

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Revicapil
50 mg/ml külsőleges oldat
(minoxidil)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: **Medico Uno Pharmaceuticals SE**

Kelt: 2021. április 15.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók a Revicapil oldat alkalmazása előtt.....	4
Hogyan kell alkalmazni a Revicapil oldatot?	6
Lehetséges mellékhatások	9
Hogyan kell a Revicapil oldatot tárolni?	10
Tudományos összefoglaló	11
I. BEVEZETÉS.....	12
II. MINŐSÉGI szempontok	13
II.1 Bevezetés.....	13
II.2 Hatóanyagok - minoxidil.....	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK.....	16
III.1 Bevezetés.....	16
III.2 Farmakológia.....	16
III.3 Farmakokinetika.....	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása	17
IV. KLINIKAI SZEMPONTOK	18
IV.1 Bevezetés.....	18
IV.2 Farmakokinetika.....	18
IV.3 Farmakodinámia.....	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	19
IV.6 Farmakovigilancia	20
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	20
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	20
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	20
IV.7 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása.....	21
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT	22

V.1	Összefoglalás.....	22
V.2	Osztályozás.....	22
V.3	Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	22
VI.	Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	23

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Revicapil 50 mg/ml külsőleges oldat gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A készítmény hatóanyaga a minoxidil. 50 mg minoxidilt tartalmaz 1 ml oldat.

Egyéb összetevők: propilénlikol, 96%-os etanol

A Revicapil 50 mg/ml külsőleges oldat (a továbbiakban: Revicapil oldat) tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű, homogén oldat, szuszpendált részecskéktől mentes. A csomagolásban egy 100 ml külsőleges oldatot tartalmazó, piros színű, átlátszó polietilén-tereftalát (PET) tartály található, piros színű permetpumpával lezárva. A permetpumpa testből, fúvókából és külső kupakból áll, melyek többféle anyagból, nevezetesen műanyagokból [polietilén (PE), polipropilén (PP) és polioximetilén (POM)] és rozsdamentes acélból (SS) készültek. A csomagolás tartalmaz még egy fehér polipropilén applikátort és egy polietilén osztott fecskendőt (1 ml jelöléssel).

A Revicapil oldat olyan gyógyszer, amely kúraszerűen alkalmazva serkenti a hajnövekedést. Hatóanyaga a minoxidil, külsőleges oldat formájában kapható, 5% (50 mg/ml) hatáserősségen. A Revicapil oldat a bőrbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek csoportján belül a hajhullás egy meghatározott formája, a férfi nemihormon hatásaival összefüggésben kialakuló örökletes kopaszság (androgén alopecia) kezelésére javallott. A Revicapil oldat külső használatra készült, és csak a fejbőrre alkalmazható.

Tudnivalók a Revicapil oldat alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Revicapil oldat annál a betegnél, aki:

- allergiás a minoxidilre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revicapil oldatot alkalmazása előtt előtt mindenképpen szükséges konzultálni a kezelőorvossal vagy gyógyszerésszel.

Mivel a minoxidilt eredtileg szájon át alkalmazott vérnyomáscsökkentőként hozták forgalomba, szívbetegségben esetén (iszkémia, aritmia, pangásos szívelégtelenség vagy szívbillentyű-betegség), mielőtt elkezdi a beteg a Revicapil oldat-kezelést, beszélnie kell az orvossal. Tájékoztatni kell az orvost a kórtörténetéről (korábbi betegségek, jelenlegi betegségek és gyógyszeres kezelés, allergiák stb.), hogy felmérje az állapotot és tanácsot adjon a Revicapil oldat-kezelés megfelelőségével kapcsolatban. Abban az esetben, ha alkalmazható a kezelés, a

kezelőorvos rendszeresen ellenőrizni fogja a beteget, akinek tudnia kell, hogyan kell felismerni bizonyos hatások előfordulását, például az alábbiakat:

- súlyos bőrreakciók;
- tachycardia (fokozott pulzusszám);
- hirtelen és megmagyarázhatatlan súlygyarapodás;
- légzési nehézség (különösen nyugalomban);
- csökkent vérnyomás, általában és/vagy nyugalmi állapotban;
- mellkasi fájdalom (angina) kialakulása vagy súlyosbodása;
- az arc, a kéz, a boka vagy a has duzzanata.

A fenti hatások bármelyikének észlelése esetén, vagy olyan mellékhatások észlelése esetén, amelyek nem szerepelnek a betegtájékoztatóban, azonnal abba kell hagyni a kezelést és orvoshoz kell fordulni.

Vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel való egyidejű szedéskor a Revicapil oldatot csak orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni.

Mivel a Revicapil oldat alkoholt és propilénglikolt tartalmaz, égő érzést és/vagy irritációt okozhat, ha véletlenül érintkezésbe kerül érzékeny felületekkel (szem, nyálkahártya, sérült bőr). Ezekben az esetekben az érintett területet alaposan le kell mosni bőséges mennyiségű folyó csapvízzel. Ha az égő érzés és/vagy irritáció továbbra is fennáll, orvoshoz kell fordulni.

A Revicapil oldat 18 évnél fiatalabb, illetve 65 évnél idősebb betegeknek nem ajánlott, mivel a biztonságosságát ezekben a korcsoportokban nem igazolták.

Ez az oldat ml-enként 350 mg propilénglikolt tartalmaz. A propilénglikol bőrirritációt okozhat. Nem alkalmazható a gyógyszer 4 hetesnél fiatalabb csecsemőknél, nyílt sebfelületen vagy nagy felületű sérült vagy károsodott (például égett) bőrfelületen az orvossal vagy gyógyszerésszel való konzultáció nélkül.

Egyéb gyógyszerek és a Revicapil oldat

Feltétlenül tájékoztatni szükséges a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Tájékoztatni kell az orvost, amennyiben az alábbi bőrkészítmények valamelyike alkalmazásra került a Revicapil oldat használata előtt:

- tretinoint vagy más retinoidokat tartalmazó gyógyszerek;
- bőrre ható kortikoszteroidokat tartalmazó gyógyszerek – kenőcsök, krémek vagy más zsíros készítmények (például vazelin).

Egyidejű vérnyomáscsökkentő gyógyszer szedése esetén (például guanetidint), a Revicapil oldat alkalmazásának megkezdése előtt mindenképp szükséges a kezelőorvossal való konzultáció.

A minoxidillal kezelt területet tilos intenzív napfénynek kitenni, mivel bőrreakciók (például bőrvörösödés, azaz eritéma) vagy napégés léphetnek fel, ami a minoxidil bőrön keresztüli felszívódásának fokozódásához vezethet.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Fontos, hogy mielőtt a beteg elkezdene alkalmazni a Revicapil oldatot, tájékoztatnia kell a kezelőorvosát, amennyiben terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Mivel terhesség és szoptatás idején nem végeztek megfelelő és ellenőrzött vizsgálatot a Revicapil oldattal, ezért ez a gyógyszer nem javasolt ezekben az időszakokban.

Az állatkísérletek során nyert eredmények nem elegendőek annak megítélésére, hogy a Revicapil oldat alkalmazása hatással van-e a termékenységre, vagy van-e magzatkárosító hatása.

A minoxidil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A Revicapil oldat alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

A minoxidilnek és metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revicapil oldat alkalmazása során szédülés vagy alacsony vérnyomás jelentkezhet. Ilyen tünetek esetén tilos vezetni vagy gépeket kezelni.

Hogyan kell alkalmazni a Revicapil oldatot?

A gyógyszert mindig a a betegtájékoztatóban leírtaknak vagy a kezelőorvos, gyógyszerész által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Amennyiben a beteg nem biztos az adagolást illetően, meg kell kérdeznie a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Revicapil oldat kizárólag a fejbőrön történő helyi alkalmazásra (külső használatra) szolgál.

A hajnak és a fejbőrnek teljesen száraznak kell lennie, mielőtt a Revicapil oldatot helyileg alkalmazzák.

Csak a fejbőrre használható.

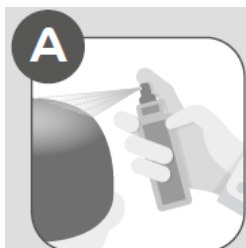
Az ajánlott adag 1 ml Revicapil oldat, naponta kétszer, 12 óránként (például reggel és este). Az oldatot fel kell vinni a fejbőr érintett területének közepére. Ezt követően ujjheggyel el kell oszlatni az oldatot, így biztosítva a gyógyszer egyenletes eloszlását.

Nem használható 1 ml-nél több oldat, függetlenül az érintett terület méretétől, és nem használható több napi 2 ml oldatnál.

Az alkalmazás módja

Az érintett terület és a mellékelt alkalmazási eszköz szerint.

A. Permetpumpa

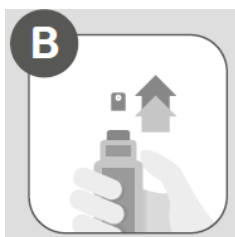


1. ábra

1. A tartály külső kupakját el kell távolítani.
2. A kezelendő bőrfelületre 1 ml oldatot a szórópumpa 6-szor történő megnyomásával kell felvinni (1. ábra).

Céltzottabb alkalmazáshoz (a fejbőr kis területei vagy a haj alatti terület), a csomagoláshoz mellékelt applikátort vagy beosztással ellátott (osztott) fecskendőt (1 ml-es jelöléssel) is használni kell.

B. Applikátor



2. ábra



4. ábra



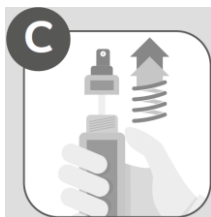
3. ábra



5. ábra

1. A tartály külső kupakját el kell távolítani.
2. Felfelé húzva kell eltávolítani a permetpumpa felső részét (nyílással rendelkező darab), (2. ábra), és be kell helyezni az applikátort (3. és 4. ábra).
3. A kezelendő bőrfelületre 1 ml oldatot kell felvinni az applikátor hatszori megnyomásával (5. ábra).

C. Osztott fecskendő



6. ábra



8. ábra

1. A tartály külső kupakját el kell távolítani.
2. A tartály permetpumpa-szivattyúját le kell csavarni (6. ábra).
3. A fecskendőt a tartályba/oldatba kell helyezni. (7. ábra).



7. ábra



9. ábra



10. ábra

4. Ki kell húzni a dugattyút (fel kell húzni a felső gyűrűt, stabilan tartva az alsó gyűrűt), amíg az 1 ml-es jel egy szintbe kerül az alsó gyűrűvel (8. és 9. ábra).

5. Lassan kell felvinni az oldatot a fejbőr érintett területének középpontjába (10. ábra), és ujjheggyel egyenletesen el kell oszlatni a gyógyszert.

Minden alkalmazás után alaposan kezét kell mosni.

A permetpumpa, az applikátor és a fecskendő tisztítása

A permetpumpa, vagy az applikátor felső részét el kell távolítani, és minden használat után le kell öblíteni alkohollal, hogy megtisztítsa a termékmaradványoktól és meggátolja az eltömődést. A fecskendőt minden használat után le kell öblíteni alkohollal, hogy megtisztítsa a termékmaradványoktól.

A felhasználással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A termék belégzését, valamint a szemmel, nyálkahártyával és a sérült, gyulladt, horzsolts bőrrel való érintkezést kerülni kell. Ha ez megtörténik, az érintett területet alaposan le kell mosni bőszéges mennyiségű folyó csapvízzel. Ha égő érzés és/vagy irritáció továbbra is fennáll, orvoshoz kell fordulni.

A kezelés időtartama

Az eddig elvégzett vizsgálatok azt mutatják, hogy 4 vagy annál több hónapig tartó Revicapil oldat-kezelés szükséges az észrevehető hajnövekedéshez. A kezelés megszakításának következtében 3–4 hónapon belül visszaállhat az eredeti állapotot.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Revicapil oldatot alkalmazott?

A Revicapil oldat bőrön történő alkalmazásából származó minoxidil-túladagolásról nem számoltak be. Azonban túlzott és nemkívánatos szőrzetnövekedés fordulhat elő (arc, nyak, hát, mellkas, has, lábak), ha az ajánlottól nagyobb adagokat alkalmaznak, vagy ha a gyógyszert az ajánlottól gyakrabban, illetve ha a fejbőrtől eltérő területeken alkalmazzák (különösen, ha a test nagy területeire alkalmazzák). Ebben az esetben a kezelést meg kell szakítani, amíg a normál hajnövekedés helyre nem áll (több hónapra lehet szükség). A minoxidil fokozott szisztémás felszívódása (klinikailag súlyosabb helyzet) szintén előfordulhat, ami megnöveli a szisztémás mellékhatások kockázatát.

A Revicapil oldat véletlen lenyelése súlyos általános (szisztémás) hatásokat válthat ki a minoxidil farmakológiai hatásának megfelelően (például megnövekedett pulzus, ödéma, csökkent vérnyomás stb.). A gyógyszer túladagolásának vagy mérgezésének gyanúja esetén, tüneti kezelés céljából azonnal kórházba kell menni.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a Revicapil oldatot?

Ha a beteg elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, akkor azonnal meg kell tennie azt, amint eszébe jut, kivéve, ha ez közel áll a következő alkalmazáshoz. Ebben az esetben várnia kell a következő alkalmazásig, és a szokásos időpontban kell alkalmaznia a szokásos adagot, folytatva a normál kezelést. Tilos kétszeres adagot alkalmazni az elfelejtett adag pótlására. A kezelés sikere a gyógyszer rendszeres alkalmazásától függ.

Mit tegyen, aki idő előtt abbahagyta a Revicapil oldat alkalmazását?

A hajnövekedés elősegítéséhez és fenntartásához folyamatos, tartós használat szükséges.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő tünetek bármelyikének észlelése esetén azonnal orvoshoz kell fordulni, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szükség:

- az arc, az ajkak vagy a torok duzzanata, ami megnehezíti a nyelést vagy a légzést. Ez súlyos allergiás reakció jele lehet (a gyakorisága nem ismert, a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Helyileg alkalmazva a minoxidil általában jól tolerálható.

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- helyi bőrreakciók, általában mérsékelt (ritkán vezetnek a kezelés megszakításához), például a fejbőr viszketése, a száraz fejbőr és a pelyhesedés.

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet) vagy ritka mellékhatások (1000 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- fejfájás, szédülés, gyengeség, ízérzékelés zavarai, ájulás (hirtelen és teljes tudásvesztés), „üres fej” érzés és szédülés;
- szorongás, depresszió és fáradtság;
- törések, hátfájás, retrosternális (szegycsont mögötti) fájdalom és íngyulladás;
- prosztatagyulladás, epididymitis (mellékhere-gyulladás) és impotencia;
- húgyúti fertőzések, vesekő és húgycsőgyulladás;
- felső légúti fertőzések, nehéz légzés (különösen nyugalomban) és sinusitis (arc-, és orr-melléküreggyulladás);
- hasmenés, hányinger, hányás és hirtelen, megmagyarázhatatlan súlygyarapodás;
- nyirokcsomó-duzzanat, a vérben levő trombociták számának csökkenése;
- mellnagyobbodás;

- fülfertőzések;
- látásélesség-csökkenés és kötőhártya-gyulladás.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások

- helyi irritáció vagy égő érzés, ideértve az irritatív bőrgyulladást, azaz dermatitist (a helyi irritáció és az allergiás kontakt dermatitisz részben a készítményben található alkohol vagy propilénlikol, vagy parókák vagy más típusú hajpótlások használatának következménye lehet);
- egyéb nem specifikus allergiás és érzékenységi reakciók (csalánkiütés, allergiás orrnyálkahártya gyulladás, azaz rinitisz, arcödéma, ekcéma, zsíros bőr, hólyagos (papuláris) kiütés, szőrtüszőgyulladás, azaz follikulitisz, helyi bőrvörösség, azaz eritéma vagy bőrpír, fokozott hajhullás és rendellenes szőrnövekedés).
- az arc, a kéz, a boka vagy a has duzzanata, angina (mellkasi fájdalom) kialakulása vagy súlyosbodása, megnövekedett pulzusszám és/vagy szívdobogás, csökkent vérnyomás általában és/vagy nyugalomban, valamint az EKG változásai.

Helyi, ép fejbőrön történő alkalmazás esetén a minoxidil vérnyomáscsökkentőként szájon át történő adagolásával általában összefüggő általános, szisztémás hatások nem figyelhetők meg gyakran. Ezek a hatások azonban bizonyos helyzetekben előfordulhatnak (az ajánlottnál nagyobb adagok, az ajánlottnál nagyobb adagolási gyakoriság vagy a test nagy területein történő alkalmazása esetén). Ezen hatások bármelyikének jelentkezése esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést és beszélni kell az orvossal.

Hogyan kell a Revicapil oldatot tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A tartályt szorosan zárva kell tartani.

Az első felbontás után felhasználható: 12 hónapig.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben nem tárolható!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul a Revicapil 50 mg/ml külsőleges oldat forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. február 16. napján fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (10) bekezdése, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 1. pontjában foglaltaknak megfelelő jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga: minoxidil

A szintén minoxidil tartalmú, megegyező indikációjú Regaine 20mg/ml külsőleges oldatnak (Johnson & Johnson Kft.) 1993. óta van forgalomba hozatali engedélye Magyarországon, így a hatóanyag legalább 10 éves gyógyászati felhasználása bizonyítottnak tekinthető.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A Revicapil oldat olyan gyógyszer, amely kúraszerűen alkalmazva serkenti a hajnövekedést. A Revicapil oldat a bőrbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek csoportján belül a hajhullás egy meghatározott formája, a férfi nemihormon hatásaival összefüggésben kialakuló örökletes kopaszság (androgén alopecia) kezelésére javallott. A Revicapil oldat külső használatra készült, és csak a fejbőrre alkalmazható.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Revicapil 50 mg/ml külsőleges oldat gyógyszerkészítmény minoxidilt tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet (10) cikke alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet.

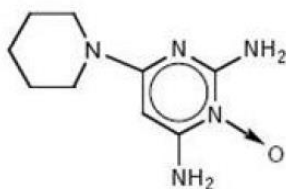
A Kérelem alapja a „Jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás”, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

II.2 Hatóanyagok - minoxidil

A minoxidil hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): minoxidil

Kémiai név: 6-(Piperidin-1-il)pirimidin-2,4-diamin 3-oxid



Szerkezet:

A minoxidil fehér vagy csaknem fehér kristályos por. Kissé oldódik vízben, oldódik metanolban és propilénlikolban. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás során értékelte.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A Tanúsítványon megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény színtelen vagy kissé sárgás, szuszpendált részecskéktől mentes, 50 mg/ml minoxidil hatóanyagot tartalmazó propilén-glikolos-etanolos oldat.

Az oldat 100 ml-ét átlátszó, piros polietilén-tereftalát (PET) tartályba töltik, amelyet piros permetpumpával zárnak le. A pumpa különböző anyagokból készült pumpatestből, fűvókából és külső kupakból áll. A dobozban mellékelnek hozzá egy polipropilén applikátort és egy polietilén adagolófecskendőt is. Az applikátort a külső kupak és a pumpa felső részének eltávolításával lehet a tartályhoz csatlakoztatni.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja 50 mg/ml minoxidilt tartalmazó, bőrön alkalmazandó oldat előállítása volt, mely segédanyagaiban, minőségi paramétereiben hasonlít a forgalomban levő készítményekhez, nem irritálja a fejbőrt, könnyen adagolható, és egyszerű, robusztus technológiával előállítható, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: propilén-glikol, 96%-os etanol.

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a három éves lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on, jól zárt edényben tárolandó, hűtőszekrényben nem tárolható. Felbontás után 12 hónapig tárolható.

A készítmény alkalmazási előírása, betegájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Revicapil 50 mg/ml külsőleges oldat minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A minoxidil farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A minoxidil hajnövekedésre gyakorolt hatásában feltehetőleg a fejbőrnek a helyi vazodilatáció következtében kialakuló fokozott véráramlása a legfontosabb mechanizmus, bár ez a tény nem igazolódott teljes mértékben. Az állati sejtenyészetekben végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a minoxidil közvetlenül indukálja az epitheliális sejtek szaporodását a szőrtüszők alapja közelében, valamint növeli a cisztein és a glicin beépülését a szőrtüszőkbe. A ciszteinmaradékok összekapcsolódnak és cisztinné alakulnak, amely megerősíti a hajszálat.

III.3 Farmakokinetika

Percutan abszorpciója 17% és 50% között volt megfigyelhető, számottevő szisztémás hatás azonban nem volt megfigyelhető. First pass metabolizmus után több metabolitját detektálták patkányokban.

III.4 Toxikológia

In vitro és *in vivo* vizsgálatok nem mutattak ki mutagén hatást.

Patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban a minoxidil dermális alkalmazása hím egereknél hepatocelluláris adenoma, nőstény egereknél emlőmirigy adenocarcinoma és hypophysis adenoma, valamint patkányoknál pheochromocytoma és glans penis adenoma megnövekedett előfordulását eredményezte. Az egereken és patkányokon végzett vizsgálatokban a májdaganatok és a pheochromocytoma megnövekedett előfordulása viszonylag általános megfigyelés. Az emlőmirigy, a hypophysis és a fityma daganatok megnövekedett előfordulásáról feltételezik, hogy a hormonális változásokkal, nevezetesen a hyperprolaktinaemiával kapcsolatosak.

Teratogén hatás nem volt megfigyelhető nyulakon és patkányokon (orálisan, többszörös humán-ekvivalens dózis esetén). A minoxidil dózisfüggő csökkenést okozott a fogamzási arányban patkányoknál, valamint a magzatok reszorpciójának megnövekedett gyakoriságát eredményezte nyulaknál.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

Az EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr. 1* Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek környezeti kockázatértékelésére vonatkozó iránymutatás alapján a Kérelmező teljes ERA értékelést nyújtott be, melynek eredménye alapján nem várható, hogy a minoxidil 50mg/ml külsőleges oldat alkalmazása a környezetre kockázatot jelentene.

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

Jól megalapozott gyógyászati felhasználás esetében nem szükséges új, saját állatkísérletes vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a minoxidil farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek. Nem-klinikai szempontból a beadvány nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A lokális minoxidil és/vagy metabolitja (minoxidil-szulfát) feltételezhetően a szőrtüszőkre hat, valószínűleg közvetlenül stimulálva az epitheliális növekedést és a hajnövekedést. A készítmény hatásossága és biztonsága szakirodalmi alátámasztáson alapul.

IV.2 Farmakokinetika

Felszívódás

A sértetlen fejbőrön történő helyi alkalmazás után a minoxidil felszívódása a bőrön minimális.

Eloszlás

Helyi alkalmazás után a minoxidil eloszlását még nem sikerült tisztázni. Egyes adatok arra engednek következtetni, hogy az ép stratum corneum akadályt képez, amely lényegesen gátolja a helyileg alkalmazott minoxidil diffúzióját a szisztémás keringésbe.

Biotranszformáció

A helyi alkalmazást követően felszívódott minoxidil 60%-a minoxidil-glükuroniddá metabolizálódik, elsődlegesen a májban.

Elimináció

A helyileg alkalmazott minoxidil metabolikus útja és eliminációs tulajdonságai nem pontosan meghatározottak. A radioaktív módon jelölt minoxidillel végzett tanulmány kimutatta, hogy a szisztémásán felszívódott minoxidil nagyrészt a vizelettel ürül ki. A székletben nem észleltek radioaktivitást.

IV.3 Farmakodinámia

Helyileg alkalmazva a minoxidil serkenti a haj növekedését.

Még nem tisztázott, hogy a lokális minoxidil és/vagy metabolitja (minoxidil-szulfát) milyen mechanizmuson keresztül stimulálja a haj növekedését. Feltételezhetően a minoxidil a szőrtüszőkre hat, valószínűleg közvetlenül stimulálva az epitheliális növekedést.

Noha a minoxidil hajnövekedésre gyakorolt hatásában feltehetőleg a fejbőrnek a helyi vazodilatáció következtében kialakuló fokozott véráramlása a legfontosabb mechanizmus, ez a tény nem igazolódott teljes mértékben.

IV.4 Klinikai hatásosság

Kérelmező a szakirodalmi publikációk benyújtásával igazolta a készítmény hatékonyságát a kérelmezett indikációban.

Férfiak vizsgálata

48-hetes, duplavak, randomizált vizsgálatban értékelték a 2%-os minoxidil-oldat (a készítmény a Regaine volt) placebohoz viszonyított hatékonyságát a korai kopaszság esetében. 225 beteget vontak be. A 2%-os minoxidil oldat szignifikánsan eredményesebbnek bizonyult a placebohoz képest a 24. hetes kezelést követően a kihullott hajszálak számát tekintve és a hajnövekedés tekintetében. A kiváló eredményt követően a 24. hét után már a placebo-karban is a minoxidil-oldattal folytatták a kezelést.

Egy másik 24 hónapos vizsgálatba 153, látványosan kopaszodó férfit vontak be. A három karú vizsgálatban placebót, 2%-os és 3%-os minoxidil-oldatot alkalmaztak (ebben az esetben is a készítmény a Regaine volt). Két hónap elteltével a placebo-karban is a 3%-os minoxidilre váltottak. Az eredmények értékelésekor azt a következtetést vonták le, hogy a minoxidil-kezelés nemcsak a további kopaszodást akadályozta meg, hanem a hajnövekedésre is szignifikánsan jobb hatással volt, mint a placebo. A 2%-os és a 3%-os oldat között nem volt jelentős különbség. Egy 48 hetes, duplavak, placebo-kontrollált, randomizált, multicentrikus vizsgálatba azzal a céllal vontak be férfiakat, hogy az 5%-os és a 2%-os minoxidil-oldat hatékonyságát hasonlítsák össze egymással és a placebóval. 393 androgén alopeciás férfit vizsgáltak. A 48 hét elteltével azt találták, hogy az 5%-os minoxidil-oldat szignifikánsan jobban hatott a nonvellus hajszálak számának növekedésére, a fejtető "befedettségre", és azt találták, hogy az 5%-os minoxidil-oldat esetében a hatás hamarabb megmutatkozott, mint a 2%-os oldat esetében.

Az 5%-os oldat alkalmazása esetén a lokális irritáció, bőrpír előfordulása magasabb volt, egyébként jól tolerálták a vizsgálatban résztvevők.

A vizsgálatban alkalmazott adagolás megfelel a kérelmezett adagolásnak.

Nők vizsgálata

Nők esetében négy vizsgálati közleményt értékelt a forgalomba hozatali engedély jogosultja, melyeket az 5%-os minoxidil oldattal végeztek.

Hasonló eredményt kaptak, az 5%-os minoxidil oldat szignifikánsan jobb eredményt hozott a placebonál és a 2%-os oldatnál hajnövekedés, a hajszálak számának növekedése és a fejtető "befedettsége" esetén.

A napi egyszeri alkalmazású 5%-os minoxidil oldat és napi kétszeri alkalmazású 2%-os minoxidil oldat non-inferioritásáról ellentmondásosak az adatok.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A minoxidil jól tolerálható, nem toxikus hatóanyag, leginkább lokális irritációval kell számolni. A készítmény propilénglikolt, etanolt tartalmaz az 5% minoxidil-tartalom mellett. Vizet nem tartalmaz a készítmény.

Az alkohol gyorsan elpárolog a bőrről, a hatóanyag szisztémás felszívódására feltehetőleg nincs hatással. A készítmény propilén-glikol tartalma a piacon található minoxidil készítmények propilén-glikol tartalma közé esik.

5%-s minoxidil oldat esetén a fent említett vizsgálatokban figyelték a készítmény biztonságosságát, szisztémás hatást nem detektáltak, helyi bőrirritáció az alacsonyabb koncentrációjú készítményekéhez képest magasabb volt.

A kísérőiratokban a mellékhatások feltüntetését a klinikai vizsgálatok és esetbejelentések alapján végezték.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 0.3

Aláírás dátuma: 2020.12.14

IV.6.2.1 A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Nincsenek
Fontos lehetséges kockázatok	Nincsenek
Hiányzó információ	Nincsenek

IV.6.2.2 Farmakovigilancia terv

Rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignáldetekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

IV.6.2.3 Kockázatcsökkentő intézkedések

Rutin kockázatcsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az Ügynökség által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A Revicapil 50mg/ml külsőleges oldat forgalomba hozatali engedély kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 1. pontjában foglalt követelményeknek.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hatóanyagokra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét. A Revicapil 50 mg/ml külsőleges oldat hatóanyaga legalább 10 éves gyógyászati felhasználása bizonyítottan tekinthető.

A Revicapil oldat olyan gyógyszer, amely kúraszerűen alkalmazva serkenti a hajnövekedést. Hatóanyaga a minoxidil, külsőleges oldat formájában kapható, 5% (50 mg/ml) hatáserősségben. A Revicapil oldat a bőrbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek csoportján belül a hajhullás egy meghatározott formája, a férfi nemihormon hatásaival összefüggésben kialakuló örökletes kopaszság (androgén alopecia) kezelésére javallott. A Revicapil oldat külső használatra készült, és csak a fejbőrre alkalmazható.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint

**VI. MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK
A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT**

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: