

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tricovivax 50 mg/ml liuos iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 50 mg minoksidiliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml liuosta sisältää 350 mg propyleeniglykolia ja 510 mg alkoholia (etanolia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos iholle

Kirkas, väritön tai kellertävä homogeeninen liuos, jossa ei ole hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten androgeenisen hiustenlähdön (alopecia androgenica) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

18–65-vuotiaat aikuiset miehet

Levitä 1 ml:n annos minoksidiliä hiuspohjaan kahdesti päivässä (aamulla ja illalla). Levitä liuosta hiuspohjaan sille ihoalueelle, jolta hiukset ovat lähteneet, ja levitä sormenpäillä tasaisen jakautumisen varmistamiseksi. Liuos iholle, paikallisesti käytettävän minoksidiliin suurin vuorokausiannos miehille on 100 mg. Älä ylitä 2 ml:n vuorokausiannosta.

18–65-vuotiaat aikuiset naiset

Levitä 1 ml:n annos minoksidiliä hiuspohjaan kerran päivässä. Levitä liuosta hiuspohjaan keskelle sitä aluetta, jolta hiukset ovat lähteneet, ja levitä sormenpäillä varmistaaksesi valmisteiden tasaisen jakautumisen. Minoksidiliin annostelun suurin vuorokausiannos naisille on 50 mg. Älä ylitä 1 ml:n vuorokausiannosta.

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret.

Minoksidiliin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, sillä turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Erityisväestö

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole erityisiä suosituksia.

Vanhukset

Yli 65-vuotiaat potilaat

Minoksidiliin käyttöä yli 65-vuotiaille ei suositella, sillä turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Käytön kesto

Tähän mennessä tehdyt tutkimukset osoittavat, että minoksidiilihoito voi vaatia 4 tai useamman kuukauden hoitoaikaa, jotta hiusten kasvu olisi havaittavissa. Hoidon lopettaminen voi johtaa palautumiseen lähtötilanteeseen 3–4 kuukauden kuluessa.

Antotapa

Vain iholle. Lääkevalmistetta ei saa niellä eikä sitä saa levittää muihin kehon osiin.

Ennen käyttöä pullon korkki on poistettava ja vaihdettava annostelupumppuun. Hiusten ja hiuspohjan tulee olla täysin kuivia ennen levittämistä. Lääkevalmiste tulee levittää hiuspohjaan sille hoidettavalle alueelle, jolta hiukset ovat lähteneet, aloittaen hoidettavan alueen keskeltä. Jos sormenpäitä käytetään lääkkeen levittämisen helpottamiseen, kädet on pestävä huolellisesti levittämisen jälkeen.

On suositeltavaa pestä kädet huolellisesti vedellä ennen minoksidiilihoituksen käyttöä ja sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaiden, jotka aikovat käyttää minoksidiiliä, on puhdistettava hiuspohja ennen tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista. Hiuspohjan on oltava terve ja normaali, koska mikäli hiuspohjan iho on tulehtunut tai vaurioitunut (ihottumat, psoriaasi, auringonpolttamat tai voimakas hilseily), minoksidiilin imeytyminen ihon läpi voi lisääntyä, mikä lisää systeemisten haittavaikutusten riskiä.

Potilaiden, joilla on sepelvaltimotauti, rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa ja sydämen läppävikä, eivät saa käyttää minoksidiiliä keskustelematta ensin lääkärin kanssa, koska minoksidiilin imeytymiseen ihon kautta voi liittyä systeemisiä sivuvaikutuksia. Lääkäri päättää, onko hoito aiheellista vai ei; potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen yhteydessä.

Minoksidiilihoitoa saaville potilaille on kerrottava systeemisten haittavaikutusten, kuten takykardian, hypotension, äkillisen ja selittämättömän painonnousun, hengitysvaikeuksien (erityisesti levossa), angina pectoriksen kehittymisen tai stenoosin vaikeutumisen, suolan ja nesteiden kertymisen, kasvojen, käsien, nilkkojen tai vatsan turvotuksen ja muiden systeemisten haittavaikutusten mahdollisuudesta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava systeemisten haittavaikutusten varalta kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen; ja sen jälkeen kuuden kuukauden välein. Jos minoksidiilihoiton aikana ilmenee systeemisiä haittavaikutuksia tai vakavia haittavaikutuksia, ihoreaktioita, hoito on lopetettava välittömästi ja hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti verenpainelääkkeillä, saavat käyttää tätä lääkevalmistetta vain lääkärin valvonnassa.

Koska Tricovivax sisältää alkoholia ja propyleeniglykolia, se voi aiheuttaa polttamista ja/tai ärsytystä joutuessaan vahingossa kosketuksiin herkkien ihopintojen kanssa (silmät, limakalvot, hankautunut iho). Näissä tapauksissa kyseinen alue on pestävä huolellisesti runsaalla juoksevalla vesijohtovedellä. Jos polttaminen ja/tai ärsytys jatkuu, on potilaan hakeuduttava lääkäriin.

Vältä valmisteen hengittämistä käytön aikana.

Minoksidiilin turvallisuutta alle 18-vuotiailla tai yli 65-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu.

Valmiste sisältää 350 mg propyleeniglykolia yhdessä millilitrassa liuosta. Propyleeniglykoli voi aiheuttaa ihoärsytystä.

Valmiste sisältää 150 mg alkoholia (etanolia) yhdessä millilitrassa. Se voi aiheuttaa polttavaa tunnetta iholla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Iholle paikallisesti annosteltavan minoksidililiuoksen yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa ei ole raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet paikallista minoksidililiuosta samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa. On kuitenkin olemassa teoreettinen mahdollisuus, että paikallisen annostelun jälkeen systeemisesti imeytynyt minoksidiliili voi reagoida muiden samanaikaisten lääkkeiden kanssa. Paikallisesti annosteltavaa minoksidiliilia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden paikallisesti käytettävien retinoidien, paikallisesti käytettävien kortikosteroidien tai vaseliinin kanssa eikä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään parantavan lääkkeiden perkutaanista imeytymistä. Paikallista minoksidiliilihoitoa saavia henkilöitä on neuvottava olemaan käyttämättä tätä lääkevalmistetta samanaikaisesti muiden hiuspohjan hoitojen ja paikallisten lääkkeiden kanssa.

Guanetidiinin on raportoitu reagoivan suun kautta otettavien minoksidiliilia sisältävien valmisteiden kanssa aiheuttaen nopeaa ja voimakasta verenpaineen laskea.

On olemassa teoreettinen mahdollisuus, että myös paikallinen minoksidiliili voi reagoida guanetidiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Iholle annosteltavan minoksidililiuoksen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana ei ole tutkittu riittävästi.

Minoksidiliin tiedetään erittyvän äidinmaitoon.

Minoksidiliilia ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Minoksidiliin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden on arvioitu ainakin mahdollisesti minoksidiliin liittyviä, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja absoluuttisen ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuus on määritelty hyvin yleiseksi ($\geq 1/10$), yleiseksi ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiseksi ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinaiseksi ($\geq 1/10\ 000 - < 1/10\ 000$), hyvin harvinaiseksi ($< 1/10\ 000$) ja tuntemattomaksi (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Elinjärjestelmä (SOC)	Elinjärjestelmä (SOC)	Elinjärjestelmä (SOC)
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Urtikaria, allerginen nuha, kasvojen punoitus, allergiset reaktiot, mukaan lukien angioödeema
Sydän	Tuntematon	Punastuminen, rintakipu (yleensä ohimenevä tai intermittoiva), sydämentykytys, verenpaineen nousu tai lasku, sydämen sykkeen nopeutuminen tai hidastuminen ja EKG-muutokset.
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky (joskus yhdessä olemassa olevan migreenin pahenemisen kanssa), huimaus, heikkous, makuaistin muutokset, pyörtyminen, "tyhjän pään" tunne ja huimaus.
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Ahdistus, masennus ja väsymys.
Luusto, lihakset ja	Harvinainen	Murtuneet luut, selkäkipu,

sidekudos		lihasperäinen retrosternalinen kipu, jännetulehdus.
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Eturauhanen, lisäkivestulehdus ja impotenssi.
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen tai yleinen	Virtsatieinfektiot, munuaiskivet, virtsaputkentulehdus.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen tai yleinen	Ylempien hengitysteiden infektiot, ohimenevä hengenahdistus ja poskiontelotulehdus.
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Paikalliset ihoreaktiot, kuten hiuspohjan kutina, kuiva hiuspohja ja hilseily.
	Tuntematon	Paikallinen ärsytys tai polttava tunne, mukaan lukien ärsyttävä ihottuma, ekseema, rasvainen iho, papulaarinen ihottuma, follikuliitti, paikallinen punoitus tai punoitus, lisääntynyt hiustenlähtö, hiustenlähtö ja hypertrikoosi.
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen tai yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, painonnousu.
Veri ja imukudos	Harvinainen tai yleinen	Lymfadenopatia ja trombosytopenia
Umpieritys	Harvinainen tai yleinen	Rintojen suureneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen tai yleinen	Korvatulehdukset
Silmät	Harvinainen tai yleinen	Näöntarkkuuden menetys ja sidekalvotulehdus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www.ravimiamet.ee.

4.9 Yliannostus

Minoksidiliin paikallisen käytön aiheuttamia minoksidiliin yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Tämän lääkkeen liiallinen käyttö voi kuitenkin aiheuttaa yleistä hirsutismia (kasvot, kaula, selkä, rinta, vatsa, jalat), joka häviää muutaman kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Jos minoksidiliä käytetään suositeltua useammin tai jos tätä valmistetta käytetään hiuspohjan alueilla, joissa esiintyy tulehdusta tai vaurioita, tai suurilla kehon alueilla, minoksidiliin systeeminen imeytyminen lisääntyy, ja siihen liittyy lisääntynyt yliannostusriski, joka voi ilmetä, jos käytetään suositeltuja suurempia annoksia.

Minoksidiliin tahaton nauttiminen voi aiheuttaa vakavia systeemisiä vaikutuksia, jotka liittyvät minoksidiliin farmakologiseen vaikutukseen. Minoksidiliin yliannostuksen todennäköisimmät merkit ja oireet ovat sydän- ja verisuonitapahtumat, jotka liittyvät nesteen kertymiseen, takykardiaan ja hypotensioon.

Nesteen kertymistä voidaan hallita asianmukaisella diureettihoidolla. Takykardiaa voidaan hallita antamalla beeta-adrenergisiä estäjiä. Hypotensio on hoidettava antamalla suonensisäisesti suolaliuosta; sympatomimeettisiä aineita, kuten noradrenaliinia ja adrenaliinia, tulee välttää niiden liiallisen sydämen stimuloivan vaikutuksen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut dermatologiset valmisteet.
ATC-koodi: D11AX01

Paikallisesti käytettynä minoksidiili stimuloi hiusten kasvua.

Mekanismia, jolla paikallinen minoksidiili ja/tai sen metaboliitti (minoksidiilisulfaatti) stimuloivat hiusten kasvua, ei ole vielä selvä. Uskotaan, että minoksidiili vaikuttaa karvatuppiin, mahdollisesti stimuloimalla suoraan epiteelin kasvua.

Jotkut tutkimukset viittaavat siihen, että minoksidiili indusoi hypertrofiaa ja olemassa olevien pienten karvatuppien normaalin halkaisijan ja korkeuden palauttamista (hiusten uudelleenkasvu) sekä stimuloi uusien follikkelien muodostumista, vaikkakin suuremmilla vaikeuksilla.

Vaikka paikallisesta vasodilataatiosta johtuvaa hiuspohjan lisääntynyttä verenkiertoa pidetään tärkeimpänä mekanismina, joka vastaa minoksidiilin vaikutuksesta hiusten kasvuun, tätä ei ole täysin todistettu.

On havaittu, että minoksidiilisulfotransferaasilla, entsyymillä, joka muuttaa minoksidiilin minoksidiilisulfaatiksi, on suurempi aktiivisuus karvatupessa kuin epidermiksessä tai dermiksessä. Valmisteen paikallisen käytön jälkeen ensisijaisesti muodostunut minoksidiilisulfaatti on tehokkaampi verisuonia laajentava aine kuin minoksidiili.

Eläinkokeet osoittavat, että minoksidiili indusoi suoraan epiteelisolujen lisääntymistä karvatuppien pohjan lähellä sekä tehostaa kysteiniin ja glysiiniin sisällyttämistä karvatuppiin. Kysteiniinijäämät sitoutuvat toisiinsa muodostaen kystiiniä, joka vahvistaa hiusvartta.

Minoksidiili aiheuttaa olemassa olevien pienten follikkelien hypertrofiaa, pidentää anageenivaihetta ja nopeuttaa karvatuppien syklistä vaihtuvuutta. Nämä seuraukset johtavat follikkelien määrän vähenemiseen häpykarvoissa, follikkelien määrän kasvuun pitkissä hiuksissa ja karvatupen halkaisijan kasvuun.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Minoksidiilin imeytyminen ihon läpi on vähäistä, kun sitä levitetään paikallisesti koko hiuspohjaan. Propyleeniglykolia sisältävien 2-prosenttisten hydroalkoholiliuosten paikallisen käytön jälkeen on raportoitu imeytyvän noin 0,3–4,5 % käytetystä kokonaisannoksesta.

Paikallisesti annetun minoksidiilin systeeminen imeytyminen vaihtelee useiden tekijöiden mukaan, mukaan lukien valmisteesta käytetty kantaja-aine, vaikutusalue ja ihon kunto sekä yksilölliset erot ihon läpi imeytymisen laajuudessa.

Androgeenista hiustenlähtöä sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 1, 2, 3 tai 5-prosenttisella minoksidiilivalmisteella (yöllisen vaseliinipeiton kanssa tai ilman), seerumin minoksidiilipitoisuudet ovat noin 2 ng/ml tai pienemmät. Noin 5 ng/ml tai suurempia pitoisuuksia havaittiin noin yhdellä prosentilla potilaista, ja joidenkin potilaiden pitoisuudet olivat lähes 30 ng/ml. Näissä kontrollitutkimuksissa pääteltiin, että lisääntynyt imeytyminen voi johtua marraskeden (stratum corneum) muutoksista (esim. hiusten leikkaamisen aiheuttamasta ärsytyksestä ja tulehduksesta) tai yksilöllisestä taipumuksesta minoksidiilin lisääntyneeseen imeytymiseen.

Terveiltä koehenkilöiltä, joilla on hiustenlähtöä, saadut tiedot osoittavat, että muuttumattoman minoksidiilin huippupitoisuudet seerumissa 5 mg minoksidiilin päivittäisen annon jälkeen ovat

tyypillisesti 20—30 kertaa korkeammat kuin keskimääräinen seerumipitoisuus, kun noin 20 mg (1 ml) minoksidiiliä annetaan paikallisesti kahdesti vuorokaudessa käyttäen 2-prosenttista liuosta.

Jakautuminen

Minoksidiilin jakautumista paikallisen annostelun jälkeen ei ole vielä selvitetty. Jotkut tiedot viittaavat siihen, että koko marraskesi (stratum corneum) muodostaa esteen, joka estää paikallisesti annetun minoksidiilin diffuusiota systeemiseen verenkiertoon.

Tutkimukset henkilöillä, jotka saivat minoksidiiliä 2–8 kertaa päivässä pitoisuuksina, jotka vaihtelivat välillä 0,01–3 %, osoittivat, että minoksidiilin pitoisuuden tai antotiheyden lisääminen ei johtanut imeytymisen suhteelliseen lisääntymiseen, mikä viittaa marraskeden (stratum corneum) kyllästymisen mahdollisuuteen valmisteella aloitusannoksen jälkeen.

Tutkimukset hiuspohjan biopsianäytteistä terveiltä koehenkilöiltä, joilla on hiustenlähtöä, ovat osoittaneet, että iholle levitetyn minoksidiiliannoksen keskimääräinen retentio 24 tunnin kuluttua on 2,6 % tai vähemmän.

Minoksidiili erittyy ihmisillä äidinmaitoon.

Erittyminen

Paikallisesti annettavan minoksidiilin metabolista reittiä ja eliminaatio-ominaisuuksia ei ole täysin määritetty.

Radioaktiivisesti leimatulla minoksidiilillä tehty tutkimus osoitti, että systeemisesti imeytynyt minoksidiili erittyy pääasiassa virtsaan. Ulostessa ei havaittu radioaktiivisuutta. Minoksidiilin annon lopettamisen jälkeen noin 95 % systeemisesti imeytyneestä lääkkeestä eliminoituu 4 päivän kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia vaikutuksia.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa minoksidiilin antaminen ihon kautta aiheutti hepatosellulaarisen adenooman ilmaantuvuuden lisääntyneen uroshiirillä, rintarauhasen adenokarsinoman ja aivolisäkkeen adenooman ilmaantuvuuden lisääntyneen naarashiirillä sekä feokromosytooman ja peniksen adenooman ilmaantuvuuden lisääntyneen rotilla. Maksakasvainten ilmaantuvuuden lisääntyminen on suhteellisen yleistä hiirillä tehdyissä tutkimuksissa ja feokromosytooma ilmaantuvuuden lisääntyminen on suhteellisen yleistä rotilla tehdyissä tutkimuksissa. Rintarauhasen, aivolisäkkeen ja esinahan kasvainten lisääntyneen esiintyvyyden uskotaan liittyvän hormonaalisiin muutoksiin, kuten hyperprolaktinemiaan. Naisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa minoksidiilin paikallista antamista ei ole yhdistetty hyperprolaktinemiaan.

Minoksidiilillä ei ole osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia, kun sitä annetaan rotille ja kaneille suun kautta tai rotille ihon alle annoksina, jotka eivät ole haitallisia emoille. Minoksidiili aiheutti annoksesta riippuvan pitoisuuden laskun rotilla ja sikiön resorption lisääntymisen kaneilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Etanoli 96 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Pakkaus sisältää yhden punaisesta läpinäkyvästä polyeteenitereftalaatista (PET) valmistetun pullon, jossa on 60 ml liuosta. Pullo on suljettu punaisella suihkupumpulla. Suihkupumppu koostuu rungosta, diffuusorista ja useista materiaaleista valmistetusta ulkokorkista. Pakkauksessa on myös valkoinen polypropeeniannostelija.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Auxilia Pharma OÜ
Salme tn 33
50106 Tartu
Viro

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42919

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.05.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tricovivax 50 mg/ml kutan lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mg minoxidil.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml lösning innehåller 350 mg propylenglykol och 510 mg alkohol (etanol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kutan lösning

Klar, färglös till gulaktig homogen lösning, fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av androgen alopeci (håravfall) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män mellan 18 och 65 års ålder

Applicera en dos på 1 ml minoxidil på hårbotten två gånger om dagen (morgon och kväll). Applicera den kutana lösningen på det drabbade området och massera ut med fingertopparna för att säkerställa en jämn fördelning. Kutan lösning, maximal tillåten daglig dos av topikal minoxidil för män är 100 mg. Överskrid inte den dagliga dosen på 2 ml.

Vuxna kvinnor mellan 18 och 65 års ålder

Applicera en dos på 1 ml minoxidil på hårbotten en gång om dagen. Applicera den kutana lösningen i mitten av det drabbade området och massera ut med fingertopparna för att säkerställa en jämn fördelning. Maximal daglig dos av minoxidil för kvinnor vid kutan applicering är 50 mg. Överskrid inte den dagliga dosen på 1 ml.

Barn

Barn och ungdomar under 18 års ålder.

Minoxidil rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år då information om säkerhet och effekt saknas.

Särskilda populationer

Inga specifika rekommendationer finns angivna för användning hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Äldre

Patienter över 65 års ålder

Minoxidil rekommenderas inte för patienter över 65 år då information om säkerhet och effekt saknas.

Användningstid

Studier som genomförts hittills har visat att det kan krävas minst 4 månaders behandling med minoxidil innan hårväxten blir märkbar. Avbrott i behandlingen kan leda till återgång till det ursprungliga tillståndet inom 3 till 4 månader.

Administreringsätt

Endast för kutant bruk. Läkemedlet ska inte förtäras och får inte appliceras på andra delar av kroppen.

Före användning avlägsna flaskans lock och ersätt den med doseringspumpen. Håret och hårbotten ska vara helt torra före applicering. Applicera läkemedlet på hela det drabbade området av hårbotten, med

start från mitten. Om fingertopparna används för att underlätta appliceringen, är det viktigt att tvätta händerna noggrant efter applicering av läkemedlet.

Det rekommenderas att tvätta händerna noggrant med vatten före och efter applicering av den kutana lösningen Minoxidil.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Särskilda varningar och försiktighet

Patienter som avser att använda minoxidil ska skrubba hårbotten innan behandlingen med läkemedlet påbörjas. Hårbotten måste vara frisk och normal så att det inte finns någon risk för inflammation eller hudförändringar (utslag, psoriasis, solbränna eller sjukliga förändringar) som gör att absorptionen av minoxidil genom huden kan öka, med risk för systemiska biverkningar.

Patienter med hjärt- och kärlsjukdomar, arytm, kongestiv hjärtsvikt och valvulär hjärtsjukdom bör inte använda minoxidil utan att först rådfråga läkare, på grund av risken för dermal absorption av minoxidil och möjliga systemiska biverkningar. Läkaren avgör om behandlingen är indicerad eller inte; patienter bör övervakas noga när behandling inleds.

Patienter som behandlas med minoxidil ska informeras om risken för systemiska biverkningar såsom takykardi, hypotoni, plötslig oförklarlig viktuppgång, andningssvårigheter (särskilt vid vila), utveckling av angina pectoris eller försämring av stenosis, salt- och vätskeretention, svullnad i ansikte, händer, vristar eller buk samt andra systemiska effekter (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på systemiska biverkningar under 1 månad efter att behandlingen inletts och därefter var 6:e månad. Om systemiska eller allvarliga biverkningar eller dermatologiska reaktioner skulle uppstå under behandling med minoxidil ska behandlingen omedelbart avbrytas och läkare kontaktas.

Patienter som samtidigt behandlas med blodtryckssänkande läkemedel bör endast använda läkemedlet under följande omständigheter och under medicinsk övervakning.

Eftersom Tricovivax innehåller alkohol och propylenglykol kan den orsaka sveda och/eller irritation vid oavsiktlig kontakt med känsliga hudområden (ögon, slemhinnor, skadad hud). Skölj i sådana fall det drabbade området noggrant under rinnande vatten. Om sveda och/eller irritation kvarstår, kontakta läkare.

Undvik inandning av produkten under användning.

Säkerheten för minoxidil hos patienter under 18 år eller över 65 år har inte fastställts.

Produkten innehåller 350 mg propylenglykol per 1 ml kutan lösning. Propylenglykol kan orsaka hudirritation.

Produkten innehåller 150 mg alkohol (etanol) per 1 ml. Det kan orsaka brännande känsla på drabbad hud.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte rapporterats om interaktioner mellan läkemedel hos patienter som får kutan lösning av minoxidil samtidigt med andra läkemedel. Dock finns det en teoretisk möjlighet att systemiskt absorberat minoxidil kan efter topikal administrering reagera med andra samtida läkemedel. Topikal minoxidil ska inte användas samtidigt med andra topikala retinoider, topikala kortikosteroider eller vaselin, eller med läkemedel som är kända för att öka den perkutana absorptionen av läkemedel.

Personer som får topikal behandling med minoxidil bör rådas att inte använda detta läkemedel samtidigt med annan behandling av hårbotten och andra topikala läkemedel.

Guanetidin har rapporterats interagera med orala formuleringar av minoxidil, vilket har lett till en snabb och uttalad sänkning av blodtrycket.

Det finns en teoretisk möjlighet att även topikal minoxidil kan interagera med guanetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av minoxidil utan lösning under graviditet och amning har inte studerats på ett adekvat sätt.

Det är känt att minoxidil utsöndras i bröstmjolk.

Därför ska minoxidil inte användas under graviditet och amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på hur minoxidil påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.9 Biverkningar

De biverkningar som har bedömts att, som lägst, möjligen kunna relateras till minoxidil listas nedan, uppdelade efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/10\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (SOC)	Organsystem (SOC)	Organsystem (SOC)
Störningar i immunsystemet	Okänd	Urtikaria, allergisk rinit, erytem i ansiktet, allergiska reaktioner inklusive angioödem
Hjärtsjukdomar	Okänd	Rodnad, prekordial smärta (vanligen övergående eller intermittent), hjärklappning, ökat eller sänkt blodtryck och/eller hjärtfrekvens samt EKG-förändringar.
Störningar i nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk (ibland i kombination med en förvärring av befintlig migrän), yrsel, svaghet, smakförändring, svimning, känsla av hjärntrötthet.
Psykiatriska störningar	Sällsynta	Ångest, depression och trötthet.
Muskuloskeletal och bindvävssjukdomar	Sällsynta	Benbrott, ryggsmärta, retrosternal smärta av muskulärt ursprung, tendinit.
Sjukdomar i fortplantningssystemet och bröstet	Sällsynta	Prostatit, epididymit och impotens.
Njur- och urinvägssjukdomar	Sällsynta eller vanliga	Urinvägsinfektioner, njursten, uretrit.
Sjukdomar i luftvägarna, bröstkorgen och mediastinum	Sällsynta eller vanliga	Infektioner i övre luftvägarna, övergående dyspné och bihåleinflammation.
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga	Topikala hudreaktioner såsom klåda i hårbotten, torr hårbotten och fjällning.
	Okänd	Lokal irritation eller brännande känsla, inklusive irriterande dermatit, eksem, fet hud,

		papulösa utslag, follikulit, lokalt erytem eller erytem, ökat håravfall, alopeci och hypertrikos.
Gastrointestinala sjukdomar	Sällsynta eller vanliga	Diarré, illamående, kräkningar, viktuppgång.
Störningar i blod- och lymfsystemet	Sällsynta eller vanliga	Lymfadenopati och trombocytopeni.
Endokrina sjukdomar	Sällsynta eller vanliga	Förstorade bröstkörtlar
Sjukdomar i örat och innerörat	Sällsynta eller vanliga	Öroninfektioner
Ögonsjukdomar	Sällsynta eller vanliga	Förlust av synskärpa och konjunktivit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera eventuella biverkningar av läkemedlet även efter att det har godkänts för försäljning. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via www.ravimiamet.ee.

4.9 Överdoser

Det har inte rapporterats några fall av överdosering av minoxidil, orsakad av topikal användning av minoxidil. Överanvändning av läkemedlet kan dock orsaka allmän hirsutism (ansikte, nacke, rygg, bröst, buk, ben) som försvinner några månader efter avslutad behandling.

Om minoxidil används oftare än rekommenderat eller om produkten används i inflammerade eller förändrade områden på hårbotten eller på stora kroppsytor ökar den systemiska absorptionen av minoxidil, med en ökad risk för överdosering som kan inträffa om högre doser än de rekommenderade används.

Oavsiktligt intag av minoxidil kan orsaka allvarliga systemiska effekter relaterade till minoxidils farmakologiska verkan. De mest sannolika tecknen och symtomen på överdosering av minoxidil är kardiovaskulära effekter kopplade till vätskeretention, takykardi och hypotension.

Vätskeretention kan kontrolleras genom lämplig behandling med ett diuretikum. Takykardi kan kontrolleras genom administrering av beta-adrenerga blockerande medel. Hypotension bör behandlas genom intravenös administrering av fysiologisk saltlösning; sympatomimetiska medel såsom noradrenalin och adrenalin bör undvikas på grund av deras kraftiga hjärtstimulerande effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga dermatologiska medel.
ATC-kod: D11AX01

Topikalt applicerad minoxidil stimulerar hårväxt.

Mekanismen genom vilken topikal minoxidil och/eller dess metabolit (minoxidilsulfat) stimulerar hårväxt är ännu inte klarlagd. Minoxidil tros verka i hårfollikeln, möjligen genom att direkt stimulera epitel tillväxten.

Vissa studier tyder på att minoxidil inducerar hypertrofi och bidrar till återställande av den normala diametern och höjden hos befintliga små hårsäckar (hårväxt) samtidigt som den stimulerar bildande av nya hårsäckar, om än med större svårigheter.

Även om ökat blodflöde i hårbotten på grund av lokal vasodilatation anses vara den viktigaste mekanismen bakom minoxidils effekt på hårväxt har inte det faktumet bevisats fullt ut.

Det har observerats att minoxidilsulfotransferas, det enzym som omvandlar minoxidil till minoxidilsulfat, har en högre aktivitet i hårfollikeln än i epidermis eller dermis. Minoxidilsulfat, som företrädesvis bildas i hårsäcken efter topikal applicering av produkten, är en mer potent vasodilator än minoxidil.

Studier på djur visar att minoxidil direkt inducerar proliferation av epitelceller nära hårsäckens bas, samtidigt som den ökar inkorporeringen av cystein och glycin i hårsäcken. Cysteinrester binds samman för att bilda cystin, vilket stärker hårstrået.

Minoxidil inducerar hypertrofi av befintliga små folliklar, förlänger den anagena fasen och påskyndar den cykliska omsättningen av hårsäckar. Dessa konsekvenser leder till ett minskat antal folliklar i pubishåret, ett ökat antal folliklar i det långa håret och en ökning av hårfollikelns diameter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av minoxidil genom huden är minimal efter topikal applicering på hela hårbotten. Efter topikal applicering av 2 % hydroalkoholhaltiga lösningar innehållande propylenglykol rapporterades en absorption av cirka 0,3 % till 4,5 % av den totala dosen som använts.

Den systemiska absorptionen av topikalt administrerad minoxidil varierar beroende på ett antal faktorer, inklusive vilken bärare som använts i formuleringen, det påverkade området och hudens tillstånd, samt individuella skillnader i graden av absorption genom huden.

Hos patienter med androgen alopeci som behandlats med 1, 2, 3 eller 5 % minoxidilformuleringar (med eller utan ocklusion av vaselin för nattetid) observerades serumkoncentrationer av minoxidil på cirka 2 ng/ml eller lägre. Koncentrationer på cirka 5 ng/ml eller mer observerades hos cirka 1 % av patienterna, och hos vissa patienter var koncentrationerna närmare 30 ng/ml. I dessa kontrollstudier drogs slutsatsen att den ökade absorptionen kan bero på förändringar i det yttersta lagret av överhuden (t.ex. till följd av irritation och inflammation efter rakning) eller på en individuell tendens till ökad absorption av minoxidil.

Data från friska försökspersoner med alopeci visar att de högsta serumkoncentrationerna av oförändrat minoxidil efter daglig administrering av 5 mg minoxidil är normalt 20 till 30 gånger högre än den genomsnittliga serumkoncentrationen efter topikal administrering av cirka 20 mg (1 ml) minoxidil med en 2% lösning två gånger om dagen.

Distribution

Minoxidils distribution efter topikal administrering har ännu inte klarlagts. Vissa uppgifter tyder på att hela det yttersta lagret av överhuden utgör en barriär som hindrar diffusion av topikalt administrerat minoxidil till den systemiska cirkulationen.

Studier på försökspersoner som fick minoxidil 2...8 gånger dagligen, i koncentrationer från 0,01...3 %, visade att en ökning av koncentrationen eller frekvensen av minoxidiladministrationen inte resulterade i en proportionell ökning av absorptionen, vilket tyder på möjligheten att det yttersta lagret av överhuden blir mättad med produkten efter den första dosen.

Studier av biopsier från hårbotten hos friska personer med alopeci visade att den genomsnittliga kvarvarande halten av en dos minoxidil som applicerats på huden är 2,6 % eller lägre 24 timmar senare.

Minoxidil utsöndras i bröstmjolk.

Utsöndring

Den metaboliska vägen och elimineringsegenskaperna för topikalt administrerat minoxidil är inte helt klarlagda.

En studie med radioaktivt märkt minoxidil visade att systemiskt absorberad minoxidil till största delen utsöndras via urinen. Ingen radioaktivitet detekterades i feces. Efter avslutad administrering av minoxidil elimineras cirka 95 % av det systemiskt absorberade läkemedlet inom 4 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

In vitro och *in vivo* studier har inte visat några mutagena effekter.

I studier avseende karcinogenicitet, genomförda på råttor och möss, orsakade dermal administrering av minoxidil en ökad förekomst av hepatocellulärt adenom hos hanmöss, adenocarcinom i bröst och hypofysadenom hos honmöss samt feokromocytom och adenom i penis hos råttor. Ökad förekomst av levertumörer och feokromocytom är relativt vanliga fynd i studier på möss respektive råttor. Den ökade förekomsten av bröst-, hypofys- och förhudstumörer tros vara relaterad till hormonella förändringar, nämligen hyperprolaktinemi. I kliniska prövningar på kvinnor har topikal administrering av minoxidil inte förknippats med hyperprolaktinemi.

Minoxidil har inte visats ha teratogena effekter när det administrerats oralt till råttor och kaniner eller subkutant till råttor i doser som inte är skadliga för hondjur. Minoxidil orsakade en dosberoende minskning av koncentrationsförhållandet hos råttor och en ökad fosterresorption hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Etanol 96 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Hållbarhet för en öppnad förpackning: 1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Tillslut flaskan väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en flaska med 60 ml kutan lösning, tillverkad av röd transparent polyetylentereftalat (PET), försluten med en röd spraypump. Spraypumpen består av en stomme, en spridare och ett yttre lock, tillverkade av olika material. Förpackningarna innehåller även en vit applikator av polypropylen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar..

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Auxilia Pharma OÜ
Salme 33
50106 Tartu
Estland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42919

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.05.2024