

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANDROVİUM® %2 topikal çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

1 ml çözelti 20 mg Minoksidil içerir.

Her püskürtme (0.2 ml) 4 mg Minoksidil içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Propilen glikol 207 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Berrak ve renksiz-açık sarı renkli çözelti

Topikal olarak kuru saça ve saç derisine uygulanır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonları

Kelliğin (Androjenetik Alopesinin) uzun süreli tedavisinde, saç dökülmesinin önlenmesi ve saç büyümesinin uyarılmasında kullanılır.

Saçların yeniden büyümesinin başlangıcı ve yoğunluğu hastalar arasında değişkenlik gösterebilir. Verilerdeki eğilimler, daha genç, daha kısa süredir kellik yaşayan veya tepe noktasında daha küçük bir kellik alanı olan hastaların ANDROVİUM®'a yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koysa da bireysel yanıtlar değişkenlik gösterebilir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

18-65 yaş arasındaki yetişkinler:

ANDROVİUM®'un topikal uygulamasından önce saç ve saç derisinin tamamen kuru olduğundan emin olmak gerekir. ANDROVİUM® saç dökülmesi olan bölgeye; günde 2 kez 5 püskürtme (1 ml) sabah ve akşam olmak üzere uygulanır. Doz sayısı kesinlikle artırılmamalıdır. Günlük olarak toplamda 2 ml'lik doz aşılmamalıdır.

##### Uygulama şekli

Sprey başlığı ile saç dökülmesinin olduğu bölgeye bir kez püskürtülüp, parmaklarla masaj yolu ile uygulanır. Bu işlem 5 kez tekrarlanır, ardından eller iyice yıkanır. Bölgenin büyüklüğü ne olursa olsun, uygulanan doz 5 püskürtmeyi (1 ml) aşmamalıdır. Bir şişe 30 günlük kullanım dozu içerir. Kuru saç ve saç derisi dışında başka hiçbir bölgeye temas ettirilmemelidir. İstenmeden temas ettirildiğinde bölge bol su ile yıkanmalıdır. ANDROVİUM® kullanılması unutulduğunda, bir sonraki gün yine normal dozlarda uygulanmalıdır.

Saç büyümesinin görünür hale gelmesi için günde 2 kez en az 4 ay kullanım gerekebilir.

Saç çıkması durumunda, saç büyümesinin devam edebilmesi için günde 2 kez yapılan uygulamalara devam edilmelidir.

Anektodal kanıtlar; ANDROVİUM® kullanımını bıraktıktan üç ya da dört ay sonra, yeniden büyüyen saçların kaybolduğunu ve kelliğin devam ettiğini belirtmiştir.

1 yıl sonra bir iyileşme olmaması halinde tedavi bırakılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşından küçüklerde ANDROVİUM®'un etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır, dolayısıyla kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaşından büyüklerde ANDROVİUM®'un etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır, dolayısıyla kullanımı önerilmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ANDROVİUM® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Minoksidil, etanol ya da propilen glikole duyarlılığı olan kişilerde,
- Tedavi edilmiş ya da edilmemiş hipertansiyonu olanlarda,
- Saç derisinde herhangi bir anomalisi olan kişilerde (sedef hastalığı ve güneş yanığı dahil),
- Saç derisi tıraşlı kişilerde,
- Oklüzif pansuman ya da diğer topikal medikal ürünleri kullanan kişilerde.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

ANDROVİUM® kullanımına başlamadan önce, kullanıcının saç derisinin sağlıklı ve normal olup olmadığı belirlenmelidir. Topikal minoksidil iltihaplı, enfekte, yaralı ya da ağrılı saç derisine uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Minoksidil sadece androgenetik alopesi tedavisinde endikedir. Başka hiçbir tip saç dökülmesi ve kellikte kullanılmamalıdır (ailesinde saç dökülmesi öyküsü bulunmayanlar, ani ve yamalı saç dökülmesi olanlar, doğuştan saç dökülmesi olanlar veya sebebi bilinmeyen saç dökülmeleri gibi).

Hipotansiyon, göğüs ağrısı, hızlı kalp atışı, baygınlık, baş dönmesi, ani ve açıklanamayan kilo artışı, el ve ayaklarda şişme, kafa derisinde kalıcı kızarıklık, iritasyon veya herhangi başka bir beklenmedik sorun yaşayan hastalar ANDROVİUM® kullanımını bırakıp doktora görünmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Bilinen bir kardiyovasküler hastalığı veya kardiyak aritmisi olan hastalar ANDROVİUM® kullanmadan önce bir hekime başvurmalıdır.

Bazı hastalar ANDROVİUM® kullanımını sonucunda saç rengi ve/veya saç dokusu değişimleri yaşamışlardır.

ANDROVİUM® harici kullanım içindir. Saç derisi dışında vücudun diğer bölgelerine uygulamayınız. Tavsiye edilen dozdan daha fazla veya daha sık kullanmak daha iyi sonuçlar almanızı sağlamayacaktır. Saç derisi dışındaki vücudun diğer bölgelerine teması halinde istenmeyen tüylenmeye sebep olabilir.

ANDROVİUM® uygulaması sonrası eller iyice yıkanmalıdır. Spreyi solumaktan kaçınılmalıdır.

Bazı kullanıcılar ANDROVİUM® kullanımına başladıktan sonra saç dökülmelerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu durum, minoksidilin saç büyüme döngüsünde değişime yol açmasından kaynaklanır. Saçlar telogen fazdan anagen faza geçer. Yeni saçlar büyüdükçe eskiler dökülür. Bu geçici saç dökülmesi genellikle ANDROVİUM® kullanımına başladıktan 2 ile 6 hafta arasında görülmeye başlar ve birkaç hafta içinde gerilemeye başlar. Eğer dökülme 2 haftadan daha uzun süre devam ederse, ANDROVİUM® kullanılmamalıdır.

ANDROVİUM®'un aşırı kullanımında, sistemik etki oluşturacak kadar minoksidil emildiğini gösterecek kanıt olmasa da kötüye (suistimal) kullanım, bireysel farklılıklar, aşırı hassasiyet, deride inflamasyon veya hastalıklar (saç derisinde ekfoliyasyon veya sedef gibi) dolayısıyla epidermal bariyerin bütünlüğünde azalma nedeniyle daha yüksek emilim görülebilir.

Kazayla yutulması durumunda ciddi kardiyak advers olaylara neden olabilir. Bu nedenle, bu ürün çocukların ulaşamayacağı yerlerde tutulmalıdır.

ANDROVİUM®, gözlerde yanma ve tahrişe sebep olabilecek etanol (alkol) içermektedir. Yanlışlıkla hassas yüzeylere (göz, aşınmış deri ve mukoza gibi) temas etmesi durumunda bu bölge bol su ile yıkanmalıdır.

ANDROVİUM® içeriğindeki propilen glikol; ciltte iritasyona neden olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Bu ürün eş zamanlı olarak saç derisi üzerine topikal olarak uygulanan diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidler, tretinoin, ditranol veya vazelin gibi stratum korneum bariyerini değiştirebilen topikal ilaçlar eş zamanlı olarak uygulandığı takdirde, minoksidil emiliminde artışa sebep olabilir. Klinik olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, absorbe edilmiş minoksidilin periferik vazodilatör kaynaklı ortostatik hipotansiyonu güçlendirme olasılığı teorik olarak söz konusudur.

Guanetidilin, minoksidilin oral formülasyonları ile etkileşiminin hızlı ve belirgin kan basıncı düşüklüğüne sebep olduğu rapor edilmiştir. Teorik olarak topikal minoksidil ile guanetidinin de etkileşme olasılığı bulunmaktadır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ANDROVIUM®'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

ANDROVIUM®'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda insanlarda kullanılan maruziyet dozlarının çok üstündeki maruziyet dozlarında fetal risk göstermiştir. İnsanlarda ceninin zarar görme potansiyel riski vardır. Bu nedenle gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Minoksidil'in topikal uygulamada az miktarda da olsa süte geçtiği bilinmektedir. Potansiyel yan etkilerinden dolayı emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/fertilite**

Üreme yeteneği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler**

Bu ürün baş dönmesini de içeren sersemlik hali ve hipotansiyona neden olabilir. Böyle bir etki durumunda hastalar araç veya makine kullanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Topikal uygulanan minoksidilin güvenliliği, %2'lik veya %5'lik Minoksidil çözeltisinin yetişkinlerde değerlendirilen 7 plasebo-kontrollü randomize klinik araştırma ve %5'lik köpük formülasyonunun iki plasebo-kontrollü randomize klinik araştırma verilerine dayanmaktadır. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (yüz ödemi, yaygın kızarıklık, yaygın kaşıntı, yüzde şişlik, boğaz sıkışması dahil)

Bilinmiyor: Anjiyoödem (dudakta ödem, dudakta şişlik, ağızda ödem, orofaringeal şişlik, boğazda ödem, dilin şişmesi ve dil ödemi dahil)

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Depresif mod

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

##### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Gözde iritasyon

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Bilinmiyor: Nabız artışı

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dispne (nefes darlığı)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bulantı

Bilinmiyor: Kusma

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Hipertrikoz (kadınlar da dahil olmak üzere yüz bölgesinde istenmeyen tüylenme), kaşıntı (uygulama yerinde kaşıntılı döküntü ve gözde kaşıntı), kızarıklık (uygulama bölgesinde püstüler, papüler yaygın vestibüler ve maküler döküntü), dermatit (uygulama bölgesinde alerjik, atopik ve seboreik dermatit).

Seyrek: Saç dokusunda değişim

Bilinmiyor: Ciltte kuruluk, ciltte pul pul dökülme (uygulama bölgesinde, ekfoliyatif döküntü ve ekfoliyatif dermatit), akne (akne benzeri döküntüler), geçici saç dökülmesi (Bkz. Bölüm 4.4) saç renginde değişiklik.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesi reaksiyonları (Bazen kulaklar ve yüz gibi saç derisi yakınındaki yapılarda genellikle kaşıntı, tahriş, ağrı, kızarıklık, ödem, kuru cilt, döküntü ve bazen daha şiddetli ekfoliyasyon, dermatit, kabarma, kanama ve ülser oluşabilir).

### **Araştırmalar**

Yaygın: Kilo artışı

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve doz aşımı tedavisi**

ANDROVIUM® vücudun daha geniş bölgelerine ya da saçlı derinin dışındaki bölgelere önerilen dozdan fazla uygulandığında, minoksidil emilim potansiyeli artabilir.

ANDROVIUM®'un içerdiği minoksidil konsantrasyonu sebebiyle, kazara yutulması sonucunda ilacın farmakolojik etkisine bağlı olarak sistemik etkiler üretme potansiyeline sahiptir (5 ml ANDROVIUM® 100 mg minoksidil içerir; bu da hipertansiyon tedavisi için

önerilen oral minoksidil uygulaması için tavsiye edilen maksimum yetişkin dozuna tekabül etmektedir).

Minoksidilin doz aşımı belirtileri ve semptomları başta sodyum ve su tutulması olmak üzere, taşikardi ve hipotansiyon ile ilişkili kardiyovasküler etkiler olacaktır. Taşikardi, hipotansiyon, baş dönmesi ve uyuşukluk da oluşabilir.

#### Tedavi

Minoksidilin doz aşımı tedavisi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Sıvı retansiyonu uygun bir diüretik tedavi ile yönetilebilir. Klinik olarak anlamlı taşikardi beta-adrenerjik bloke edici bir ajan uygulaması ile kontrol edilebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### 5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojik preparatlar

ATC kodu: D11AX01

ANDROVİUM®'un etkililiği faz (III) klinik çalışmasıyla 48 haftalık tedavi periyodunda değerlendirilmiştir

Bu çalışmada % 5'lik çözelti, %2'lik topikal çözelti ve etkin madde içermeyen taşıyıcı ürünle karşılaştırılmıştır.

Birincil etkililik kriteri, uygulanan saç derisinin 1,0 cm<sup>2</sup> referans alanındaki vellüs dışı saç sayısı olmuştur. Bu çalışmalarda bu parametrede gözlenen ortalama değişimler anlamlı derece aktif tedavi lehine olmuştur. Önemli bir doz cevabı da gösterilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Başlangıç ile karşılaştırıldığında saç derisinin referans 1,0 cm<sup>2</sup> alanındaki vellüs dışı saç sayısındaki ortalama değişiklik:

	ANDROVİUM® (n=139) minoksidil % 5	(n=142) minoksidil % 2	(n=71) Taşıyıcı	Eşleştirilmiş karşılaştırma
<b>Başlangıç değeri</b>	151,1	143,6	152,4	
	Başlangıç değerinden ortalama değişiklik	Başlangıç değerinden ortalama değişiklik	Başlangıç değerinden ortalama değişiklik	
<b>8 hafta</b>	+29,7	+24,9	+14,3	% 5 > % 2 > taşıyıcı
<b>16 hafta</b>	+35,3	+29,8	+15,3	% 5 > % 2 > taşıyıcı
<b>32 hafta</b>	+29,0	+22,2	+7,7	% 5 > % 2 > taşıyıcı
<b>48 hafta</b>	+18,6	+12,7	+3,9	% 5 > % 2 > taşıyıcı

Etkililik, başlangıç noktası ile çeşitli zaman noktalarında çekilen fotoğraflar ile de karşılaştırılmıştır.

Değerlendirme hastalar tarafından 100 mm görsel analog ölçek kullanılarak ve saç derisinde saçlanma değerlendirilerek; 0 noktasında çok az saç derisi saçlanması, 50 mm hiç fark olmaması ve 100 mm çok daha fazla saç derisi saçlanması temel alınarak yürütülmüştür.

Ek olarak, başlangıçta ve 48 hafta sonra çekilen fotoğrafları karşılaştıran 2 kör gözlemci tarafından bir değerlendirme yapılmıştır. Farklılıklar, 7 noktalı kategorik ölçek ile değerlendirilmiştir:

- Yoğunluk artışı
- Orta dereceli artış
- Minimal artış
- Değişiklik yok
- Minimal kayıp
- Orta dereceli kayıp
- Yoğun kayıp

Saç derisinin saçlanmasında hasta değerlendirmesi:

	ANDROVIUM® (n=139) minoksidil % 5	(n=142) minoksidil % 2	(n=71) Taşıyıcı	Eşleştirilmiş karşılaştırma
	mm	mm	mm	
<b>16 hafta</b>	63,5	58,2	51,4	% 5 > % 2 > taşıyıcı
<b>32 hafta</b>	63,4	58,0	52,0	% 5 > % 2 > taşıyıcı
<b>48 hafta</b>	62	56,9	51,0	% 5 > % 2 > taşıyıcı

Klinik yanıtın fotoğraflarla değerlendirilmesi (Gözlemci 1)

	Yoğunluk artışı %	Orta dereceli artış %	Minimal artış %	Değişiklik yok %	Saç kaybı %	Değerlendirme yapılamadı
<b>Minoksidil % 5</b>	2,2	37,4	22,3	31,7	5,0	1,4
<b>Minoksidil % 2</b>	2,8	19,7	21,1	50,0	2,8	3,5
<b>Taşıyıcı</b>	0	7,0	22,5	60,0	9,9	0

Klinik yanıtın fotoğraflarla değerlendirilmesi (Gözlemci 2)

	Yoğunluk artışı %	Orta dereceli artışı %	Minimal artış %	Değişiklik yok %	Saç kaybı %	Değerlendirme yapılamadı
<b>Minoksidil % 5</b>	10,1	20,1	23,7	28,8	6,5	10,8
<b>Minoksidil % 2</b>	3,5	12,0	22,5	47,2	1,4	13,4
<b>Taşıyıcı</b>	0	7,0	9,9	60,6	14,1	8,5

Bu fotoğraflık verilere dayanarak, minoksidil % 5 ile 48 hafta boyunca tedavi edilen hastaların %60'ında, taşıyıcı uygulanan hastaların ise ortalama %23'ünde saçın yeniden büyümesi olarak tanımlanan saç derisinin saçlanmasında artış tespit edilmiştir. Bunlardan minoksidil %5 ile tedavi edilenlerin % 35'inde, sadece taşıyıcı uygulananların ise % 7'sinde daha yoğun ya da orta dereceli artış görülmüştür. Ayrıca, minoksidil %5 ile tedavi edilen hastaların % 30'u ile sadece taşıyıcı alan hastaların % 60'ında saç büyümelerinin fotoğraflık değerlendirmelerinin arasında bir değişiklik olmadığına karar verilmiştir. Bu nedenle, minoksidil %5 ile tedavi edilen hastaların 5'te 4'ünde, sadece taşıyıcı alan hastaların ise buna kıyasla 4'te 3'ünde saç kaybının stabil olması (saçın yeniden büyümesi ve saç dökülmesinin durması olarak ifade edilmektedir) beklenmektedir.

Minoksidil % 2'nin etkililiği faz (III) klinik çalışmasıyla kadınlarda 48 haftalık tedavi periyodunda değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalarda minoksidil % 2, minoxidil aktif bileşeni içermeyen ürün aracıyla karşılaştırılmıştır. Birincil etkinlik alanı, etkilenen kafa derisinin 1,0 cm<sup>2</sup> referans alanındaki vellüs olmayan saç sayısıydı. Bu çalışmalarda bu parametrede gözlemlenen ortalama değişiklikler önemli ölçüde minoksidil % 2 lehineydi ve şu şekildeydi:

Başlangıç ile karşılaştırıldığında saç derisinin referans 1,0 cm<sup>2</sup> alanındaki vellüs dışı saç sayısındaki ortalama değişiklik

	<b>ANDROVİUM® minoksidil % 2</b>	<b>Taşıyıcı</b>	<b>Eşleştirilmiş karşılaştırma</b>
<b>Başlangıç değeri</b>	150,4	138,4	
	Başlangıç değerinden ortalama değişiklik	Başlangıç değerinden ortalama değişiklik	
<b>16 hafta</b>	+35,9	+20,0	% 2 > taşıyıcı
<b>32 hafta</b>	+26,7	+15,2	% 2 > taşıyıcı
<b>48 hafta</b>	+20,7	+9,4	% 2 > taşıyıcı



Bir etkinlik kriteri olarak vellüs dışı saç sayısının kullanılması, minoksidil % 2'nin 48 haftalık tedaviye takiben bir araç kullanan hastaların %69'una kıyasla hastaların %88'inde ve 32 haftalık tedaviye takiben bir araç kullanan hastaların %73'üne kıyasla hastaların %87'inde saç dökülmesini stabilize ettiğini (yeniden büyüme veya kayıp olmaması olarak tanımlanır) göstermiştir.

Klinik çalışmalarda kadın hastaların kendi değerlendirmeleri, 8 aylık tedaviden sonra kadınların yaklaşık %60'ında saç büyümesinin rapor edildiğini göstermiştir.

Görünür saç büyümesinin hasta değerlendirmesi:

Görünür saç büyümesinin hasta değerlendirmesi		
	<b>8 ay minoksidil %2 kullanımı sonrası yeniden büyüme bildiren kadın hasta yüzdesi (%)</b>	<b>4 ay ürün araç kullanımı sonrası yeniden büyüme bildiren kadın hasta yüzdesi (%)</b>
<b>Minimum yeniden büyüme</b>	30-40	29-33
<b>Orta ila yoğun yeniden büyüme</b>	20-25	7-12
<b>Toplam</b>	55-59	40-41

Ek olarak, minoksidil %2'nin araç için karşılık gelen rakamlar 69 ve %74 iken stabilizasyonun 88 ve %87 olduğu klinik çalışmalardan yapılan hesaplamaya göre 5 kadından 4'ünde saç dökülmesini stabilize ettiğini (yeniden büyüme veya kayıp olmaması olarak tanımlanır) göstermiştir.

ANROVIUM®'a verilen bireysel yanıtlar değişkenlik gösterilebilir ve öngörülemez.

Minoksidilin saç büyütme mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir, fakat aşağıda şekillerde minoksidil androgenetik alopesinin saç dökülmesi sürecini tersine çevirebilmektedir:

- saç çapında artış
- anagen büyümesini uyarmak
- anagen fazını uzatmak
- telogen fazlarından anagen iyileşmesini uyarmak

Periferik bir damar genişletici olarak minoksidil saç köklerindeki mikro dolaşımı artırır. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) minoksidil ile uyarılır. Vasküler endotelial faktör bir yüksek metabolik aktivite göstergesi olan ve anagen fazda gözlemlenen artmış kapiller fenestrasyonun muhtemel sorumlusudur.

## 5.2.Farmakokinetik özellikleri

### Genel özellikler

#### Emilim:

ANDROVIUM® ile tedavi sırasında sistemik etkilere ilişkin kanıt tespit edilememesi, normal sağlam deriden topikal uygulanan minoksidilin emiliminin düşük olduğunu gösterir. Topikal olarak uygulanan minoksidilin sistemik emilimi toplam dozun % 1 ile % 2'si aralığındadır.

Erkeklerde yapılan bir çalışmada, %2 çözelti için minoksidil konsantrasyon-zaman eğrisi (AUC), 2,5 mg oral doz uygulaması sonrası ortalama AUC 35,1 ng·sa/ml'ye kıyasla ortalama 7,54 ng·sa/ml olmuştur. Topikal çözelti için ortalama pik plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ), 2,5 mg oral dozu takiben 18,5 ng/ml'ye kıyasla 1,25 ng/ml olmuştur.

#### Dağılım:

İn vitro çalışmalardan minoksidilin insan plazma proteinlerine tersinir bağlandığında dair birtakım kanıtlar elde edilmiştir. Ancak topikal olarak uygulanan minoksidilin sadece % 1 ya da % 2'si emildiğinden topikal uygulama sonrası meydana gelen plazma proteinine bağlanma miktarı da klinik açıdan önemsiz olmaktadır. İntravenöz uygulamadan sonra minoksidil dağılım hacmi 70 litre olarak tahmin edilmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Topikal uygulama sonrası absorbe olan minoksidilin %60'ı öncelikle karaciğerde minoksidil glukuronide metabolize edilir.

#### Eliminasyon:

Minoksidil ve metabolitleri idrarla neredeyse tamamen ve feçes yolu ile ise küçük bir miktarda atılır. Kullanımı bıraktıktan dört gün sonra topikal olarak uygulanan minoksidilin yaklaşık olarak % 95'i atılır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Minoksidil doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenik potansiyel, üreme için toksisite araştırmalarına dayanarak insanlar için özel tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde minoksidilin kardiyak etkileri, şiddetli hemodinamik etkilere ve buna bağlı kalpte değişikliklere neden olan düşük dozlar açısından türe özgüdür. Mevcut veriler, minoksidil ile topikal veya oral yoldan tedavi edilen insanlarda benzer kardiyak etkilerin meydana gelmediğini göstermektedir.

#### **Mutajenite**

Minoksidil, birçok in-vitro ve in-vivo çalışmada mutajenik/genotoksik potansiyele dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

## **Teratojenite**

Sıçan ve tavşanlarda hayvan üreme toksisite çalışmaları, maternal toksisite işaretleri ve insan maruziyeti için olanlara kıyasla çok yüksek maruz kalma seviyelerinde (19'dan 570 katı insan maruziyeti) fetüste bir risk göstermiştir. Uzak olmasına karşın, insanlarda fetüse zarar verme riski düşük de olsa mevcuttur.

## **Fertilite**

Sıçanlarda yapılan prelinik fertilite çalışmalarında, oral yolla uygulandığında 3mg/kg/gün'e eşit veya daha fazla (insan maruziyetinin en az 21 katı) ve deri altı uygulandığında 9 mg/kg/gün'den fazla (insan maruziyetinin en az 64 katı) minoksidil dozları azalan gebelik ve implantasyon oranlarının yanı sıra canlı yavru sayısında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi**

Propilen glikol

Etanol (%96)

Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Ürünün formülasyonunda likit ilaç imalatlarında yaygın olarak kullanılan ve özellikleri farmakopelerde tanımlanan ve bilinen farmasötik yardımcı maddeler tercih edilmiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında kuru, karanlık bir yerde ve ambalajında saklayınız. Aşırı sıcaktan ve ateşten uzak tutunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Plastik kapaklı, 0,2 ml püskürtme dozajlı sprey pompalı beyaz HDPE şişe, karton kutuda 1 x 60 ml ve 2 x 60 ml'lik ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 91 91

Faks: 216 612 91 92

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/485

**9. İLK RUHSAT TARİHİ**

10.06.2016

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-