика иритација на кожата.

Кај некои болни може да дојде до промена на бојата и/или структурата на косата.

Забележени се поединечни случаи на зголемено губење на косата на почетокот на примената на растворот на миноксидил. Ова е најверојатно последица од дејството на миноксидил врз растот на косата на преминот од телогена фаза на мирување во анагена фаза на раст (старата коса испаѓа со растењето на нова коса на нејзино место). Такво привремено паѓање на косата обично се јавува 2 до 6 седмици од почетокот на лекувањето и престанува во рамките на неколку седмици. Ако паѓањето потрае подолго од 2 седмици, пациентот треба да ја прекине примената на миноксидил и да се консултира со лекар.
Во случај на неправилна примена на растворот на миноксидил и постоење на индивидуални разлики, невообичаена осетливост или намален интегритет на епидермалната бариера предизвикана од воспаление или од кожна болест (како што се екскоријации и псоријаза на скалпот), може да дојде до зголемена апсорпција на миноксидил што барем теоретски може да предизвика системски ефекти.

Случајната ингестија може да предизвика кардиоваскуларни несакани реакции. Затоа овој лек мора да го чувате на места недостапни за деца.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Овој лек не смее да се користи истовремено со други лекови кои топично се применуваат врз кожата на скалпот (видете го поглавјето 4.3.).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ

При истовремена примена на миноксидил и на лекови за локална примена кои ја менуваат бариерата на stratum corneum, како што се кортикостероидите, третиноинот, дитранолот или вазелинот, може да се зголеми апсорпцијата на миноксидил.
Иако не е клинички докажано, постои теоретска можност апсорбираниот миноксидил да ја зголеми ортостатската хипотензија предизвикана со примена на периферни вазодилататори.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Примената на овој лек е контраиндициран кај жените.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Врз основа на фармакодинамичните својства и сеопфатниот профил на нештетност, не се очекува влијание на растворот на миноксидил врз способноста за управување со возила или машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

При плацебо контролираните испитувања, вкупната зачестеност на несаканите дејства кај жените во рамките на сите категории на органскиот систем била приближно 5 пати поголема отколку кај мажите.

При клиничките испитувања со неколку илјади болни споредувана е локалната примена на миноксидил со примената на инактивен раствор. Кожните реакции како што се иритација и јадеж се јавувале при примена на двата раствори, што се објаснува со присутноста на пропиленгликол во двата раствори.

Податоците од 7 студии контролирани со плацебо се добиени од популација од 1197 мажи и жени, кои локално го применувале растворот на миноксидил (20 mg/ml или 50 mg/ml), со проценка на појавата на несакани реакции. Дополнително податоците за несаканите дејства се забележани во текот на постмаркетиншкото следење на лекот.

Зачестеноста е дефинирана според категориите: многу често (≥1/10), често (≥1/100 и <1/10), помалку често (≥1/1000 и <1/100), ретко (≥1/10 000 и <1/1000), многу ретко (<1/10 000), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Нарушувања на имунолошкиот систем
Непозната зачестеност: алергиски реакции, вклучувајќи ангиоедем.

Нарушувања на нервниот систем
Често: главоболка.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Васкуларни нарушувања
Помалку често: хипотензија.

Срцеви нарушувања
Ретко: палпитации, забрзан срцев пулс, болки во градниот кош.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања
Помалку често: диспнеа.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво
Често: хипертрихоза (зголемена влакнавост вон скалпот, вклучувајќи го и растот на влакната на лицето кај жени), јадеж (вклучувајќи исипување со јадеж и на местото на примена, генерализиран јадеж и јадеж на очите).
Помалку често: привремено губење на косата (видете го поглавјето 4.4), промена на структурата и на бојата на косата, ексфолијација на кожата (вклучувајќи на местото на примена, ексфолијативно исипување и ексфолијативен дерматитис), исипување (вклучувајќи на местото на примена, пустулозно, папуларно, генерализирано везикуларно или макуларно исипување), акни (акнеиформно исипување), дерматитис (вклучувајќи контактен, на местото на примената, алергиски, атописки и себороичен дерматитис) и сува кожа (вклучувајќи сувост на местото на примената).

Општи нарушувања и реакции на местото на употреба
Помалку често: периферни едеми, иритација на местото на примена (вклучувајќи иритација на кожата), еритем на местото на примена (вклучувајќи еритем и еритематозно исипување).

Примената на лекот треба да се прекине во случај на појава на болка во градниот кош, тахикардија, слабост, вртоглавица, нагло необјасниво зголемување на телесната маса, отоци на рацете или нозете, како и појава на трајно црвенило или иритација на скалпот.

Пријавување на сомневања за несакани дејства
По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.
Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

При примена на миноксидил во доза поголема од препорачаната врз поголема површина на телото или врз други делови на телото, освен на скалпот, може да дојде до зголемена системска апсорпција.

Доколку дојде до случајна ингестија, миноксидилот може да предизвика системски несакани ефекти поврзани со фармаколошкото (вазодилатациското) дејство на лекот (2 ml миноксидил 50 mg/ml раствор содржи 100 mg миноксидил, што е максимална препорачана доза на орално применетиот миноксидил при лекување на хипертензија).

Знаците и симптомите на предозирање вклучуваат кардиоваскуларни ефекти поврзани со задржување на натриум и на вода во телото. Исто така, може да се појави тахикардија, хипотензија, вртоглавица и летаргија.

Лекувањето на предозирањето со миноксидил е симптоматско и супортивно. Задржувањето на течност може да се лекува со соодветна диуретска терапија. Клинички значајна тахикардија може да се контролира со примена на бета-адренергични блокатори.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: други дерматолошки препарати
АТС ознака: D11AX01

Проценка на дејството на миноксидил растворот е спроведена во третата фаза на клиничко испитување во текот на 48 седмици на терапија.

Во оваа студија миноксидил 50 mg/ml растворот е споредуван со вехикулум без активна материја (односно без миноксидил), како и со миноксидил 20 mg/ml раствор.

Критериумот за примарна ефикасност бил бројот на терминални влакна во референтното подрачје од 1,0 cm^2. Просечно забележани промени на овој параметар во текот на испитувањето значајно оделе во корист на активната терапија. Исто така, докажан е значаен ефект на дозата. Резултатите се резимирани во следната табела:

Просечна промена на бројот на терминални влакна на референтното подрачје од 1,0 cm^2 на скалпот во споредба со почетниот број на влакна				
	миноксидил 50 mg/ml раствор (n=139)	**миноксидил 20 mg/ml раствор (n=142)**	**вехикулум (n=71)**	**споредба на парови**
почетен број на влакна	151,1	143,6	152,4	
	просечна промена од почетниот број на влакна	просечна промена од почетниот број на влакна	просечна промена од почетниот број на влакна	
8 седмици	+29,7	+24,9	+14,3	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум

16 седмици	+35,3	+29,8	+15,3	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум
32 седмици	+29,0	+22,2	+7,7	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум
48 седмици	+18,6	+12,7	+3,9	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум

Ефикасноста понатаму се оценувала со споредување на фотографии снимани во различни временски точки од почетната состојба.

Процената на секој пациент се спроведувала со примена на 100 mm визуелна аналогна скала со процена на покриеноста на скалпот при што точката 0 претставувала послаба покриеност на скалпот, 50 mm без разлика и 100 mm подобра покриеност на скалпот.

Дополнителна процена спроведувале двајца оценувачи „слепи на терапијата" кои ги споредувале фотографиите снимени на почетокот и по 48 седмици од терапијата.

Разликите се класифицирани во следните 7 категории:

- густ раст
- умерен раст
- минимален раст
- без промени
- минимална загуба
- умерена загуба
- интензивна загуба.

Во приложените табели прикажани се резултатите од овие анализи.

Процена на промената во покриеноста на скалпот на болните				
	миноксидил 50 mg/ml раствор (n=139)	**миноксидил 20 mg/ml раствор (n=142)**	**вехикулум (n=71)**	**споредба на парови**
	mm	mm	mm	
16 седмици	63,5	58,2	51,4	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум
32 седмици	63,4	58,0	52,0	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум
48 седмици	62	56,9	51,0	50 mg/ml> 20 mg/ml> вехикулум

Фотографска процена на клиничкиот одговор (Оценувач 1)						
	густ раст %	умерен раст %	минимален раст %	без промени %	губење на косата %	неможност за рангирање
миноксидил 5%	2,2	37,4	22,3	31,7	5,0	1,4
миноксидил 2%	2,8	19,7	22,1	50,0	2,8	3,5
вехикулум	0	7,0	22,5	60,0	9,9	0

Фотографска процена на клиничкиот одговор (Оценувач 2)						
	густ раст %	умерен раст %	минимален раст %	без промени %	губење на косата %	неможност за рангирање
миноксидил 5%	10,1	20,1	23,7	28,8	6,5	10,8
миноксидил 2%	3,5	12,0	22,5	47,2	1,4	13,4
вехикулум	0	7,0	9,9	60,6	14,1	8,5

Врз основа на овие фотографски податоци, приближно 60% болни имале зголемена покриеност на скалпот по 48 седмици од лекувањето со миноксидил 50 mg/ml раствор, во споредба со приближно просечни 23% од оние кои примале само вехикулум. Од тоа приближно 35% лекувани со миноксидил 50 mg/ml раствор имале густ до умерен повторен раст на косата во споредба со приближно 7% од оние кои примале само вехикулум. Дополнително за 30% болни кои примале миноксидил 50 mg/ml раствор е проценето дека немале промени помеѓу фотографската процена на растот на косата во споредба со 60% од оние кои примале само вехикулум. Стабилизацијата на губењето на косата (изразена истовремено како раст на косата и престанување на губењето на косата) може да се очекува кај приближно 4 од 5 болни кои користат миноксидил 50 mg/ml раствор во споредба со 3 од 4 болни кои користат само вехикулум.

Миноксидил 50 mg/ml растворот може да се применува кај мажи кои сакаат да постигнат побрз почеток и поголем степен на повторен раст на косата од оној кој се очекува при примена на миноксидил 20 mg/ml раствор.

Механизмот на дејство на миноксидилот не е во целост разјаснет. Се смета дека миноксидилот го стимулира растот на косата на следните начини:
- го зголемува дијаметарот на влакната
- ја стимулира анагената фаза на растот на влакната
- го продолжува траењето на анагената фаза на растот на влакната
- го стимулира анагеното закрепнување по телогената фаза.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Миноксидилот како периферен вазодилататор го подобрува протокот на крв низ кожата на главата. Миноксидилот го стимулира васкуларниот ендотелен фактор на растот кој е одговорен за зголемената фенестрација на капиларите, што е значајно за високата метаболна активност која може да се забележи во тек на анагената фаза на растот на косата.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Недостатокот на докази за системските ефекти забележани во текот на терапијата со растворот на миноксидил е одраз на слабата апсорпција на локално применетиот миноксидил низ нормална интактна кожа. Системската апсорпција на миноксидил по локалната примена се движи во распон помеѓу 1% до 2% од вкупно применетата доза.

Системската апсорпција на миноксидил 50 mg/ml растворот е проценета во тек на фармакокинетична студија со испитаници со андрогена алопеција, при што како споредбен лек е користена 5%-тна пена за локална примена. Кај испитуваните мажи, системската апсорпција по примена на миноксидил во форма на 50 mg/ml раствор два пати дневно била приближно двојно поголема од онаа при примена на 5%-тна пена. Во состојба на динамична рамнотежа за 5%-тна пена на миноксидил просечната вредност на $AUC_{(0-12)}$ изнесувала 8,81 ng·h/ml и C_{max} 1,1 ng/ml, што приближно е 50% од вредноста на $AUC_{(0-12)}$ и C_{max} за раствор 50 mg/ml чија вредност била 18,71 ng·h/ml, односно 2,13 ng/ml. Времето за постигнување на најголема концентрација (t_{max}) изнесувало 5,79 часа за растворот 50 mg/ml, а тоа било слично со забележаната вредност од 5,42 часа при примена на 5%-тна пена.

Постојат одредени докази од *in vitro* студиите дека миноксидилот реверзибилно се врзува за белковините на плазмата кај луѓето. Меѓутоа, бидејќи само 1-2% од локално применетиот миноксидил е апсорбирано, големината на врзувањето со белковините на плазмата при *in vivo* услови по неговата локална примена не би требала да биде клинички значајна. Волуменот на дистрибуција на миноксидил по интравенска примена изнесувал 70 литри.

По локална примена, приближно 60% од апсорбираниот миноксидил се метаболизира примарно во црниот дроб до миноксидил глукуронид. Миноксидилот и неговите метаболити скоро во целост се излачуваат во урината, а со многу мал дел преку изметот. По прекинувањето на терапијата, приближно 95% од локално применетиот миноксидил ќе бидат излачени од организмот во рамките на четири дена.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Претклиничките податоци основани врз вообичаените фармаколошки испитувања на нештетноста, токсичноста на повторените дози, генотоксичноста и можната карциногеност, не укажуваат на посебни ризици за човекот.
Ефектите на миноксидилот врз работата на срцето кај кучиња се специфични за видот во смисла на ниски дози кои предизвикуваат темелни хемодинамски последици со придружни промени во срцето. Според достапните податоци, кај

луѓето слични ефекти врз срцето не се појавуваат, без оглед дали се работи за локална или за орална примена на миноксидил.

Мутагеност

Кај бројни *in vitro* и *in vivo* испитувања миноксидилот не покажал знаци на мутаген или карциноген потенцијал.

Тератогеност

Испитувањата на токсичниот ефект врз репродукцијата на стаорци и зајаци укажале на знаци на токсичност кај мајката, како и на ризик за фетусот, при многу високи нивоа на дозирање во однос на предвидената доза за човек (од 19 до 570 пати поголеми дози). Мал, иако незначаен ризик за човечкиот фетус, сепак е можен.

Плодност

Претклиничките испитувања на плодноста кај стаорци покажале дека миноксидилот во дози кои се еднакви или поголеми од 3 mg/kg/ден или поголеми (најмалку 8 пати поголема доза од предвидената изложеност кај луѓето) при орална примена, и поголеми од 9 mg/kg/ден (најмалку 25 пати поголема доза од предвидената изложеност кај луѓето) при супкутана примена, предизвикува намалување на концепцијата и имплантацијата на плодовите, како и намалување на бројот на живи младенчиња.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

пропилен гликол
етанол (96 постотен)
вода, прочистена

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

4 години
Рокот на употреба по првото отворање на лекот: 30 дена.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

60 ml раствор во бело пластично шише со пластичен затворач.
Дополнителен прибор: пластична пумпа за дозирање и продолжеток за распрснување.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Препаратот е запалив и по отворањето на оригиналното пакување треба да го заштитите од високи температури и отворен пламен.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.,
Улица Даница 5, 48 000 Копривница

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
АЛОМАКС 50 mg/ml раствор за кожа:

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
АЛОМАКС 50 mg/ml раствор за кожа:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
јули, 2019