

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.

Eccipienti con effetti noti:

Glicole propilenico (E1520) 240 mg

Etanolo 96 (%) 520 mg

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

Trefostil 50 mg/ml soluzione cutanea è indicato nei maschi adulti per l'alopecia androgenetica di moderata intensità.

Nota: questo medicinale non è indicato 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

Posologia

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 dimensione della zona da trattare.

Il dosaggio complessivo non deve superare i 2 ml.

Durata dell'utilizzo:

È necessario un trattamento continuativo per aumentare e mantenere la ricrescita dei capelli. I primi risultati possono apparire da 2 a 4 mesi dopo applicazioni ripetute due volte al giorno. L'inizio e l'entità della risposta differiscono nei singoli pazienti.

Se non si osserva alcun miglioramento dei sintomi 4 mesi dopo l'inizio del trattamento, i pazienti devono interrompere l'uso di Trefostil.

Durante le prime 2-6 settimane di trattamento può verificarsi un temporaneo aumento della caduta dei capelli. Se la caduta dei capelli persiste oltre le 6 settimane, il paziente deve interrompere l'uso di Trefostil e consultare il proprio medico (vedere paragrafo 4.4).

L'inizio e il grado di ricrescita dei capelli può variare nei singoli pazienti.

Sebbene il trend dei dati suggerisca che gli individui più giovani, che hanno manifestato calvizie da minor tempo o che hanno un'area più piccola di calvizie sull'apice del capo, abbiano maggiori probabilità di rispondere al trattamento, non si possono fare previsioni sulla risposta individuale.

Alcuni dati suggeriscono che si può osservare un ritorno alla situazione iniziale dopo 3 o 4 mesi se il trattamento è discontinuo.

Popolazioni Speciali

Anziani

Trefostil non è raccomandato nei pazienti di età superiore ai 65 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Trefostil nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto Trefostil non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo. Non ingerire.

Utilizzare uno dei sistemi di rilascio (vedere di seguito) per applicare Trefostil.

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.

Modo di applicazione

Il tappo a prova di bambino deve essere rimosso spingendolo verso il basso e contemporaneamente ruotandolo in senso antiorario (verso sinistra). Solo l'anello antimanomissione deve rimanere sul flacone.

In base al sistema di applicazione usato:

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:

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.

Sono necessarie 6 pressioni della pompa 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.

I pazienti devono essere avvertiti dei potenziali effetti indesiderati.

I pazienti con malattie cardiovascolari, ipotensione o aritmie cardiache note devono contattare un medico prima di utilizzare minoxidil per via topica. In questi soggetti deve essere valutato il beneficio del trattamento. Un monitoraggio deve essere effettuato all'inizio del trattamento e successivamente in modo regolare. Specialmente, questi pazienti, devono essere avvertiti dei possibili effetti indesiderati (tachicardia, ritenzione di acqua /sodio o aumento di peso o altri effetti sistemici) al fine di interrompere il trattamento non appena compare uno di essi.

Per gli altri pazienti, in caso di effetti sistemici o reazioni dermatologiche severe: devono interrompere l'uso del farmaco e consultare un medico se si sospetta ipotensione o se il soggetto manifesta dolore toracico, battito cardiaco accelerato, mancamento o capogiro, aumento di peso improvviso e inspiegabile, mani o piedi gonfi o arrossamento persistente o irritazione del cuoio capelluto.

Se i sintomi della caduta dei capelli persistono oltre le 6 settimane di trattamento con minoxidil o peggiorano, o se si sviluppano nuovi sintomi, i pazienti devono interrompere il trattamento e chiedere consiglio al medico.

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

Non applicare minoxidil su nessuna altra parte del corpo.

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.

Ipertricosi nei bambini a seguito di esposizione topica involontaria al minoxidil:

Sono stati segnalati casi di ipertricosi nei bambini nella prima infanzia in seguito al contatto della pelle con i siti di applicazione del minoxidil di pazienti che se ne prendevano cura e che utilizzavano minoxidil topico. L'ipertricosi era reversibile, entro alcuni mesi, una volta che i bambini nella prima infanzia non erano più esposti al minoxidil. Pertanto deve essere evitato il contatto tra bambini e siti di applicazione del minoxidil.

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.

È necessario un trattamento continuo per aumentare e mantenere la ricrescita dei capelli. Durante le prime 2-6 settimane di trattamento può verificarsi un aumento temporaneo della caduta dei capelli. Se la caduta dei capelli persiste oltre le 6 settimane, il paziente deve interrompere l'uso di minoxidil e consultare il proprio medico (vedere paragrafo 4.2).

In caso di contatto con gli occhi, il prodotto medicinale (che contiene in particolare etanolo) può causare una sensazione di bruciore e irritazione. In caso di contatto accidentale con zone sensibili

(occhi, pelle abrasa e mucose) l'area deve essere sciacquata abbondantemente con grandi quantità di acqua fresca di 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.

Questo medicinale contiene 520 mg di alcool (etanolo) in 1 mL. Può causare sensazione di bruciore sulla pelle danneggiata.

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.

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 betametasone 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

Questo farmaco non è indicato nelle donne in età fertile. Non deve essere usato nelle donne che sono, o potrebbero essere, in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.1).

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).

Trefostil non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili che non utilizzano metodi contraccettivi.

Allattamento

Minoxidil assorbito per via sistemica è escreto nel latte materno.

Il medicinale non è indicato nelle donne, in particolare in quelle che allattano al seno (vedere paragrafo 4.1).

Fertilità

In uno studio di fertilità condotto su ratti di sesso maschile e femminile è stata osservata una riduzione dose-dipendente del tasso di concepimento (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

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

Trefostil non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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.

<u>Classificazione per Sistemi e Organi</u>	Termini MedDRA preferiti		
	<i>Frequenza</i>		
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non nota</i>
Infezioni e Infestazioni			Infezioni auricolari Otite esterna Rinite
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Reazioni allergiche incluso Angioedema
Disturbi Psichiatrici		Depressione	
Patologie del Sistema Nervoso	Cefalea		Neurite Sensazione di formicolio Gusto alterato Sensazione di bruciore Capogiro
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi Irritazione oculare
Patologie cardiache			Tachicardia Dolore toracico Palpitazioni
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	
Patologie epatobiliari			Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ipertricosi (lontano dalla zona di applicazione)	Dermatite da contatto Prurito Patologie infiammatorie della pelle Eruzione cutanea acneiforme	Eritema generalizzato Alopecia Copertura irregolare del cuoio capelluto Cambiamenti nella struttura del capello Cambiamenti nel colore dei capelli
Patologie del Sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	
Patologie renali e urinarie			Calcoli renali
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni locali nella zona di applicazione : irritazione, esfoliazione cutanea, dermatite, eritema, cute secca, prurito Edema periferico Dolore	Edema della faccia 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e Sintomi

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	Capogiro

<u>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	
Molto raro	Ritenzione di liquidi 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 arteriosa).

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'ipotensione 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.

Meccanismo d'azione

In seguito ad applicazione topica, il minoxidil stimola la crescita dei cheratinociti *in vitro* e *in vivo* e la 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.

Efficacia clinica e sicurezza

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

Assorbimento

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.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del minoxidil, assorbito dopo applicazione topica, non è del tutto nota.

Eliminazione

In caso di interruzione dell'applicazione topica, in 4 giorni viene eliminato circa il 95% di minoxidil assorbito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale carcinogenico.

In studi di tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti cardiaci a basse dosi nei cani che hanno portato a significativi effetti emodinamici, dopo somministrazione orale, associati ad alterazioni cardiache.

In uno studio per via orale sulla fertilità condotto nei ratti, è stata riportata una riduzione dose-dipendente del tasso di concepimento alla dose di 3 mg/kg/giorno (almeno 5 volte l'esposizione umana). In uno studio per via sottocutanea, dosi di minoxidil superiori a 9 mg/kg/giorno (almeno 14,4 volte l'esposizione umana) erano associate a tassi di concepimento e di annidamento ridotti, nonché a una riduzione del numero di nati vivi.

Studi preclinici sulla fertilità nei ratti hanno dimostrato che una dose di minoxidil di 80 mg/kg/giorno (almeno 128 volte l'esposizione umana) somministrata per via sottocutanea era associata a una riduzione dei tassi di concepimento e di annidamento, nonché a una riduzione del numero di nati vivi.

Il minoxidil non ha manifestato alcun potenziale teratogeno in ratti e conigli a dosi per via orale fino a 10 mg/kg/giorno, e in ratti per via sottocutanea fino a 11 mg/kg/giorno. (esposizione umana di almeno 16 volte). Tuttavia, tossicità riproduttiva (compreso aumento del riassorbimento fetale in entrambe le specie, anomalie scheletriche, nati morti e ridotta sopravvivenza dei nati vivi nei ratti) è stata osservata solo con una esposizione significativamente eccedente la dose massima di esposizione umana, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Il minoxidil è risultato privo di potenziale teratogeno nei ratti fino a 11 mg/kg/giorno, s.c. (almeno 17,5 volte l'esposizione umana), indicando che non vi è alcun problema di sicurezza per l'uso clinico. Tuttavia, sono state osservate embriotossicità e fetotossicità a un livello di dose di 80 mg/kg/giorno, associate a tossicità materna a partire da 9 mg/kg/giorno, il che indica che non si possono escludere in modo assoluto effetti avversi prenatali e postnatali correlati al minoxidil.

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.

Tenere lontano da fonti di calore, superfici calde, scintille, fiamme libere e altre fonti di accensione.

Non fumare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Flacone da 60 ml (PET color ambra) dotato di tappo a vite a prova di bambino con pipetta graduata (polistirene/PE); confezione contenente 1 flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna indicazione particolare per lo smaltimento.

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.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;

AIC n.040777056 "50 mg/ml soluzione cutanea" 1 flacone PET 60 ml con pipetta graduata PS/PE.

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

04/2026