

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREFOSTIL 50 mg/ml, soluzione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 mg di minoxidil.

Eccipiente con effetti noti: glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione cutanea.

Soluzione cutanea trasparente giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alopecia androgenetica di moderata intensità negli uomini.

Nota: questo medicinale non è raccomandato per le donne, a causa della sua limitata efficacia e dell'elevata incidenza di ipertricosi (37% dei casi) in zone lontane da quella di applicazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Deve essere applicata una dose da 1 ml sul cuoio capelluto partendo dal centro della zona interessata, due volte al giorno. Rispettare il dosaggio indipendentemente dalla zona da trattare.

Il dosaggio complessivo non deve superare i 2 ml.

Applicare il prodotto utilizzando la punta delle dita, su tutta la zona interessata.

Prima e dopo aver applicato la soluzione, lavarsi accuratamente le mani.

Prima dell'applicazione, i capelli e il cuoio capelluto devono essere completamente asciutti.

Non applicare il prodotto su altre parti del corpo.

È necessario un trattamento di due applicazioni giornaliere per un periodo di due mesi prima che si evidenzii la stimolazione della crescita dei capelli.

L'inizio e il grado di ricrescita dei capelli variano a seconda dell'individuo. Sebbene il trend dei dati suggerisca che i soggetti più giovani, che stanno sviluppando calvizie da minor tempo o che presentano una minore superficie di calvizie all'apice del capo hanno più probabilità di rispondere al trattamento, non si possono fare previsioni sulla risposta individuale.

Alcuni report suggeriscono che si può osservare un ritorno alla situazione iniziale dopo 3 o 4 mesi se il trattamento viene interrotto.

Trefostil 50 mg/ml non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 18 anni e nei soggetti di età superiore ai 65 anni, a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia.

Uso della pipetta

Una pipetta graduata permette di erogare esattamente 1 ml di soluzione, da stendere sull'intera zona da trattare.

Uso della pompa con applicatore

Togliere il coperchio del flacone e svitare il tappo di chiusura.

Avvitare la pompa dosatrice al flacone.

Per l'applicazione: dirigere la pompa verso il centro della zona da trattare, premere una volta e distribuire il prodotto con la punta delle dita su tutta la zona interessata.

Ripetere per un totale di 6 volte per applicare una dose da 1 ml.

Dopo ogni uso, risciacquare l'applicatore con acqua calda.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattie del cuoio capelluto.
- Scarsa tollerabilità alla formulazione al 2%, indipendentemente dai sintomi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

In soggetti affetti da dermatosi del cuoio capelluto è possibile un maggiore assorbimento percutaneo di minoxidil (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene la comparsa di effetti sistemici correlati a minoxidil non sia stata osservata durante l'uso della soluzione, non si deve escludere la possibile comparsa di tali effetti. Come misura precauzionale, deve essere regolarmente monitorata la possibile comparsa di sintomi che indichino effetti sistemici, quali abbassamento della pressione, tachicardia, segni di ritenzione idro/sodica.

Prima di usare il medicinale deve essere effettuata un'anamnesi medica ed un esame clinico. I pazienti con malattie cardiovascolari o aritmie cardiache note devono contattare un medico prima di usare minoxidil. In particolare, essi devono essere avvertiti dei possibili effetti indesiderati e informati della possibile comparsa di tachicardia, ritenzione idro/sodica o aumento di peso, o altri effetti sistemici che richiedono una particolare vigilanza.

Il controllo deve essere effettuato all'inizio del trattamento e successivamente in modo regolare. Il trattamento deve essere interrotto in caso di effetti sistemici o di gravi reazioni dermatologiche.

A causa del rischio di ipertricosi in zone lontane da quella di applicazione, l'utilizzo di questo medicinale non può essere giustificato nelle donne.

Minoxidil non è indicato quando non c'è storia familiare di caduta di capelli, la perdita di capelli è improvvisa e/o a chiazze, la caduta di capelli è dovuta al parto o la ragione della caduta di capelli non è nota.

L'utilizzatore deve interrompere l'uso del prodotto e consultare un medico se viene rilevata ipotensione o se manifesta dolore al petto, tachicardia, svenimento o capogiri, improvviso inspiegabile aumento di peso, mani o piedi gonfi oppure arrossamento persistente o irritazione del cuoio capelluto.

Precauzioni di impiego

Minoxidil deve essere usato solo su cuoio capelluto normale, sano. Non usare se il cuoio capelluto è arrossato, infiammato, infetto, irritato o dolorante o se si stanno usando altri medicinali sul cuoio capelluto.

In caso di contatto con gli occhi, la soluzione (che contiene in particolare etanolo) può indurre una sensazione di bruciore e irritazione. In caso di contatto con zone sensibili (occhi, pelle abrasa, mucose) sciacquare abbondantemente con acqua fredda del rubinetto.

L'inalazione dello spray nebulizzato deve essere evitata.

L'ingestione accidentale può causare gravi eventi avversi cardiaci (vedere paragrafo 4.9). Pertanto questo prodotto deve essere tenuto fuori dalla portata dei bambini.

Qualche paziente ha osservato un cambiamento nel colore e/o nella struttura dei capelli.

Durante l'applicazione del prodotto non è raccomandata l'esposizione al sole. Questo medicinale contiene propilene glicole e può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi farmacocinetici di interazione nell'uomo hanno rivelato che l'assorbimento percutaneo di minoxidil è aumentato da tretinoina e antralina come risultato di un aumento della permeabilità dello strato corneo; il betametasona dipropionato aumenta le concentrazioni tissutali locali di minoxidil e diminuisce l'assorbimento sistemico di minoxidil.

Sebbene non testato clinicamente, non è possibile escludere il rischio di ipotensione ortostatica in pazienti sottoposti a trattamento con vasodilatatori periferici.

Il riassorbimento di minoxidil applicato per via topica è controllato e limitato dallo strato corneo. L'uso concomitante di prodotti medicinali applicati per via topica con impatto sulla barriera dello strato corneo può portare ad un aumento del riassorbimento di minoxidil applicato per via topica. Pertanto l'uso concomitante di Trefostil e di altri prodotti medicinali applicati per via topica non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato un rischio per il feto a livelli di esposizione che sono molto elevati rispetto a quelli destinati all'esposizione umana. Un basso, anche se remoto, rischio di danno fetale è possibile nell'uomo (vedere paragrafo 5.3, Dati preclinici di sicurezza).

Ciò nonostante, il medicinale non è raccomandato nelle donne (vedere paragrafo 4.1).

Minoxidil topico deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto o il lattante.

Allattamento

Il minoxidil assorbito per via sistemica è escreto nel latte materno.

Minoxidil topico deve essere usato durante l'allattamento solo se il beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto o il lattante.

Fertilità

Gli studi sugli animali non suggeriscono effetti sulla fertilità.

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

È improbabile che produca effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza sono stati determinati sulla base di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo su 393 pazienti, di confronto fra minoxidil al 5% (157 pazienti), minoxidil al 2% (158 pazienti) e placebo (78 pazienti). Le frequenze degli effetti indesiderati segnalati durante la commercializzazione di minoxidil con applicazione cutanea non sono note.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA e secondo la frequenza. La frequenza è definita usando la seguente convenzione: 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).

Le reazioni osservate più comunemente consistono in reazioni cutanee minori.
A causa della presenza di etanolo, una frequente applicazione cutanea può causare irritazione e secchezza della pelle.

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse
<u>Infezioni ed infestazioni</u> Frequenza non nota	Infezioni all'orecchio Otite esterna Rinite
<u>Disturbi del sistema immunitario</u> Frequenza non nota	Ipersensibilità Reazioni allergiche incluso angioedema
<u>Disturbi psichiatrici</u> Comune	Depressione
<u>Patologie del sistema nervoso</u> Molto comune Frequenza non nota	Cefalea Nevrite Sensazione di formicolio Alterazione del gusto Sensazione di bruciore
<u>Patologie dell'occhio</u> Frequenza non nota	Disturbi visivi Irritazione agli occhi
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u> Frequenza non nota	Capogiri
<u>Patologie cardiache</u> Frequenza non nota	Tachicardia Dolore al petto Palpitazioni
<u>Patologie vascolari</u> Frequenza non nota	Ipotensione
<u>Patologie respiratorie</u> Comune	Dispnea
<u>Patologie epatobiliari</u> Frequenza non nota	Epatite
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> Molto comune Comune	Ipertricosi (lontano dalla zona di applicazione) Dermatite da contatto (a causa della presenza di glicole propilenico) Prurito Patologie infiammatorie della pelle Eruzione cutanea

Frequenza non nota	Eruzione acneiforme Eritema generalizzato Alopecia Copertura irregolare del cuoio capelluto Cambiamenti nella struttura del capello Cambiamenti nel colore del capello
<u>Patologie del sistema muscolo scheletrico</u> Comune	Dolore muscoloscheletrico
<u>Patologie renali e urinarie</u> Frequenza non nota	Calcoli renali
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> Comune Frequenza non nota	Reazioni locali alla zona di applicazione: irritazione, desquamazione, dermatite, eritema, pelle secca, prurito Edema periferico Dolore Edema facciale Edema Astenia

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono prove che minoxidil applicato localmente venga assorbito in quantità sufficiente a causare effetti sistemici. Quando viene utilizzato secondo le istruzioni, il sovradosaggio è improbabile.

Se il prodotto è applicato in una zona con ridotta integrità della barriera epidermica causata da trauma, infiammazione o da un processo patologico della cute, vi è il potenziale per un effetto sistemico da sovradosaggio. A causa degli effetti sistemici di minoxidil si possono verificare i seguenti eventi avversi molto rari:

<u>Classificazione per Sistemi e Organi</u>	Reazioni Avverse
<u>Patologie del sistema nervoso</u> Molto raro	Capogiri
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> Molto raro	Ritenzione idrica con conseguente aumento di peso
<u>Patologie cardiache</u>	

Molto raro	Aumento della frequenza cardiaca Ipotensione
------------	---

L'ingestione accidentale può causare effetti sistemici a causa dell'azione vasodilatatrice di minoxidil (5 ml di soluzione contengono 250 mg di minoxidil, ovvero 2,5 volte la dose massima utilizzata per la somministrazione orale in adulti trattati per ipertensione).

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio di minoxidil deve essere sintomatico e di supporto.

La ritenzione idro/sodica può essere trattata con appropriati diuretici e la tachicardia e l'angina con un beta-bloccante o un altro inibitore del sistema nervoso simpatico. L'ipotesione sintomatica può essere trattata con una soluzione fisiologica salina per via endovenosa. L'utilizzo di simpaticomimetici come noradrenalina ed adrenalina deve essere evitato a causa dell'eccessiva stimolazione cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI DERMATOLOGICI

Codice ATC: D11AX01.

In seguito ad applicazione topica, il minoxidil stimola *in vitro* e *in vivo* la crescita dei cheratinociti insieme alla crescita dei capelli in alcuni soggetti con alopecia androgenetica. Questo fenomeno si verifica dopo circa due mesi di utilizzo del prodotto e varia a seconda di ciascun individuo. La ricrescita si ferma in caso di interruzione del trattamento e si può prevedere un ritorno allo stato iniziale entro 3 o 4 mesi. Non si conosce il preciso meccanismo d'azione.

L'applicazione topica di minoxidil in studi clinici controllati su pazienti normotesi o ipertesi non trattati non ha portato ad alcuna segnalazione di sintomi sistemici correlati all'assorbimento di minoxidil.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad applicazione topica, il minoxidil viene assorbito solo debolmente: una quantità media dell'1,7% (per valori che vanno dallo 0,3 al 4,5%) della dose applicata raggiunge la circolazione sistemica.

In confronto, quando somministrato sotto forma di compresse (nel trattamento di certi tipi di ipertensione), per via orale, il minoxidil viene completamente assorbito dall'apparato gastrointestinale. La dose di 1 ml di soluzione, corrispondente all'applicazione cutanea di 50 mg di minoxidil, determinerebbe pertanto un assorbimento di circa 0,85 mg di minoxidil.

Non è stata determinata l'influenza di concomitanti disturbi dermatologici sull'assorbimento di minoxidil.

Le concentrazioni sieriche di minoxidil dopo somministrazione topica dipendono dalla percentuale di assorbimento percutaneo. In caso di interruzione dell'applicazione topica, in 4 giorni viene eliminato circa il 95% di minoxidil assorbito. La biotrasformazione del minoxidil, assorbito dopo applicazione topica, non è stata completamente chiarita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale carcinogenico. Durante studi di tossicità a dosi ripetute, si sono osservati effetti cardiaci specifici nel cane con dosi basse, che portano ad importanti effetti emodinamici associati ad alterazioni cardiache. I dati disponibili evidenziano che simili effetti non si manifestano nell'uomo, trattato con

minoxidil per via orale o per via cutanea. Studi sulla fertilità, studi di tossicità peri e post natale nel ratto hanno rilevato segni di tossicità su madri e feti, ma questi effetti sono stati osservati solo con una esposizione significativamente eccedente la dose massima di esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza nell'uso clinico.

Nessuno studio clinico ha evidenziato un effetto teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, etanolo (96%), acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 36 mesi.

Dopo la prima apertura: 1 mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prodotto infiammabile.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 60 ml (vetro color ambra) con pipetta graduata (polistirene/PE). Una confezione contiene 1 o 3 flacone(i).

Flacone da 60 ml (PET color ambra) con pipetta graduata (polistirene/PE) e dosatore a pompa con applicatore. Una confezione contiene 1 o 3 flacone(i).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun applicabile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE ITALIA S.p.A.

Via G. Washington, 70

20146 Milano - Italia

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

AIC n.040777017 "50 mg/ml soluzione cutanea" 1 flacone vetro 60 ml con pipetta graduata PS/PE

AIC n.040777029 "50 mg/ml soluzione cutanea" 3 flaconi vetro 60 ml con pipetta graduata PS/PE

AIC n.040777031 "50 mg/ml soluzione cutanea" 1 flacone PET 60 ml con pipetta graduata PS/PE e dosatore a pompa con applicatore

AIC n.040777043 "50 mg/ml soluzione cutanea" 3 flaconi PET 60 ml con pipetta graduata PS/PE e dosatore a pompa con applicatore

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 giugno 2011

Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco