

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lotorin 50 mg/g schuim voor cutaan gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram schuim voor cutaan gebruik bevat 50 mg minoxidil (5% w/w).

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat 560 mg ethanol, 1 mg butylhydroxytolueen, 11,6 mg cetylalcohol en 5,3 mg stearylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Schuim voor cutaan gebruik.

Wit tot geelachtig romig schuim voor cutaan gebruik.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van androgenetische alopecie bij volwassen mannen.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lotorin is uitsluitend voor topisch gebruik. Niet aanbrengen op andere delen van het lichaam dan de hoofdhuid.

Het haar en de hoofdhuid dienen vóór de topische aanbrenging van het schuim volledig droog te zijn. Voor mannen van 18 jaar of ouder dient tweemaal daags (eenmaal 's morgens en eenmaal 's avonds) een dosis van 1 gram (overeenkomend met het volume van een halve dop) Lotorin te worden aangebracht op de totale aangedane zone van de hoofdhuid. De maximale totale dagelijkse aanbevolen dosis topische minoxidil bij mannen is 100 mg, toegediend als maximaal 2 gram schuim per dag.

Duur van het gebruik

Bij tweemaaldaagse aanbrenging kan het 2 tot 4 maanden duren voordat er aanwijzingen voor haargroei kunnen worden verwacht.

Gebruikers dienen het gebruik te staken indien er na 4 maanden geen verbetering wordt gezien.

Indien er nieuwe haargroei optreedt, is tweemaal daags aanbrengen van Lotorin noodzakelijk voor voortgezette haargroei.

### Speciale populaties

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor gebruik bij oudere patiënten of bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

### *Pediatrische patiënten*

Lotorin wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

### Wijze van toediening

Houd de houder ondersteboven en druk op de spuitkop om schuim op de hand te spuiten. Verspreid het schuim met de vingertoppen over het volledige kale gebied. Na het aanbrengen dienen de handen grondig te worden gewassen.

## **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Lotorin dient te worden gebruikt op een normale en gezonde hoofdhuid en mag niet worden aangebracht op een ontstoken, geïnfecteerde, geïrriteerde of pijnlijke hoofdhuid.

Lotorin is niet geïndiceerd wanneer er geen haaruitval in de familievoorgeschiedenis voorkomt, het haaruitval plotseling of pleksgewijs optreedt of de reden voor de haaruitval onbekend is.

Patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of cardiale aritmie dienen contact op te nemen met een arts alvorens Lotorin te gebruiken.

Lotorin mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen op de hoofdhuid worden gebruikt.

De patiënt dient te stoppen met het gebruik van Lotorin en een arts te raadplegen indien hypotensie wordt vastgesteld of indien de patiënt pijn op de borst, een snelle hartslag, een flauwteaanval of duizeligheid, een plotselinge onverklaarde gewichtstoename, gezwollen handen of voeten, aanhoudende roodheid of irritatie van de hoofdhuid ervaart of indien er andere onverwachte nieuwe symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

Bij sommige patiënten traden bij het gebruik van Lotorin veranderingen in de haarkleur en/of -textuur op.

Als gevolg van de werking van minoxidil kan toegenomen haaruitval optreden vanwege het uitschuiven van haren in de telogene rustfase naar de anagene groeifase (oude haren vallen uit als er nieuwe haren in hun plaats groeien). Deze tijdelijke toename van haaruitval treedt gewoonlijk twee tot zes weken na aanvang van de behandeling op en neemt na een paar weken weer af (eerste teken van de werking van minoxidil). Indien de haaruitval aanhoudt, dienen gebruikers met het gebruik van Lotorin te stoppen en hun arts te raadplegen.

Gebruikers dienen ervan op de hoogte te zijn dat, hoewel uitgebreid gebruik van minoxidil schuim voor cutaan gebruik geen aanwijzingen heeft opgeleverd dat voldoende minoxidil wordt geabsorbeerd om systemische effecten te veroorzaken, een grotere absorptie als gevolg van misbruik, individuele variabiliteit, ongewone gevoeligheid of een verminderde intactheid van de epidermale barrière veroorzaakt door ontsteking of ziekteprocessen in de huid (bijv. excoriatie van de hoofdhuid, of psoriasis op de hoofdhuid) ten minste theoretisch kan leiden tot systemische effecten.

Per ongeluk innemen kan ernstige bijwerkingen met betrekking tot het hart veroorzaken. Daarom moet dit product buiten het bereik van kinderen worden gehouden.

Meer dan de aanbevolen dosis gebruiken of vaker aanbrengen levert geen verbetering van de resultaten op.

Voortgezet gebruik is noodzakelijk om nieuwe haargroei te bevorderen en in stand te houden, anders keert de haaruitval terug.

Door overbrenging van het product naar andere lichaamsdelen dan de hoofdhuid kan ongewenste haargroei worden veroorzaakt.

#### **Lotorin bevat ethanol**

Dit middel bevat 560 mg alcohol (ethanol) in elke dosis (1 gram), overeenkomend met 560 mg alcohol/gram geneesmiddel (56% w/w). Bij een beschadigde huid kan het een brandend gevoel veroorzaken. Bij per ongeluk in contact komen met gevoelige plaatsen (ogen, geschaafde huid en slijmvliezen) moet het gebied met overvloedig koud leidingwater worden afgespoeld.

#### **Lotorin bevat butylhydroxytolueen**

Kan lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen veroorzaken.

#### **Lotorin bevat cetyl- en stearylalcohol**

Kan lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken.

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Lotorin mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere medicatie (d.w.z. corticosteroïden, tretinoïne, ditranol) die topisch op de hoofdhuid wordt aangebracht.

Uit farmacokinetische onderzoeken naar interacties tussen geneesmiddelen bij mensen is gebleken dat percutane absorptie van minoxidil wordt versterkt door tretinoïne en ditranol, als gevolg van een toegenomen permeabiliteit van het stratum corneum.

Volgens onderzoeken naar interacties tussen geneesmiddelen remt aspirine (gegeven in een kleine orale dosis) op negatieve wijze de activiteit van de sulfotransferase-enzymen, die zijn betrokken bij het metabolisme van minoxidil in zijn actieve vorm (minoxidilsulfaat). Daarom is de kans groot dat chronisch gebruik van laaggedoseerde aspirine de werkzaamheid van topische behandeling met minoxidil beïnvloedt.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Lotorin mag niet door vrouwen worden gebruikt.

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is een risico voor de foetus gebleken bij blootstellingsniveaus die zeer hoog zijn vergeleken met de blootstellingsniveaus die bedoeld zijn voor blootstelling bij mensen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is onbekend.

#### Borstvoeding

Systemisch geabsorbeerde minoxidil wordt uitgescheiden in moedermelk. Het effect van minoxidil op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met betrekking tot de vruchtbaarheid van vrouwen.

Onderzoek bij dieren heeft vruchtbaarheidstoxiciteit, een verminderd conceptie- en innestellingspercentage en een afname van het aantal levende jongen aangetoond bij blootstellingsniveaus die zeer hoog zijn vergeleken met de blootstellingsniveaus die zijn bedoeld voor blootstelling bij mensen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is onbekend.

Lotorin wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Minoxidil kan duizeligheid of hypotensie veroorzaken. Indien patiënten hier last van hebben, mogen ze geen voertuig besturen of machines bedienen.

#### 4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen die werden vastgesteld in klinische onderzoeken en ervaring met minoxidil na het in de handel brengen staan vermeld in onderstaande tabel volgens systeem/orgaanklasse.

De frequenties van bijwerkingen van topische minoxidil worden vermeld volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In de onderstaande tabel worden gegevens over bijwerkingen vermeld uit één placebogecontroleerd onderzoek naar topisch schuim met 5% minoxidil eenmaal daags bij vrouwen, één placebogecontroleerd klinisch onderzoek met schuim met 5% minoxidil bij mannen, zeven placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij mannen en vrouwen die werden behandeld met een oplossing (met 2% en 5%) minoxidil, en afkomstig van ervaring na het in de handel brengen met alle vormen van minoxidil (waaronder oplossing met 2%, oplossing met 5% en schuim met 5% bij mannen en vrouwen).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Stelsel/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
----------------------	------	------	--------	-------------

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				Allergische reacties waaronder angio-oedeem (met symptomen zoals oedeem van de lippen, mond, tong, farynx en orofarynx), overgevoeligheid (waaronder gezichtsoedeem, gegeneraliseerd erytheem, pruritus gegeneraliseerd en keelbeklemming), contactdermatitis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid		
<b>Oogaandoeningen</b>				Oogirritatie
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen, hartfrequentie verhoogd (tachycardie)	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				Hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Dyspneu			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Misselijkheid		Braken
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Dermatitis, acneïforme dermatitis, rash, pruritus, hypertrichose (ongewenste haargroei niet op de hoofdhuid, waaronder haargroei in het gezicht bij vrouwen)			Tijdelijke haaruitval, haarkleurveranderingen, haartextuur abnormaal, reacties op de aanbrenghaars (dit betreft soms nabijgelegen structuren zoals de oren en het gezicht en bestaat gewoonlijk uit pruritus, irritatie, pijn, rash, oedeem, droge huid en erytheem, maar

				kan soms ernstiger zijn en exfoliatie, dermatitis, blaarvorming, bloeding en ulceratie omvatten.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Oedeem perifeer		Borstkaspijn	
<b>Onderzoeken</b>	Gewichtsstijging			

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9. Overdosering**

Een verhoogde systemische absorptie van minoxidil kan mogelijk optreden indien hogere doses Lotorin worden aangebracht dan aanbevolen op grotere, andere oppervlakken van het lichaam dan de hoofdhuid, wat daarom tot bijwerkingen kan leiden.

Als gevolg van de concentratie minoxidil in Lotorin kan per ongeluk innemen leiden tot systemische effecten die verband houden met de farmacologische werking van het geneesmiddel (2 gram Lotorin bevat 100 mg minoxidil; de maximale aanbevolen dosis voor toediening van orale minoxidil aan volwassenen bij de behandeling van hypertensie). Tekenen en symptomen van overdosering van minoxidil zijn voornamelijk cardiovasculaire effecten die te maken hebben met natrium- en vochtretentie, en tachycardie, hypotensie en lethargie kunnen ook optreden.

#### Behandeling

De behandeling van overdosering van minoxidil dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologische middelen, ATC-code: D11AX01

Minoxidil stimuleert de haargroei en stabiliseert haaruitval bij personen met erfelijke haaruitval (androgenetische alopecie) in een vroeg stadium tot het middenstadium. Deze haaruitval verschijnt bij mannen als een terugtrekkende haargrens en kaal worden in het gebied van de kruin. Het precieze werkingsmechanisme van minoxidil voor de topische behandeling van alopecie wordt niet volledig begrepen, maar minoxidil kan het proces van haaruitval stoppen en stimuleert nieuwe groei bij androgenetische alopecie door middel van:

- vergroting van de diameter van de haarschacht
- stimulering van de anagene groei
- verlenging van de anagene fase
- stimulering van anageen herstel vanuit de telogene fase.

De werkzaamheid van schuim met 5% minoxidil is beoordeeld in een klinisch fase 3-onderzoek dat werd uitgevoerd gedurende een 16 weken durende behandelingsperiode. In dit onderzoek

werd schuim met 5% minoxidil vergeleken met schuim zonder het werkzame bestanddeel minoxidil.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren: a) gemiddelde verandering in het aantal niet-vellus haren in het doelgebied tussen baseline en week 16, bepaald met een gevalideerde computerondersteunde 'dot-mapping'-techniek; en b) beoordeling door de proefpersoon van het behandelingseffect door middel van foto's van het kruingebied, beoordeeld als algemene verbetering ten opzichte van de baseline, verzameld op een vragenlijst voor proefpersonen.

De werkzame behandeling liet een statistisch significant grotere toename van het aantal haren zien dan de groep met schuim zonder werkzame behandeling (21,0 versus 4,3 haren cm<sup>2</sup>) in week 16. Een duidelijk verschil tussen de behandelingsgroepen was al te zien in week 8, een groter verschil in week 12 en nog eens in week 16. De beoordeling van het behandelingseffect door de proefpersonen was statistisch significant beter voor de behandelingsgroep met schuim met 5% minoxidil dan voor de placebogroep (1,4 vs. 0,5) in week 16.

Gegevens over minoxidil: De gemiddelde verandering in het aantal niet-vellus haren in een referentiegebied op de hoofdhuid van 1 cm<sup>2</sup> vergeleken met de baseline

	Schuim met 5% minoxidil (n=180)	Placebo (n=172)	Vershil (p-waarde)
Aantal haren bij baseline	170,8	168,9	
	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline	
8 weken	16,0	4,9	11,1 (<0,0001)
12 weken	19,9	4,5	15,4 (<0,0001)
16 weken	21,0	4,3	16,7 (<0,0001)

De statistisch significante resultaten die werden verkregen uit de analyse van de primaire werkzaamheidseindpunten werden nog eens bevestigd in een analyse van de secundaire eindpunten. Dit waren a) een beoordeling door een panel van experts (expert panel review, EPR) bij vergelijking van de foto's verkregen bij de baseline met foto's verkregen in week 16 en b) procentuele verandering ten opzichte van de baseline in de aantallen niet-vellus haren in een vooraf bepaald gebied met afgeknipt haar.

Er worden vaak verschillende haaruitvalpatronen herkend en geclassificeerd volgens de Norwood-Hamilton-schaal, wat de standaardclassificatie is voor de beoordeling van de ontwikkeling van haaruitval bij mannen.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Lotorin is thermolabiel, smelt bij huidtemperatuur en verdampt snel.

### Absorptie

De systemische absorptie van topisch aangebrachte minoxidil door de normale, intacte huid is laag. De systemische absorptie van minoxidil bij een topisch aangebrachte oplossing ligt tussen 1% en 2% van de totale aangebrachte dosis.

De systemische absorptie van minoxidil bij een formulering van schuim met 5% minoxidil is geschat in een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met androgenetische alopecie, waarbij een topische oplossing van 5% minoxidil als referentiemiddel werd gebruikt. Hierbij

werd aangetoond dat de systemische absorptie van minoxidil bij tweemaaldaagse aanbrenging van schuim met 5% minoxidil bij mannen, ongeveer de helft was van de systemische absorptie die werd waargenomen bij een oplossing van 5% minoxidil. De gemiddelde steady-state AUC (0-12 u) en  $C_{max}$  voor schuim met 5% minoxidil, respectievelijk 8,81 ng·u/ml en 1,11 ng/ml, waren beide ongeveer 50% van de oplossing van 5% minoxidil. De mediane (spreiding) tijd tot de maximale concentratie ( $T_{max}$ ) minoxidil bedroeg 6,0 (0-12) uur voor zowel het schuim met 5% als de oplossing van 5% minoxidil.

#### Distributie

Het distributievolume van minoxidil na intraveneuze toediening is geschat op 70 liter.

#### Biotransformatie

Ongeveer 60% van de na topische aanbrenging geabsorbeerde minoxidil wordt gemetaboliseerd tot minoxidilglucuronide, voornamelijk in de lever.

#### Eliminatie

Minoxidil en de metabolieten ervan worden vrijwel geheel uitgescheiden in de urine, met een zeer kleine mate van eliminatie via de feces. Na stopzetting van de toediening wordt ongeveer 95% van de topisch aangebrachte minoxidil binnen vier dagen geëlimineerd.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

#### Teratogeniciteit

Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen hebben tekenen laten zien van maternale toxiciteit en een risico voor de foetus bij blootstellingsniveaus die zeer hoog zijn vergeleken met de niveaus die zijn bedoeld voor blootstelling bij mensen (van 19 tot 570 keer de blootstelling voor mensen). Een laag, maar gering risico op schade aan de foetus is mogelijk bij mensen.

#### Vruchtbaarheid

Bij ratten gingen subcutaan toegediende doses minoxidil van meer dan 9 mg/kg (ten minste 25 keer de blootstelling bij mensen) en orale doses van 3 mg/kg/dag (ten minste 8 keer de blootstelling bij mensen) gepaard met een afgenomen conceptie- en innestelingspercentage en een afname van het aantal levende jongen.

Er zijn geen andere niet-klinische gegevens van belang voor de voorschrijver dan de gegevens die al elders in de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Ethanol  
Water  
Butylhydroxytolueen (E321)  
Melkzuur (E270)  
Citraenzuur watervrij (E330)  
Glycerol (E422)  
Cetylalcohol  
Stearylalcohol



Polysorbaat 60  
Drijfgas: propaan/isobutaan/n-butaan

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gevaar. Zeer licht ontvlambare aerosol: houder met schuim onder druk: kan openbarsten bij verwarming. Verwijderd houden van warmte, hete oppervlakken, vonken, open vuur en andere ontstekingsbronnen. Niet roken. Niet in open vuur of op andere ontstekingsbronnen spuiten. Ook indien leeg niet doorboren of verbranden. De houder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C.

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Elke kartonnen doos bevat één aluminium houder onder druk met een continu afsluitventiel en een witte polypropyleen actuator met een doorzichtige polypropyleen overdop met 60 gram product, samen met een patiëntenbijsluiter.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ioulia and Irene Tseti Pharmaceutical Laboratories S.A. (alternatieve naam: Intermed S.A.)  
Kalyftaki 27, Kifisia Attiki  
GR-145 64  
Griekenland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 128704

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3; 21 maart 2024