



Zāļu valsts aģentūra

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums**  
**Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums**  
*(Minoxidilum)*

**Reģ. Nr. 16-0136; 16-0136**

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :**  
**Maxpharma Baltija UAB,**  
**Lietuva**

**PNZ sagatavošanas datums:** 2016. gada jūlijs

**Informācija par reģistrācijas procedūru:**

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Direktīvas 2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums
Aktīvā viela	Minoxidilum
Zāļu forma, stiprums	Uz ādas lietojams šķīdums, 20 mg/ml un 50 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	Citi dermatoloģiski līdzekļi
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	D11AX01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Maxpharma Baltija UAB, Lietuva
Procedūras numurs	16-0135; 16-0136
Procedūra pabeigta	14.07.2016.

## I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas *Maxpharma Baltija UAB, Lietuva*, zālēm Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums un Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 14.07.2016. līdz 13.07.2021.

Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums ir bezrecepšu zāles.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiska iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm. Minoxidilam ir sena medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošuma un efektivitātes profils.

Zāles nav reģistrētas citās valstīs.

### Zāļu raksturojums

Terapeitiskās indikācijas: lokāli lietojams šķīdums androgēnās alopēcijas ārstēšanai vīriešiem un sievietēm.

Ieteicamā diennakts deva ir 1 ml/12 stundās (atbilst 10 izsmidzinājumiem), kas uzklāts uz galvas ādas, sākot no apstrādājamā laukuma centra. Ieteicamā deva ir jāievēro, neskatoties uz alopēcijas apmēru. Maksimālā ieteicamā deva ir 2 ml. Nav ieteicams pacientiem līdz 18 gadu vecumam, jo šajā populācijas grupā nav veikti pētījumi.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## **II. KVALITĀTES ASPEKTI**

### **II.1 Ievads**

Apraksts: uz ādas lietojams šķīdums.

Šķīdums ir bezkrāsains, ar alkoholisku smaržu.

Viens ml šķīduma satur 20 mg vai 50 mg minoksidila, kā arī sekojošas palīgvielas – etilspirtu, propilēnglikolu un attīrītu ūdeni.

#### **Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām**

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. ZVA ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

### **II.2 Aktīvā viela**

Zāļu sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir – Minoksidils.

INN: Minoxidilum

Ķīmiskais nosaukums: 6-(Piperidīn-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna 3-oksīds.

Molekulārā formula: : C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O. Mol. masa: 209,25 g/mol

Aktīvā viela ir aprakstīta Eiropas farmakopejā un aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvo vielu ir izstrādāti atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas likumdošanas prasībām. Minoksidila kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Dokumentācijai ir pievienoti minoksidila 3 izlaidis sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina tā kvalitātes atbilstību specifikācijai.

### **II.3 Galaprodukts**

#### **P.1 Sastāvs**

Produktu Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums satur aktīvo vielu minoksidilu, kā arī palīgvielas etilspirtu (96 %); propilēnglikolu un attīrītu ūdeni.

Zāles ir iepakotas baltā polietilēna (ABPE) pudelē, kura noslēgta ar uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu. Iepakojumam ir pievienots dozējošs sūknis šķīduma uzklāšanai uz ādas. Produkta ārējais iepakojums – kartona kārba. Iepakojuma lielums- 60 ml.

#### **P.2 Zāļu formas izstrāde**

Zāļu formas izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

### **P.3 Ražošana**

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Galaprodukta ražošanas process ir ilustrēts ar iesniegto procesa plūsmas shēmu, aprakstu, kā arī ražošanas formulu.

Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina procesa kvalitāti, stabilitāti un atkārtojamību.

### **P.4 Palīgvielu kontrole**

Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Visas galaprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas ir aprakstītas Eiropas farmakopejā, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši farmakopejas prasībām, lietojot farmakopejas metodes.

Dzīvnieku vai cilvēku izcelsmes palīgvielas, kā arī jaunas palīgvielas zāļu ražošanā netiek izmantotas.

### **P.5 Galaprodukta kontrole**

Visas galaprodukta izlaides sērijas tiek kontrolētas atbilstoši tā kvalitātes specifikācijai, kurā ietverti šo zāļu formu raksturojošie parametri. Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati.

Dokumentācijai ir pievienoti galaprodukta 6 rūpnieciskā apjoma izlaides sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina zāļu kvalitātes atbilstību to specifikācijai.

### **P.6 Iepakojums**

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu iepakojšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

### **P.7 Galaprodukta stabilitāte**

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts sekojošs uzglabāšanas laiks: 3 gadi.

Derīguma termiņš lietošanas laikā (pēc pirmās atvēršanas): 30 dienas

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem**

Zāļu Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām.

Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums nepārtrauktu kvalitāti.

## **III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

### **III.1 Ievads**

Zāles Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - iesniegums plaši lietotām zālēm.

Minoksidila farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par minoksidila drošuma profilu nav zināmi. Lai reģistrētu zāles, jauni neklīniskie pētījumi, atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83EK 10. a pantam, nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

### III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju. Kopsavilkuma veidošanā tika izmantota 61 zinātniskā publikācija par laika periodu no 1975. gada līdz 2015. gadam.

Kopsavilkumā eksperts analizē minoksidila iespējamās farmakodinamiskās īpašības, kas nosaka tā lietošanas efektivitāti alopēcijas gadījumā (vazodilatācija, ATF atkarīgi kālija kanāli šūnās, ietekme uz epiteliālām šūnām, limfocītiem), un farmakokinētiskās (uzsūkšanās caur intaktu ādu ir minimāla, atkarīga no dzīvnieku sugas – pelēm aptuveni 48%, pērtiķiem – 5%) īpašības. Šobrīd nav pieejami dati par pārdozēšanu, lietojot minoksidilu lokāli. Eksperts norāda, ka sistēmiskās absorbcijas un pārdozēšanas risks pieaug, ja tiek lietotas lielas devas vai mainīts lietošanas biežums, vai arī zāles tiek lietotas uz bojātas ādas apvidiem. LD50 žurkām, lietojot p/o, ir 1321 mg/kg un 49 mg/kg, ievadot intravenozi. Analizējot hroniskās toksicitātes aspektus (lietojot sistēmiski dažādām dzīvnieku sugām), tiek aprakstīti nieru funkcijas traucējumi (saistībā ar elektrolītiem), arteriālā dilatācija, tahikardija un hipotensija. Tiek aprakstītas lokālas (nieze, sausums), kardiovaskulārās (sāpes krūšu kurvī, tahikardija, hipotensija, tūska), nervu sistēmas, muskuloskeletālās nevēlamās blakusparādības (galvassāpes, garšas izmaiņas, reibonis, tendināts utt.) nevēlamās blakusparādības. *In vitro* netika iegūti dati par mutagenitāti, genotoksicitāti. Pētījumos netika konstatēti dati par teratogenitāti. Savukārt pēc citu pētījumu datiem, lietojot devu 120 mg/kg/dienā zemādā žurkām, tika novēroti skeleta bojājumi, embriju/augļu mirstības riska palielināšanās un ķermeņa masas samazināšanās (devas 132 reizes pārsniedza maksimālās devas, kas rekomendētas cilvēkam). Lietojot devas, kas 1 – 5 reizes pārsniedz antihipertensīvo devu, tiek traucēta koncepcija. Kancerogenitātes pētījumos tika iegūti dati par krūšu dziedzeru adenomas/adenokarcinomas, feohromocitomas risku (ņemot vērā uzsūkšanās atšķirības un kancerogēneses mehānismus pētītajām grauzēju sugām, konstatētās izmaiņas netiek uzskatītas par būtisku drošuma risku pacientiem, kuri lieto minoksidilu lokāli). Nav iegūti dati par lokālu kancerogenitāti aplikācijas vietā.

Secinājumos eksperts atzīmē, ka minoksidila farmakoloģiskās īpašības un toksikoloģiskais raksturojums ir pietiekami norādīti iesniegtajā dokumentācijā.

Dokumentācijas 2.6 modulī atrodas detalizētāks farmakodinamisko, farmakokinētisko un toksikoloģisko pētījumu apraksts.

Dokumentācijas 4. modulī ir iesniegtas zinātnisko publikāciju kopijas.

#### Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta kopsavilkuma datiem, var secināt, ka minoksidils ir labi zināmas un efektīvas zāles.

Eksperta kopsavilkums par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju. Ņemot vērā minoksidila ilgstošu lietošanu medicīnā, jauni/papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

### **III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums**

Reģistrācijai iesniegtajā 1.6 modulī ir norādīts, ka, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem, aktīvai vielai nav norādījumu saistībā ar ekotoksicitāti.

## **IV. KLĪNISKIE ASPEKTI**

### **IV.1 Ievads**

### **IV.2 Farmakokinētika**

Iekšķīgi lietots minoksidils strauji un gandrīz pilnībā (vairāk kā 95% no lietotās devas) absorbējās un koncentrācija serumā pieaug strauji. Lokāli lietota minoksidila koncentrācijas-laika līkne serumā ir lēzena. Turklāt perkutāno absorbciju ietekmē penetrācija un difūzija caur ādas raga slāni. Matu folikuli ir svarīga lokāli lietotā minoksidila penetrācijas un uzkrāšanās vieta.

Minoksidils un tā metabolīti vāji saistās ar plazmas proteīniem. Pēc lokālas lietošanas minoksidils uzkrājas raga slānī un pakāpeniski sadalās. Aktīvās vielas pussabrukšanas periods pēc lokālas lietošanas ir aptuveni 22 stundas. Pēc 2% un 5% minoksidila šķīduma lokālas lietošanas ar urīnu izdalījās 1,6 un 3,9% no lietotās devas. Kopējais daudzums no minoksidila lietotās devas, kas izdalās ar urīnu un no galvas ādas (pēc mazgāšanas) ir 43 – 47% no lietotās devas. Tiek uzskatīts, ka 95% no uzkrātā minoksidila daudzuma tiek izvadīti 4 dienu laikā.

Pateicoties minoksidila zināmajām farmakokinētiskajām īpašībām un ilgajai klīniskajai pieredzei, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

### **IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte**

Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojamā šķīduma un Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojamā šķīduma aktīvā viela ir minoksidils, kas, lokāli lietojot, samazina androgēnās alopēcijas izraisītu pastiprinātu matu izkrišanu vīriešiem un sievietēm un stimulē matu folikulu hipertrofiju. Tiešs darbības mehānisms nav pilnībā zināms, tomēr aktīvajai vielai nepiemīt hormonāla (netiek stimulēta testosterona produkcija) vai imūnsupresīva darbība.

### **IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums**

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju. Eksperts norāda, ka zāles ir reģistrētas lietošanai vīriešiem (2%, 5% šķīdums) un sievietēm (2% šķīdums) androgēnās alopēcijas terapijā. Kopsavilkumā eksperts detalizēti apraksta androgēnās alopēcijas klasifikāciju, klīniskās pazīmes, patoģenēzes aspektus, lokālas terapijas iespējas. Kopsavilkumā ir aprakstītas minoksidila farmakodinamiskās (efekts uz matiem (ietekme uz dermas asinsvadiem, regulējot VEGF mRNS produkciju), šūnu proliferācijas indukcija, ar keratīnu saistīto proteīnu ekspresijas ierosināšana, lokāls kairinājums, atkarība no sulfontransferāzes) un farmakokinētiskās (t. sk., vāja sistēmiskā absorbcija – aptuveni 1,8% no lietotās devas; faktori,

kas ietekmē sistēmisko absorbciju – lielas devas, palielināts lietošanas biežums, ādas barjeras defekti) īpašības. Eksperts analizē zāļu lietošanas efektivitāti, t. sk. salīdzinot ar p/o lietojamo finasterīdu, dutasterīdu, hormonu terapiju un kombinēto terapiju (lokāli lietots minoksidils kopā ar iekšķīgi lietojamo finasterīdu). Kopsavilkumā, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju (pētījumu) datiem, tiek detalizēti aprakstītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas zāļu lietošanas laikā: ādas un zemādas audu bojājumi (nieze, dermatīts, izsitumi, ādas lobīšanās, alerģiskas reakcijas, fototoksiskas reakcijas), nervu sistēmas traucējumi (galvassāpes), sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi (hipotensija). Analizējot iespējamo mijiedarbību ar citām zālēm – iespējama mijiedarbība ar citām lokāli lietotām zālēm.

Eksperts nerekomendē zāļu lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti periodā, bērniem un indivīdiem, vecākiem par 65 gadiem.

Secinājumos eksperts norāda, ka zāles ir drošas un efektīvas androgēnās alopecijas terapijā – tām ir labvēlīga ieguvuma un riska attiecība. Minoksidila 2% šķīdums lietošanai vīriešiem un sievietēm reģistrēts vairāk nekā 20 gadus un 5% šķīdums lietošanai vīriešiem – vairāk nekā 10 gadus.

Zāļu Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums klīniskā eksperta kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 140 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1977. gada līdz 2015. gadam, un zāļu Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums klīniskā eksperta kopsavilkuma veidošanā izmantotas 150 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1977. līdz 2015. gadam.

Dokumentācijas 2.7 modulī ir detalizēts klīnisko pētījumu apraksts, analizējot zāļu farmakodinamiskās, farmakokinētiskās īpašības, lietošanas efektivitāti un drošuma aspektus.

Dokumentācijas 5. modulī ir iesniegtas izmantoto zinātnisko publikāciju kopijas.

#### Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju kopsavilkumu un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

### **IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem**

Iesniegtie medicīniskās literatūras dati apliecina ilgstošas lietošanas pieredzi, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Zāles nedrīkst lietot pacientiem ar: paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām. Tās ir piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām.

#### Secinājumi

Pamatojoties uz eksperta par klīnisko dokumentāciju kopsavilkumu un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām.

### **IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)**

Riska mazināšanas plāns ir iesniegts.

Nav iesniegts Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts par reģistrācijas iesniedzēja farmakovigilances sistēmu. Atbildīgā persona *Stanislovas Kasparavičius*, PSMF atrašanās vieta – *UAB Sveikuva, Veiveriu 134, Kauņa, Lietuva*.

Konsultācijas ar pacientu grupām prasības par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punktā. Ir veikts, atbilst.

Ir veikts Lietuvā laika periodā no 08.09.2015 līdz 29.09.2015. Testēšanā piedalījās 20 cilvēki vecuma grupā no 21 līdz 74 gadiem (10 sievietes, 10 vīrieši).

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota lietuviešu valoda. Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma II.daļas *Medicīnā plaši lietotas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums aktīvās vielas minoksidila klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums Maxpharma Baltija UAB, Lietuva zālēm Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Minoxidil Maxpharma 20 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums, Minoxidil Maxpharma 50 mg/ml uz ādas lietojams šķīdums pārreģistrācija paredzēta 13.07.2021.