

**ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՀՐԱՀԱՆԳ
(ԴԵՂԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ)**

1. ԴԵՂԻ ԱՆՎԱՆՈՒՄ

Մինօքսիլ

2. ՈՐԱԿԱԿԱՆ ԵՎ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

2.1 Ընդհանուր նկարագրություն

Մինօքսիլ դեղը թափանցիկ կամ գրեթե թափանցիկ լուծույթ է՝ դեղին երանգով և լավանդայի հոտով:

2.2 Որակական և քանական կազմ

Լուծույթի 100 մլ պարունակում է.

ակտիվ բաղադրատարր՝ մինօքսիդիլ 5 գ,

օժանդակ նյութեր՝ պրոպիլենգլիկոլ, էթիլ սպիրտ, լավանդայի յուղ, մաքրված ջուր:

Օժանդակ նյութերի ամբողջական ցանկը տես 6.1 բաժնում:

3. ԴԵՂԱԶԵՎ

Տեղային կիրառման լուծույթ (գլխամաշկին քսելու համար):

4. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

4.1 Ցուցումներ

Մինօքսիլ դեղը ցուցված է 18-ից մինչև 65 տարեկան տղամարդկանց շրջանում անդրոգենային մազաթափության (ալոպեցիա) բուժման համար:

Դեղն օգտագործող պացիենտների շրջանում մազերի վերածի մեկնարկը և աստիճանը կարող են տարբեր լինել: Չնայած առավել երիտասարդ պացիենտները, որոնք ճաղատացել են ավելի կարճ ժամանակահատվածում կամ գլխի մակերեսին ունեն ճաղատության ավելի փոքր հատված, ընդհանուր առմամբ ավելի լավ են արձագանքում Մինօքսիլ դեղով բուժմանը, այնուամենայնիվ անհատական արձագանքները հնարավոր չէ կանխատեսել:

4.2 Դեղաչափման կարգ և կիրառման ձև

Դեղաչափման կարգ

18-65 տարեկան տղամարդիկ

Նախքան դեղի տեղային կիրառումը մազերը և գլխամաշկը պետք է ամբողջովին չոր լինեն: Մինօքսիլ մաշկային լուծույթի 1 մլ (10 ցողում) դեղաչափը պետք է կիրառել օրական երկու անգամ՝ գլխամաշկի բոլոր ախտահարված հատվածներում:

Ընդհանուր դեղաչափը չպետք է գերազանցի 2 մլ ծավալը: Եթե դեղի կիրառումը հեշտացնելու համար օգտագործվում են մատների ծայրերը, ապա ավարտելուց հետո ձեռքերը պետք է լվանալ:

Հնարավոր է, որ անհրաժեշտ լինի դեղը կիրառել օրական երկու անգամ՝ երկու կամ ավելի ամիս տևողությամբ մինչև մազերի աճի նշաններ չի հայտ գալը:

Եթե մազերը կրկին աճում են, ապա մազերի շարունակական աճի համար անհրաժեշտ է Մինօքսիլ դեղը կիրառել օրական երկու անգամ: Առանձին դիպվածային հաղորդումներում նշվում է, որ մազերի վերաճը կարող է դադարել մինօքսիդիլի օգտագործումը դադարեցնելուց երեք-չորս ամիս անց, որից հետո ճաղատացումը կշարունակվի:

Պացիենտները պետք է դադարեցնեն բուժումը, եթե մեկ տարի հետո բարելավում առկա չէ:

Հատուկ պոպուլյացիա

Երիկամային կամ լյարդային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում Մինօքսիլ դեղի օգտագործման վերաբերյալ հատուկ խորհուրդներ չկան:

Երեխաներ և տարեցներ

Խորհուրդ չի տրվում կիրառել: 18 տարեկանից ցածր երեխաների և դեռահասների կամ 65 տարեկանից բարձր չափահասների շրջանում Մինօքսիլ մաշկային լուծույթի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը հաստատված չեն:

Կիրառման ձև

Նախքան Մինօքսիլ դեղի տեղային կիրառումը մազերը և գլխամաշկը պետք է ամբողջովին չոր լինեն:

Ցողացիր պոմպ. պոմպն ուղղում են դեպի ճաղատ հատվածի կենտրոն, սեղմում են մեկ անգամ և դեղը մատների ծայրերով տարածում ամբողջ ճաղատ հատվածի վրա: Այս գործողությունը կրկնում են ընդհանուր թվով 10 անգամ՝ 1 մլ դեղաչափը կիրառելու նպատակով: Պետք է խուսափել ցողաշիթը ներշնչելուց:

4.3 Հակացուցումներ

Մինօքսիլ դեղը հակացուցված է.

- կանանց,
- նախկինում մինօքսիդիլի, էթանոլի, պրոպիլենգլիկոլի կամ լավանդայի յուղի նկատմամբ գերզգայնություն ունեցող պացիենտներին,
- բուժված կամ չբուժված զարկերակային գերճնշում ունեցող պացիենտներին,
- գլխամաշկի ցանկացած ախտահարում (այդ թվում՝ պսորիազ և արևայրուք) ունեցող պացիենտներին,
- սափրված գլխամաշկ ունեցող պացիենտներին,
- օկյուզիվ վիրակապեր կամ այլ տեղային դեղ օգտագործելու դեպքում:

4.4 Կիրառման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ

Նախքան Մինօքսիլ դեղի կիրառումը, պացիենտը պետք է համոզվի, որ գլխամաշկը նորմալ է և առողջ: Տեղային կիրառման մինօքսիդիլը չպետք է օգտագործել բորբոքված, վարակված, գրգռված կամ ցավոտ գլխամաշկի վրա (տես 4.3 բաժինը):

Տեղային կիրառման մինօքսիդիլը ցուցված է միայն անդրոգենային ճաղատության բուժման համար: Այն չպետք է օգտագործել մազաթափության այլ տեսակների դեպքում,

օրինակ, երբ չկա մագաթափության ընտանեկան պատմություն, մագաթափությունը հանկարծակի է և/կամ անհավասարաչափ, մագաթափությունը պայմանավորված է ծննդաբերությամբ կամ մագաթափության պատճառը հայտնի չէ:

Պացիենտը պետք է դադարեցնի Մինօքսիլ դեղի օգտագործումը և դիմի բժշկի, եթե հայտնաբերվում է զարկերակային թերճնշում կամ եթե պացիենտը զգում է կրծքավանդակի ցավ, սրտի զարկերի արագացում, թուլություն կամ գլխապտույտ, քաշի հանկարծակի անբացատրելի ավելացում, ձեռքերի կամ ոտքերի այտուցվածություն կամ գլխամաշկի կայուն կարմրություն կամ գրգռվածություն կամ անսպասելի այլ նոր ախտանիշների առաջացում (տես 4.8 բաժին):

Միքտ-անոթային հիվանդություններ կամ սրտի առիթմիա ունեցող պացիենտները նախքան Մինօքսիլ դեղն օգտագործելը պետք է խորհրդակցեն բժշկի հետ:

Մինօքսիլ դեղը կիրառելիս որոշ պացիենտների շրջանում նկատվել են մազերի գույնի և/կամ կառուցվածքի փոփոխություն:

Մինօքսիլ դեղը նախատեսված է միայն արտաքին օգտագործման համար: Այն չպետք է կիրառել մաշկի այլ հատվածներին՝ բացառությամբ գլխամաշկի:

Թույլատրելի դեղաչափից ավելի շատ քանակով կամ ավելի հաճախ օգտագործումը չի բարելավում արդյունքները:

Գլխամաշկի հատվածից դուրս դեղի տարածումը կարող է առաջացնել մազերի անցանկալի աճ:

Լուծույթն օգտագործելուց հետո ձեռքերը պետք է մանրակրկիտ լվանալ: Պետք է խուսափել ցողաշիթի ներշնչումից:

Որոշ սպառողներ հայտնել են մագաթափության աճ՝ մինօքսիդիլով բուժումն սկսելուց հետո: Ամենայն հավանականությամբ, դա պայմանավորված է մինօքսիդիլի ազդեցությամբ, որը մազերը տեղոգեն հանգստի փուլից տեղափոխում է անադեն աճի փուլ (հին մազերը թափվում են, երբ դրանց տեղում աճում են նոր մազեր):

Մագաթափության այս ժամանակավոր աճը սովորաբար տեղի է ունենում բուժումը սկսելուց երկուսից վեց շաբաթ անց և նվազում է մի քանի շաբաթվա ընթացքում: Եթե մագաթափությունը շարունակվում է (> 2 շաբաթ), պացիենտները պետք է դադարեցնեն Մինօքսիլ դեղի օգտագործումը և խորհրդակցեն բուժող բժշկի հետ:

Պացիենտները պետք է տեղյակ լինեն, որ չնայած Մինօքսիլ դեղի տեղային լուծույթի լայն կիրառումը չի հայտնաբերել որևէ ապացույց, որ մինօքսիդիլը ներծծվում է բավարար քանակությամբ համակարգային ազդեցություն առաջացնելու համար, այնուամենայնիվ դեղի սխալ կիրառման արդյունքում ներծծման ուժեղացումը, անհատների միջև տարբերությունները, ոչ սովորական զգայունությունը կամ մաշկի բորբոքմամբ կամ մաշկային հիվանդություններով պայմանավորված պրոցեսներից (օրինակ՝ գլխամաշկի քերծվածքներ կամ գլխամաշկի պսորիազ) առաջացած էպիդերմալ պատնեշի ամբողջականության խախտումը կարող են առնվազն տեսականորեն հանգեցնել համակարգային ազդեցությունների զարգացմանը:

Պատահական ներքին ընդունումը կարող է առաջացնել սրտի լուրջ կողմնակի երևույթներ: Հետևաբար, Մինօքսիլ դեղը պետք է պահել երեխաների համար անհասանելի վայրում:

Մինօքսիլ դեղի յուրաքանչյուր 1 մլ-ը պարունակում է 333 մգ սպիրտ (էթանոլ), որը վնասված մաշկի վրա կարող է առաջացնել այրող զգացողություն: Էթանոլը կարող է առաջացնել աչքի այրվածք և գրգռում:

Զգայուն մակերևույթների (աչք, քերծված մաշկ և լորձաթաղանթ) հետ պատահական շփման դեպքում այդ հատվածը պետք է լվանալ մեծ քանակությամբ սառը խմելու ջրով:

Մինօքսիլ դեղի յուրաքանչյուր 1 մլ-ը պարունակում է 500 մգ պրոպիլէնգլիկոլ և այն կարող է առաջացնել մաշկի գրգռում: Քանի որ այս դեղը պարունակում է պրոպիլէնգլիկոլ, այն չպետք է օգտագործել բաց վերքերի կամ, ամբողջականությունը խախտված կամ վնասված մաշկի (օրինակ՝ այրվածքներ) մեծ տարածքների վրա՝ առանց բուժող բժշկի կամ դեղագետի հետ խորհրդակցելու:

Պացիենտներին պետք է խորհուրդ տալ խորհրդակցել բուժող բժշկի կամ դեղագետի հետ, եթե Մինօքսիլ դեղով բուժման ընթացքում, ցանկացած պահին ունեն անհանգստացնող հարցեր:

4.5 Փոխազդեցություններն այլ դեղերի հետ կամ այլ բնույթի փոխազդեցություններ

Մինօքսիլ դեղը չպետք է օգտագործել գլխամաշկին տեղային կիրառվող այլ դեղերի հետ միաժամանակ (տես 4.3 բաժինը):

Եղջերաթաղանթի պատնեշը փոփոխող տեղային կիրառվող դեղերը, ինչպիսիք են կորտիկոստերոիդները, տրետինոինը, դիտրանոլը կամ վազելինը, մինօքսիդիլի հետ միաժամանակյա կիրառման դեպքում կարող են հանգեցնել վերջինիս ներծծման ավելացմանը: Չնայած դա կլինիկորեն ապացուցված չէ, տեսականորեն հավանականություն կա, որ ներծծված մինօքսիդիլը ուժեղացնում է ծայրամասային անոթալայնիչների կողմից առաջացած օրթոստատիկ թերճնշումը:

Հաղորդվել է, որ գուանեթիդինը փոխազդում է մինօքսիդիլի ներքին ընդունման դեղաձևերի հետ՝ հանգեցնելով արյան ճնշման արագ և արտահայտված նվազման:

Տեսականորեն հավանականություն կա, որ տեղային կիրառման մինօքսիդիլը կարող է նաև փոխազդել գուանեթիդինի հետ:

4.6. Վերարտադրողականություն, հղիություն և կրծքով կերակրման շրջան

Մինօքսիլ դեղը չպետք է օգտագործել հղիության ընթացքում և կրծքով կերակրման շրջանում

Հղիություն

Հղի կանանց շրջանում համարժեք և պատշաճ հսկվող ուսումնասիրություններ չեն իրականացվել: Կենդանիների շրջանում ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ազդեցության մակարդակներում պտղի համար ռիսկը շատ բարձր է՝ համեմատած մարդկանց շրջանում ազդեցության համար նախատեսվածի հետ (տես 5.3 բաժինը): Մարդկանց շրջանում առկա է պտղին վնասելու հավանական մեծ ռիսկ:

Կրճրով կերակրման շրջան

Համակարգային ներծծված մինօքսիդիլը արտազատվում է կրճքի կաթ: Մինօքսիդիլի ազդեցությունը նորածինների/կրճրով կերակրվող երեխաների շրջանում անհայտ է:

4.7 Ազդեցությունը փոխադրամիջոցներ վարելու և սարքավորումների հետ աշխատելու կարողությունների վրա

Մինօքսիլ դեղը կարող է առաջացնել գլխապտույտ կամ թերճնշում (տես 4.8 բաժինը): Նման երևույթների զարգացման դեպքում պացիենտները չպետք է վարեն փոխադրամիջոցներ կամ աշխատեն մեխանիզմների հետ:

4.8 Կողմնակի ազդեցություններ

Կլինիկական փորձարկումների տվյալների համաձայն՝ տեղային կիրառվող մինօքսիդիլի անվտանգությունը հիմնված է չափահասների շրջանում մինօքսիդիլի 2% կամ 5% լուծույթը ուսումնասիրող 7 պլացեբո-հսկվող ռանդոմիզացված կլինիկական փորձարկումների և 5% փրփուր դեղածկը ուսումնասիրող երկու պլացեբո-հսկվող ռանդոմիզացված կլինիկական փորձարկումների տվյալների վրա:

Մինօքսիդիլի կլինիկական փորձարկումների ընթացքում և հետզրանցումային փուլում հայտնաբերված կողմնակի ազդեցությունները ներառված են ստորև ներկայացված աղյուսակում՝ ըստ օրգան համակարգերի դասակարգման:

Կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունը ներկայացված է համաձայն հետևյալ դասակարգման.

- շատ հաճախ ($\geq 1/10$),
- հաճախ ($\geq 1/100$, սակայն $< 1/10$),
- ոչ հաճախ ($\geq 1/1000$, սակայն $< 1/100$),
- հազվադեպ ($\geq 1/10000$, սակայն $< 1/1000$),
- շատ հազվադեպ ($< 1/10000$, ներառյալ առանձին հաղորդումները),
- անհայտ հաճախականությամբ (առկա տվյալների հիման վրա հաճախականությունը հնարավոր չէ որոշել):

Կողմնակի ազդեցությունները ներկայացված են ըստ հաճախականության, ինչը հիմնված է՝ 1) պատշաճ նախագծված կլինիկական փորձարկումներում կամ համաճարակաբանական հետազոտություններում դեպքերի հաճախականության վրա (եթե առկա է), կամ 2) երբ հաճախականությունը հնարավոր չէ գնահատել հաճախականության դասը նշված է որպես «Անհայտ հաճախականությամբ»:

Օրգան- համակարգեր	Հաճախականություն	Դեղի կողմնակի ազդեցություն
Բնունային համակարգի խանգարումներ	Հաճախ	գերզգայնության ռեակցիաներ (այդ թվում՝ դեմքի այտուց, տաքածուն էրիթեմա, տաքածուն քոր, դեմքի այտուցվածություն և կոկորդում սեղմման զգացողություն:

	Անհայտ հաճախականությամբ	անոթանյարդային այտուց (այդ թվում՝ շրթունքի այտուց, շրթունքի այտուցվածություն, բերանի այտուց, բերանըմպանային այտուցվածություն, ըմպանային այտուց, այտուցված լեզու և լեզվի այտուց)
Հոգեկան խանգարումներ	Անհայտ հաճախականությամբ	ընկճված տրամադրություն
Նյարդային համակարգի խանգարումներ	Շատ հաճախ	Գլխացավ
	Ոչ հաճախ	Գլխապտույտ
Աչքի և տեսողության խանգարումներ	Անհայտ հաճախականությամբ	աչքի գրգռվածություն
Սրտի խանգարումներ	Հաճախ	ցավ կրծքավանդակում
	Ոչ հաճախ	Սրտխփոց
	Անհայտ հաճախականությամբ	սրտի արագացած զարկեր
Անոթային խանգարումներ	Անհայտ հաճախականությամբ	զարկերակային գերճնշում
Շնչական համակարգի, կրծքավանդակի և միջնորմային օրգանների խանգարումներ	Ոչ հաճախ	հևոց
Ստամոքս-աղիքային խանգարումներ	Ոչ հաճախ	սրտխառնոց
	Անհայտ հաճախականությամբ	փսխում
Մաշկի ենթամաշկային հյուսվածքների խանգարումներ	և Հաճախ	հիպերտրիխոզ (կանանց շրջանում անցանկալի այլ (ոչ գլխամաշկի) մազերի, ներառյալ՝ դեմքի մազերի աճ) քոր (այդ թվում՝ քոր առաջացնող տարածուն ցան և աչքի քոր) ցան (այդ թվում՝ պուստուլյար, պապուլյար, տարածուն, վեստիբուլյար և մակուլյար ցան) դերմատիտ (այդ թվում՝

		կոնտակտային, ալերգիկ, ատոպիկ և սեբորեային դերմատիտ)
	Հազվադեպ	մազի կազմության փոփոխություններ
	Անհայտ հաճախականությամբ	չոր մաշկ մաշկի շերտազատում (էքսֆոլիացիա) (այդ թվում՝ շերտազատվող (էքսֆոլիատիվ) ցան և շերտազատվող դերմատիտ) ակնե (պզուկանման ցան) Ժամանակավոր մազաթափություն (տես 4.4 բաժինը) մազերի գույնի փոփոխություններ
Ընդհանուր խանգարումներ և փոփոխություններ կիրառման տեղում	Հաճախ	ծայրամասային այտուց
	Անհայտ հաճախականությամբ	փոփոխություններ կիրառման տեղում (երբեմն ներառում են մոտակա հատվածները, օրինակ՝ ականջներն ու դեմքը և սովորաբար ներառում է քոր, գրգռվածություն, ցավ, ցան, այտուց, չոր մաշկ, էրիթեմա և էրիթեմատոզ ցան, բայց երբեմն կարող են փոփոխությունները կրել ավելի ծանր բնույթ և ներառել թեփոտում, դերմատիտ, բշտավորում, արյունահոսություն և խոցերի առաջացում)
Հետազոտություններ	Հաճախ	քաշի ավելացում

Կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ հաղորդում

Հետգրանցումային փուլում կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների մասին հաղորդելը կարևոր է: Դա հնարավորություն է տալիս շարունակաբար գնահատել դեղի կիրառմամբ պայմանավորված ռիսկերի և ակնկալվող օգուտի հարաբերակցությունը: Առողջապահության համակարգի մասնագետները կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների մասին կարող են առցանց հաղորդել ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն՝ www.pharm.am հղումով կամ զանգահարել թեժ գիծ. հեռախոսահամարներ (+374 10) 20 05 05 և (+374 96) 22 05 05:

4.9. Գերդեղաչափում

Մարմնի ավելի մեծ մակերեսների կամ գլխամաշկից բացի այլ հատվածների վրա թույլատրվածից ավելի բարձր դեղաչափերով Մինօքսիլ դեղի կիրառելու դեպքում կարող է առաջանալ մինօքսիդիլի համակարգային ներծծման աճ:

Մինօքսիլ դեղում առկա մինօքսիդիլի կոնցենտրացիայով պայմանավորված՝ դեղի պատահական ներքին ընդունման դեպքում կարող է առաջանալ դեղաբանական ազդեցությամբ պայմանավորված համակարգային ազդեցություն (2 մլ Մինօքսիլ դեղը պարունակում է 100 մգ մինօքսիդիլ, ինչը համապատասխանում է չափահասների շրջանում զարկերակային գերճնշման բուժման համար մինօքսիդիլի ներքին ընդունման թույլատրելի առավելագույն դեղաչափին):

Մինօքսիդիլի գերդեղաչափման նշաններն ու ախտանիշները հիմնականում կլինեն նատրիումի և ջրի կուտակմամբ պայմանավորված սիրտ-անոթային ազդեցություններ: Կարող են առաջանալ նաև հաճախասրտություն, զարկերակային թերճնշում, գլխապտույտ և լեթարգիա:

Բուժում

Մինօքսիլ դեղի գերդեղաչափման բուժումը պետք է լինի ախտանիշային և աջակցող: Հեղուկի կուտակումը կարող է կարգավորվել համապատասխան միզամուղային բուժմամբ: Կլինիկորեն նշանակալի հաճախասրտությունը կարող է վերահսկվել բետա-ադրեներգիկ պաշարիչների կիրառմամբ:

5. ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

5.1 Դեղադինամիկա

Դեղաբուժական խումբ

Անատոմիական-բուժական-քիմիական ծածկագիր

D11AX01

Մինօքսիդիլի ազդեցությունը գնահատվել է բուժման 48 շաբաթյա ժամանակահատվածն ընդգրկող կլինիկական փորձարկման III փուլի ընթացքում:

Այս ուսումնասիրության ընթացքում մինօքսիդիլի 5% լուծույթը համեմատվել է մինօքսիդիլ ակտիվ բաղադրատարր չպարունակող լուծիչի, ինչպես նաև մաշկային կիրառման մինօքսիդիլի 2% լուծույթի հետ:

Արդյունավետության առաջնային չափանիշը ոչ ադվանսների քանակն էր ախտահարված գլխամաշկի ընտրված 1 սմ² հատվածի վրա: Այս ուսումնասիրություններում նշված չափանիշի դիտարկված միջին փոփոխություններն էապես վկայում են ակտիվ բուժման մասին: Բացահայտվեց նաև դեղաչափի էական ազդեցությունը: Արդյունքներն ամփոփված են հետևյալ աղյուսակում.

Գլխամաշկի ընտրված 1 սմ² հատվածում ոչ աղվամազերի քանակի միջին փոփոխությունը՝ ելակետի համեմատ

	(n=139) Մինօքսիդիլ 5%	(n=142) Մինօքսիդիլ 2%	(n=71) Լուծիչ	Զույգ համեմատությ ուն
Ելակետ	151,1	143,6	152,4	
	Միջին փոփոխություն՝ ել ակետի համեմատ	Միջին փոփոխություն՝ ելակետի համեմատ	Միջին փոփոխություն՝ ել ակետի համեմատ	
8 շաբաթ	+29.7	+24,9	+14,3	5%>2%>լուծիչ
16 շաբաթ	+35.3	+29,8	+15,3	5%>2%> Լուծիչ
32 շաբաթ	+29	+22,2	+7,7	5%>2%> Լուծիչ
48 շաբաթ	+18.6	+12,7	+3,9	5%>2%> Լուծիչ

Արդյունավետությունը հետազայում գնահատվել է՝ ժամանակի տարբեր պահերին արված լուսանկարները համեմատելով ելակետի հետ:

Գնահատումն իրականացրել են պացիենտները՝ օգտագործելով 100 մմ տեսողական անալոգային սանդղակ և գնահատելով գլխամաշկի մազածածկույթը, որտեղ 0 կետը ներկայացնում էր գլխամաշկի շատ ավելի քիչ մազածածկույթ, 50 մմ՝ տարբերության բացակայություն և 100 մմ՝ գլխամաշկի շատ ավելի մեծ մազածածկույթ:

Բացի այդ, 2 անտեղյակ (“կույր”) դիտորդների կողմից իրականացվել է գնահատում, ովքեր համեմատել են ելակետային փուլում և 48 շաբաթից հետո արված լուսանկարները: Տարբերությունները գնահատվել են 7 կետից բաղկացած հստակ սանդղակով, մասնավորապես՝

Խիտ աճ

Միջին աճ

Նվազագույն աճ

Փոփոխություն չկա

Նվազագույն կորուստ

Միջին կորուստ

Խիտ կորուստ

Այս վերլուծությունների արդյունքները հետևյալն էին.

Գլխամաշկի մազաձածկույթի փոփոխության պացիենտի գնահատումը

	(n=139) Մինօքսիդիլ 5%	(n=142) Մինօքսիդիլ 2%	(n=71) Լուծիչ	Զույգ համեմատություն
	մմ	մմ	մմ	
16 շաբաթ	63,5	58,2	51,4	5%>2%>լուծիչ
32 շաբաթ	63,4	58	52	5%>2%>լուծիչ
48 շաբաթ	62	56,9	51	5%>2%>լուծիչ

Կլինիկական արձագանքի լուսանկարչական գնահատում (դիտորդ 1)

	Խիտ աճ %	Միջին աճ %	Նվազագույն աճ %	Փոփոխություն չկա %	Մազաթափություն %	Հնարավոր չէ գնահատել
Մինօքսիդիլ 5%	2,2	37,4	22,3	31,7	5	1,4
Մինօքսիդիլ 2%	2,8	19,7	21,1	50	2,8	3,5
Լուծիչ	0	7	22,5	60	9,9	0

Կլինիկական արձագանքի լուսանկարչական գնահատում (դիտորդ 2)

	Խիտ աճ %	Միջին աճ %	Նվազագույն աճ %	Փոփոխություն չկա %	Մազաթափություն %	Հնարավոր չէ գնահատել
Մինօքսիդիլ 5%	10,1	20,1	23,7	28,8	6,5	10,8
Մինօքսիդիլ 2%	3,5	12	22,5	47,2	1,4	13,4
Լուծիչ	0	7	9,9	60,6	14,1	8,5

Այս լուսանկարչական տվյալների համաձայն՝ մինօքսիդիլի 5% լուծույթով 48 շաբաթ տևողությամբ բուժումից հետո պացիենտների շուրջ 60%-ի շրջանում նկատվել է մազերի վերաճով բնորոշվող գլխամաշկի մազաձածկույթի ավելացում՝ միայն լուծիչով բուժվող պացիենտների շուրջ 23%-ի համեմատ:

Նրանցից մոտավորապես 35%-ը, ովքեր բուժվել են մինօքսիդիլի 5% լուծույթով, ունեցել է մազերի խիտ կամ միջին վերաճ՝ միայն լուծիչով բուժվող պացիենտների շուրջ 7%-ի համեմատ:

Բացի այդ, պարզվել է, որ մինօքսիդիլի 5% լուծույթով բուժվող պացիենտների 30%-ի շրջանում մազի աճի լուսանկարչական գնահատականների միջև փոփոխություն չի եղել՝ միայն լուծիչով բուժվող պացիենտների 60%-ի համեմատ:

Հետևաբար, մինօքսիդիլի 5% լուծույթով բուժվող 5 պացիենտից 4-ի մոտ կարելի է ակնկալել մազաթափության կայունացում (որն արտահայտվում է մազերի վերածով և մազաթափության շարունակության բացակայությամբ), այն դեպքում, երբ միայն լուծիչով բուժման դեպքում նման արդյունք կարելի է ակնկալել 4 պացիենտից 3-ի մոտ:

Մինօքսիդիլի միջոցով մազերի աճի խթանման մեխանիզմը լիովին պարզ չէ, սակայն մինօքսիդիլը կարող է կանխել անդրոգենային ալոպեցիայի մազաթափության պրոցեսը հետևյալ ձևերով.

- մազի լիսեռի տրամագծի ավելացում,
- անազեն աճի խթանում,
- անազեն փուլի երկարացում,
- տելեգոն փուլից անազեն վերականգնման խթանում:

Որպես ծայրամասային անոթալայնիչ՝ մինօքսիդիլը բարելավում է միկրոշրջանառությունը մազերի ֆոլիկուլներում: Մինօքսիդիլը խթանում է անոթային էնդոթելիային աճի գործոնին, որը, ենթադրաբար, պատասխանատու է մազանոթների ֆենեստրացիայի համար՝ ինչն արտահայտվում է անազեն փուլում դիտվող նյութափոխանակության բարձր ակտիվությամբ:

5.2 Ղեղակիներտիկա

Մինօքսիդիլի լուծույթով բուժման ընթացքում համակարգային ազդեցությունների ապացույցների բացակայությունն արտացոլում է տեղային կիրառման դեպքում նորմալ, չվնասված մաշկից մինօքսիդիլի վատ ներծծումը: Տեղային կիրառման դեպքում լուծույթից մինօքսիդիլի համակարգային ներծծումը կազմում է կիրառված ընդհանուր դեղաչափի 1%-ից մինչև 2%:

Մինօքսիդիլի 5% լուծույթի կիրառման դեպքում դեղի համակարգային ներծծումը գնահատվել է դեղակիներտիկական փորձարկման ընթացքում՝ անդրոգենային ալոպեցիա ունեցող պացիենտների շրջանում, որտեղ համեմատության համար ներառված էր տեղային կիրառման 5% փրփուր: Ցույց տրվեց, որ օրական երկու անգամ մինօքսիդիլի 5% լուծույթի կիրառման դեպքում մինօքսիդիլի համակարգային ներծծումը մոտավորապես երկու անգամ ավելի էր, քան դիտարկվել էր մինօքսիդիլի 5% փրփուր կիրառելու դեպքում:

Մինօքսիդիլի 5% փրփուրի հավասարակշռված վիճակում AUC (0-12 ժամ) և Cmax արժեքները (համապատասխանաբար 8,81 նգ.ժ/մլ և 1,11 նգ/մլ) կազմել են 5% լուծույթի նմանատիպ ցուցանիշների մոտ 50%-ը (համապատասխանաբար 18,71 նգ.ժ/մլ և 2,13 նգ/մլ): Մինօքսիդիլի առավելագույն կոնցենտրացիայի հասունացման ժամանակը (Tmax) 5% լուծույթի համար՝ 5,79 ժամ էր, որը համադրելի էր 5% փրփուրի Tmax-ին՝ 5,42 ժամ:

In vitro ուսումնասիրությունների արդյունքում ստացվել են որոշ ապացույցներ այն

մասին, որ մինօքսիդիլը դարձելի կապվում է մարդու պլազմայի սպիտակուցների հետ: Այնուամենայնիվ, քանի որ տեղային կիրառվող մինօքսիդիլի միայն 1-2%-ն է ներծծվում, ակնկալվում է, որ տեղային կիրառումից հետո *in vivo* պլազմայի սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը կլինի կլինիկորեն աննշան: Ներերակային ներարկումից հետո մինօքսիդիլի բաշխման ծավալը եղել 70 լիտր:

Տեղային կիրառումից հետո ներծծված մինօքսիդիլի մոտավորապես 60%-ը հիմնականում լյարդում նյութափոխանակվում է՝ առաջացնելով մինօքսիդիլ գլյուկուրոնիդ: Մինօքսիդիլը և դրա մետաբոլիտները մեզի միջոցով արտազատվում են գրեթե ամբողջությամբ, իսկ կղանքով՝ արտազատվում են շատ փոքր քանակով: Դեղաչափի օգտագործումը դադարեցնելուց հետո տեղային կիրառված մինօքսիդիլի մոտավորապես 95%-ը արտազատվում է չորս օրվա ընթացքում:

5.3 Նախակլինիկական անվտանգության տվյալներ

Անվտանգության դեղաբանության, կրկնվող դեղաչափերի թունայնության, գենաթոյնայնության կամ քաղցկեղածին պոտենցիալի սովորական ուսումնասիրությունների համաձայն՝ նախակլինիկական տվյալները չեն բացահայտել մարդկանց համար հատուկ վտանգներ:

Մինօքսիդիլի սրտային ազդեցությունը շների վրա ցածր դեղաչափերի առումով բնորոշ է տեսակին: Նշված ազդեցությունները սրտում առաջացնում են խորը հեմոդինամիկական ազդեցություններ և ուղեկցող փոփոխություններ: Առկա տվյալները ցույց են տալիս, որ սրտային նմանատիպ ազդեցությունները չեն առաջանում այն մարդկանց շրջանում, որոնք բուժվում են տեղային և ներքին ընդունման մինօքսիդիլով:

Ժառանգաչեղիչ ազդեցություն

Մի շարք *in vitro* և *in vivo* վերլուծություններում մինօքսիդիլը չի դրսևորել ժառանգաչեղիչ/գենաթունային ազդեցության հնարավորության որևէ ապացույց:

Արատածին ազդեցություն

Առնետների և ճագարների շրջանում իրականացված կենդանիների վերարտադրողական թունայնության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել մոր օրգանիզմի թունայնության նշաններ և պտղի համար ռիսկ ազդեցության շատ բարձր մակարդակներում՝ մարդու օրգանիզմի համար նախատեսված ազդեցության մակարդակների համեմատ: Մարդկանց շրջանում հնարավոր է պտղի համար ցածր, թեև աննշան, ռիսկ:

Վերարտադրողականություն

Առնետների շրջանում իրականացված վերարտադրողականության նախակլինիկական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ մինօքսիդիլի 3 մգ/կգ (առնվազն 8 անգամ ավելի բարձր, քան մարդու համար նախատեսված դեղաչափը) օրական դեղաչափին հավասար կամ այն գերազանցող դեղաչափերի ներքին ընդունումը և 9 մգ/կգ (առնվազն 8 անգամ ավելի բարձր, քան մարդու համար նախատեսված դեղաչափը) օրական դեղաչափը գերազանցող դեղաչափերի ենթամաշկային կիրառումը կապակցված են

եղել բեղմնավորման և իմպլանտացիայի արագության նվազման, ինչպես նաև կենդանի ձագերի քանակի նվազեցման հետ:

6. ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

6.1 Օժանդակ նյութեր՝

պրոպիլենգլիկոլ,
էթիլ սպիրտ,
լավանդայի յուղ,
մաքրված ջուր:

6.2 Անհամատեղելիություններ

Կիրառելի չէ:

6.3 Պիտանիության ժամկետ

36 ամիս:

6.4 Պահման հատուկ պայմաններ

Պահել 30°C -ից ցածր ջերմաստիճանի պայմաններում: Դյուրավատ է:

6.5 Փաթեթի բնութագրիչներ

60 մլ տեղային կիրառման լուծույթը լցված է երկար ծայրով ցողացիր պոմպ ունեցող, բարձր խտության պոլիէթիլենային շշի մեջ: Ցողացիրով պլաստիկ շիշը ներդիր-թերթիկի հետ միասին տեղադրված է սովարաթղթե տուփի մեջ:

6.6 Օգտագործված դեղի մնացորդների կամ թափոնների ոչնչացման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ

Լուծույթը դյուրավատ է: Չպետք է օգտագործել ծխելիս, կամ, բաց կրակի կամ ջերմության աղբյուրի մոտ: Օգտագործման, պահպանման և ոչնչացման ընթացքում պետք է խուսափել տարայի և դրա պարունակության վրա բաց կրակի ազդեցությունից: Ցանկացած չօգտագործված արտադրանք կամ թափոն պետք է ոչնչացնել ՀՀ-ում գործող պահանջներին համապատասխան:

7. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ԻՐԱՎԱՏԵՐ

«Տոնուս-Լես» ՍՊԸ

Հասցե՝ Հայաստանի Հանրապետություն, Երևան 0070, փ. Ե. Քոչար, 1:

Հեռախոս՝ +374 60 480076

8. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ՀԱՄԱՐ

N21114

9. ԱՌԱՋԻՆ ԳՐԱՆՑՄԱՆ/ՎԵՐԱԳՐԱՆՑՄԱՆ ԱՄՍԱԹԻՎ

06.20.2023

10. ՏԵՔՍՏԻ ՎԵՐԱՆԱՅՄԱՆ ԱՄՍԱԹԻՎ

Ապրիլ, 2024

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Minoxil

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 General description

Minoxil is a clear or almost clear solution with shade of yellow and odor of Lavender.

2.2 Qualitative and quantitative composition

Each 100ml of solution contains *active substance*: 5g Minoxidil.

Excipients: propylene glycol, ethyl alcohol, lavender oil, purified water.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Topical solution (to be applied to the scalp).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Minoxil is indicated for the treatment of androgenic alopecia in men aged between 18 and 65.

The onset and degree of hair regrowth may vary among users. Although in general younger patients, those who have been balding for a shorter period of time, or who have a smaller area of baldness on the head surface better respond to the therapy with Minoxil, individual responses cannot be predicted.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Men aged 18-65years

Hair and scalp should be thoroughly dry prior to topical application of Minoxil. A dose of 1 ml (10 sprays) of Minoxil cutaneous solution should be applied to the total affected areas of the scalp twice daily. The total dosage should not exceed 2 ml. If fingertips are used to facilitate drug application, hands should be washed afterwards.

It may take twice daily applications for two months or more before evidence of hair growth can be expected.

If hair re-growth occurs, twice daily applications of Minoxil are necessary for continued hair growth. Anecdotal reports indicate that re-grown hair may disappear three to four months after stopping minoxidil application and the balding process will continue.

Users should discontinue treatment if there is no improvement after one year.

Special Populations

There are no specific recommendations for use in patients with renal or hepatic impairment.

Pediatric and Elderly Populations

Not recommended. The safety and effectiveness of Minoxil cutaneous solution in children and adolescents below the age of 18 years or adults over the age of 65 years has not been established.

Method of administration

For topical use only.

Hair and scalp should be thoroughly dried before using Minoxil.

Pump spray applicator: aim the pump at the centre of the bald area, press once and spread with fingertips over the entire bald area. Repeat for a total of 10 times to apply a dose of 1 ml. Avoid breathing spray mist.

4.3 Contraindications

Minoxil is contra-indicated:

- in women
- in users with a history of sensitivity to minoxidil, ethanol, propylene glycol, or lavender oil
- in users with treated or untreated hypertension
- in users with any scalp abnormality (including psoriasis and sunburn)
- in users with a shaved scalp
- if occlusive dressings or other topical medical preparations are being used.

4.4 Special warnings and precautions for use

Before using Minoxil, user should determine that the scalp is normal and healthy. Topical minoxidil should not be applied to inflamed, infected, irritated or painful scalp skin (see section 4.3).

Topical minoxidil is only indicated for the treatment of alopecia androgenetica and should not be used in other types of hair loss for example when there is no family history of hair loss, hair loss is sudden and/or patchy, hair loss is due to childbirth or the reason for hair loss is unknown.

The patient should stop using Minoxil and see a doctor if hypotension is detected or if the patient is experiencing chest pain, rapid heartbeat, faintness or dizziness, sudden unexplained weight gain, swollen hands or feet or persistent redness or irritation of the scalp or other unexpected new symptoms occur (see section 4.8).

Patients with known cardiovascular disease or cardiac arrhythmia should contact a physician before using Minoxil.

Some patients have experienced changes in hair colour and/or texture with use of Minoxil.

Minoxil is for external use only. Do not apply to areas of the body other than the scalp.

Using more than the recommended dose or more often will not improve results.

Unwanted hair growth may be caused by the transfer of the product to areas other than the scalp.

Hands should be washed thoroughly after applying the solution. Inhalation of the spray mist should be avoided.

Some consumers reported increased hair shedding upon initiation of therapy with minoxidil. This is most likely due to minoxidil's action of shifting hairs from the resting telogen phase to the growing anagen phase (old hairs fall out as new hairs grow in their place). This temporary increase in hair shedding generally occurs two to six weeks after beginning treatment and subsides within a couple of weeks. If shedding persists (>2 weeks), users should stop using Minoxil and consult their doctor.

Users should be aware that, whilst extensive use of Minoxil topical solution has not revealed evidence that sufficient minoxidil is absorbed to have systemic effects, greater absorption because of misuse, individual variability, unusual sensitivity or decreased integrity of the epidermal barrier caused by inflammation or disease processes in the skin (e.g. excoriations of the scalp, or scalp psoriasis) could lead, at least theoretically, to systemic effects.

Accidental ingestion may cause serious cardiac adverse events. Therefore, this product has to be kept out of the reach of children.

This medicine contains 333mg of alcohol (ethanol) in each 1 ml, it may cause burning sensation on damaged skin. Ethanol may cause burning and irritation of the eye. In the event of accidental contact with sensitive surfaces (eye, abraded skin and mucous membranes) the area should be bathed with large amounts of cool tap water.

This medicine contains 500mg propylene glycol in each 1 ml and may cause skin irritation. Because this medicine contains propylene glycol, do not use it on open wounds or large areas of broken or damaged skin (such as burns) without checking with your doctor or pharmacist.

Patients should be advised to consult their doctor or pharmacist if they are concerned at any time during treatment with Minoxil.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

This product should not be used concomitantly with other medications applied topically on the scalp (see section 4.3).

Topical drugs, such as corticosteroids, tretinoin, dithranol or petrolatum, which alter the stratum corneum barrier, could result in increased absorption of minoxidil if applied concurrently. Although it has not been demonstrated clinically, there exists the theoretical possibility of absorbed minoxidil potentiating orthostatic hypotension caused by peripheral vasodilators.

Guanethidine has been reported to interact with oral formulations of minoxidil resulting in rapid and pronounced lowering of blood pressure.

There is a theoretical possibility that topical minoxidil may also interact with guanethidine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

This product should not be used during pregnancy or lactation.

Pregnancy

There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Animal studies have shown a risk to the foetus at exposure levels that are very high compared to those intended for human exposure (see section 5.3). There is potentially a high risk of foetal harm in humans.

Lactation

Systemically absorbed minoxidil is secreted in human milk. The effect of minoxidil on newborns/infants is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

This product may cause dizziness or hypotension (see section 4.8). If affected, patients should not drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The safety of topical minoxidil from clinical trial data is based on data from 7 placebo-controlled randomized clinical trials in adults evaluating either 2% or 5% minoxidil solution, and two placebo-controlled randomized clinical trials in adults evaluating a 5% foam formulation.

Adverse drug reactions (ADRs) identified during clinical trials and post-marketing experience with minoxidil are included in the table below by System Organ Class (SOC).

The frequencies of undesirable effects are provided according to the following convention:

Very common $\geq 1/10$

Common $\geq 1/100$ and $< 1/10$

Uncommon $\geq 1/1,000$ and $< 1/100$

Rare $\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$

Very rare $< 1/10,000$, including isolated reports

Not known (cannot be estimated from the available data)

ADRs are presented by frequency category based on 1) incidence in adequately designed clinical trials or epidemiology studies, if available, or 2) when incidence cannot be estimated, frequency category is listed as 'Not known'.

Body System (SOC)	Frequency	Adverse Drug Reaction (Preferred Term)
Immune System Disorders	Common	Hypersensitivity reactions (including face oedema, generalised erythema, pruritus generalised, swelling face, and throat tightness)
	Not known	Angioedema (including lip oedema, lip swelling, oedema mouth, oropharyngeal swelling, pharyngeal oedema, swollen tongue and tongue oedema)
Psychiatric Disorders	Not known	Depressed mood
Nervous System Disorders	Very common	Headache
	Uncommon	Dizziness
Eye disorders	Not known	Eye irritation
Cardiac disorders	Common	Chest pain
	Uncommon	Palpitations

	Not known	Heart rate increased
Vascular disorders	Not known	Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Dyspnoea
Gastrointestinal Disorders	Uncommon	Nausea
	Not known	Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Hypertrichosis (unwanted non-scalp hair including facial hair growth in women) Pruritus (including rash pruritic generalised and eye pruritus) Rash (including pustular, papular, generalised, vestibular and macular rash) Dermatitis (including contact, allergic, atopic and seborrhoeic dermatitis)
	Rare	Changes in hair texture
	Not known	Dry skin Skin exfoliation (including exfoliative rash and dermatitis exfoliative) Acne (acneiform rash) Temporary hair loss (see section 4.4) Changes in hair colour
General disorders and administration site conditions	Common	Oedema peripheral
	Not known	Application site reactions (These sometimes involve nearby structures like the ears and face and typically consist of pruritus, irritation, pain, rash, oedema, dry skin, erythema and rash erythematous but can sometimes be more severe and include exfoliation, dermatitis, blistering, bleeding and ulceration)
Investigations	Common	Weight increased

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via national reporting system. Users of this medicine also can directly report about suspected adverse reactions via national reporting system.

4.9 Overdose

Increased systemic absorption of minoxidil may potentially occur if higher-than-recommended doses of Minoxil are applied to larger surface areas of the body or areas other than the scalp.

Because of the concentration of minoxidil in Minoxil, accidental ingestion has the potential of producing systemic effects related to the pharmacological action of the drug (2 ml of Minoxil contains 100 mg minoxidil; the maximum recommended adult dose for oral minoxidil administration in the treatment of hypertension). Signs and symptoms of minoxidil overdosage would primarily be

cardiovascular effects associated with sodium and water retention. Tachycardia, hypotension, dizziness and lethargy can also occur.

Treatment

Treatment of minoxidil overdosage should be symptomatic and supportive.

Fluid retention can be managed with appropriate diuretic therapy. Clinically significant tachycardia can be controlled by administration of a beta-adrenergic blocking agent

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other dermatologicals, ATC code: D11AX01

The effect of minoxidil has been assessed in a phase III clinical trial conducted over a 48 week treatment period.

In this study minoxidil 5% solution was compared to the product vehicle without the minoxidil active ingredient and also to 2% minoxidil cutaneous solution.

The primary efficacy criterion was non-vellus hair count in a 1.0cm² reference area of affected scalp. The mean changes observed in this parameter in these studies were significantly in favour of active treatment. A significant dose effect was also demonstrated. The results are summarized in the following table:

Mean change in non-vellus hair count in reference 1cm² area of scalp compared with baseline

	(n=139) Minoxidil 5%	(n=142) Minoxidil 2%	(n=71) Vehicle	Pair wise comparison
Baseline	151.1	143.6	152.4	
	Mean change from baseline	Mean change from baseline	Mean change from baseline	
8 weeks	+29.7	+24.9	+14.3	5%>2%>vehicle
16 weeks	+35.3	+29.8	+15.3	5%>2%>vehicle
32 weeks	+29.0	+22.2	+7.7	5%>2%>vehicle
48 weeks	+18.6	+12.7	+3.9	5%>2%>vehicle

Efficacy was further assessed by comparing photographs taken at various time-points with baseline.

Assessment was undertaken by patients using a 100mm visual analogue scale and assessing scalp coverage where point 0 represented much less scalp coverage, 50mm no difference and 100mm much more scalp coverage. In addition, an assessment was undertaken by 2 blinded reviewers who compared photographs taken at baseline and after 48 weeks. Differences were assessed using a 7 point categorical scale viz:

Dense growth

Moderate growth

Minimal growth

No change

Minimal loss

Moderate loss

Dense loss

The results of these analyses were as follows:

Patient evaluation of change in scalp coverage

	(n=139) Minoxidil 5%	(n=142) Minoxidil 2%	(n=71) Vehicle	Pair wise comparison
	mm	mm	mm	
16 weeks	63.5	58.2	51.4	5%>2%>vehicle
32 weeks	63.4	58.0	52.0	5%>2%>vehicle
48 weeks	62	56.9	51.0	5%>2%>vehicle

Photographic Evaluation of Clinical Response (Reviewer 1)

	Dense Growth %	Moderate Growth %	Minimal Growth %	No change %	Hair Loss %	Unable to rate
Minoxidil 5%	2.2	37.4	22.3	31.7	5.0	1.4
Minoxidil 2%	2.8	19.7	21.1	50.0	2.8	3.5
Vehicle	0	7.0	22.5	60.0	9.9	0

Photographic Evaluation of Clinical Response (Reviewer 2)

	Dense Growth %	Moderate Growth %	Minimal Growth %	No change %	Hair Loss %	Unable to rate
Minoxidil 5%	10.1	20.1	23.7	28.8	6.5	10.8
Minoxidil 2%	3.5	12.0	22.5	47.2	1.4	13.4
Vehicle	0	7.0	9.9	60.6	14.1	8.5

Based upon these photographic data, around 60% of the patients experienced an increased scalp coverage after 48 weeks treatment with minoxidil 5% as defined by re-growth of hair; compared with around 23% at an average for those who received vehicle alone. Of these, around 35% treated with minoxidil 5% experienced dense or moderate regrowth compared with around 7% who received vehicle alone. In addition, 30% of patients who received minoxidil 5% were adjudged to have no change between the photographic assessments of hair growth compared with 60% who received vehicle alone. Stabilisation of hair loss (expressed both as regrowth of hair and no continuation of hair loss) can therefore be expected in about 4 out of 5 of patients using minoxidil 5% compared with 3 out of 4 patients using vehicle alone.

The mechanism by which minoxidil stimulates hair growth is not fully understood, but minoxidil can reverse the hair loss process of androgenetic alopecia by the following means:

- increasing the diameter of the hair shaft
- stimulating anagen growth
- prolonging the anagen phase
- stimulating anagen recovery from the telogen phase

As a peripheral vasodilator minoxidil enhances microcirculation to hair follicles. The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is stimulated by minoxidil and VEGF is presumably responsible for the increased capillary fenestration, indicative of a high metabolic activity, observed during the anagen phase.

5.2 Pharmacokinetic properties

The failure to detect evidence of systemic effects during treatment with minoxidil solution reflects the poor absorption of topically applied minoxidil from normal intact skin. Systemic absorption of minoxidil from topically applied solution ranges between 1% and 2% of the total applied dose.

The systemic absorption of minoxidil from a 5% solution formulation has been estimated in a pharmacokinetic study in subjects with androgenetic alopecia, which included 5% topical foam as a comparator. This demonstrated that, the systemic absorption of minoxidil from twice daily application of 5% minoxidil solution was about twice that, as observed with 5% minoxidil foam. The mean steady state AUC (0-12 hr) and C_{max} for 5% minoxidil foam, 8.81 ng·hr/mL and 1.11 ng/mL, respectively, were both approximately 50 % of AUC (0-12 hr) and C_{max} of the 5% solution, 18.71 ng·hr/mL and 2.13 ng/mL, respectively. The time to maximum minoxidil concentration (T_{max}) for the 5% solution, 5.79 hr, was similar to T_{max} for the 5% foam, 5.42 hr.

There is some evidence from *in vitro* studies that minoxidil reversibly binds to human plasma proteins. However, since only 1 – 2% of topically applied minoxidil is absorbed, the extent of plasma protein binding occurring *in vivo* after topical application would be clinically insignificant. The volume of distribution of minoxidil after intravenous administration has been estimated at 70 litres.

Approximately 60% minoxidil absorbed after topical application is metabolised to minoxidil glucuronide, primarily in the liver. Minoxidil and its metabolites are excreted almost entirely in the urine, with a very minor degree of elimination via the faeces. Following cessation of dosing, approximately 95% of topically applied minoxidil will be eliminated within four days.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or carcinogenic potential.

Cardiac effects of minoxidil in dogs are species-specific in terms of the low doses that cause profound haemodynamic effects and associated changes in the heart. Available data indicate that similar cardiac effects do not occur in humans treated topically or orally with minoxidil.

Mutagenicity

Minoxidil showed no evidence of mutagenic/genotoxic potential in a number of *in vitro* and *in vivo* assays.

Teratogenicity

Animal reproduction toxicity studies in rats and rabbits have shown signs of maternal toxicity and a risk to the foetus at exposure levels that are very high compared to those, intended for human exposure. A low, albeit remote, risk of foetal harm is possible in humans.

Fertility

Preclinical fertility studies in rats have shown minoxidil doses equal to or greater than 3 mg/kg/day (at least 8-fold human exposure) when administered orally and greater than 9 mg/kg/day (at least 25-fold human exposure) when administered subcutaneously were associated with reduced conception and implantation rates as well as a reduction in the number of live pups.

6 . PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 *List of excipients*

Propylene glycol

Ethyl Alcohol

Lavender Oil

Purified Water

6.2 *Incompatibilities*

No applicable.

6.3 *Shelf life*

36 months.

6.4 *Special precautions for storage*

Store at temperature below 30⁰C. Flammable.

6.5 *Nature and contents of container*

Topical solution filled in 60ml HDPE bottle with long nozzle spray pump. Cardboard box containing spray plastic bottle, provided with a leaflet.

6.6 *Special precautions for disposal and other handling*

The solution is flammable. Do not use while smoking, or near any naked flames or heat source. Avoid exposure of the container and contents to naked flames should be avoided during use, storage and disposal. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with the local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Tonus-Les LLC

Address: 1 Yervand Kochar str., 0070, Yerevan, Republic of Armenia

Tel: +374 60 480076

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

N21114

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

06.02.2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 2024.