

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minoxidil Bipharma 50 mg/g, schuim voor cutaan gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram schuim bevat 50 mg minoxidil.

Hulpstoffen met bekend effect: ethanol, cetylalcohol en stearylalcohol
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Dit middel bevat 562 mg alcohol (ethanol) per gram.

Dit middel kan een brandend gevoel geven op de huid als de huid beschadigd is.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Schuim voor cutaan gebruik
Wit tot gelig schuim voor cutaan gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Minoxidil Bipharma is geïndiceerd voor de behandeling van alopecia androgenetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering mannen

Een dosis van 1 g (overeenkomend met het volume van een halve beschermdop) Minoxidil Bipharma dient tweemaal daags (altijd één keer 's ochtends en één keer 's avonds) met de vingertoppen op de aangedane zone van de hoofdhuid in het gebied van de kruin te worden aangebracht.

De dosis van 2 g schuim per dag mag ongeacht de grootte van de aangedane zone van de hoofdhuid niet worden overschreden.

Dosering vrouwen

Een dosis van 1 g (overeenkomend met het volume van een halve beschermdop) Minoxidil Bipharma dient eenmaal daags met de vingertoppen op de aangedane zone van de hoofdhuid te worden aangebracht.

De dosis van 1 g schuim per dag mag ongeacht de grootte van de aangedane zone van de hoofdhuid niet worden overschreden.

Speciale populaties

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

Pediatrische patiënten

Minoxidil Bipharma mag bij kinderen en jongeren tot 18 jaar niet worden gebruikt, omdat er voor deze patiëntengroep geen resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid uit gecontroleerde klinische onderzoeken zijn.

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 aangedane gebied. Na het aanbrengen dienen de handen grondig te worden gewassen.

Duur van de behandeling

Mannen: Over het algemeen is een tweemaal daagse behandeling gedurende 2 tot 4 maanden noodzakelijk voordat er een effect zichtbaar is. Om de werking te behouden wordt aanbevolen de tweemaal daagse toediening continu voort te zetten. Er wordt geen beter resultaat bereikt wanneer Minoxidil Bipharma in grotere hoeveelheden of vaker dan tweemaal daags wordt gebruikt. Als er na 4 maanden geen effect te zien is, moet de behandeling worden beëindigd.

Vrouwen: Over het algemeen is een eenmaal daagse behandeling gedurende 3 maanden noodzakelijk voordat er een effect zichtbaar is. Om de werking te behouden wordt aanbevolen de eenmaal daagse toediening continu voort te zetten. Er wordt geen beter resultaat bereikt wanneer Minoxidil Bipharma in grotere hoeveelheden of vaker dan eenmaal daags wordt gebruikt. Indien het gewenste behandelingsresultaat niet binnen 6 maanden wordt bereikt, dient de behandeling te worden gestaakt.

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

Minoxidil Bipharma is zeer licht ontvlambaar, daarom mag Minoxidil Bipharma niet in de buurt van vuur of open vlammen worden gebruikt. Tijdens en onmiddellijk na het gebruik mag ook niet worden gerookt.

Minoxidil is niet bestemd voor gebruik bij haaruitval door endocrinologische oorzaken, onderliggende systemische aandoeningen of voedingstekorten. In deze gevallen moet indien nodig een specifieke behandeling worden ingesteld. Minoxidil Bipharma mag niet worden gebruikt wanneer de oorzaak van de haaruitval niet bekend is, bij haaruitval na een bevalling, bij een infectie van de hoofdhuid of wanneer de hoofdhuid roodverkleurd of ontstoken of pijnlijk is.

Minoxidil Bipharma mag alleen op een normale, gezonde hoofdhuid worden gebruikt.

Minoxidil Bipharma mag niet bij plotseling optredende of onregelmatige haaruitval worden gebruikt.

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

Handen moeten grondig worden gewassen na het aanbrengen van de oplossing.

Behandelde oppervlakken mogen niet worden blootgesteld aan de zon (ook niet als het bewolkt is) of ultraviolette lampen (UVA). Gebruik indien nodig specifieke bescherming op het behandelde gebied.

Patiënten met aanwijzingen voor hart- en vaatziekten of hartritmestoornissen en patiënten met een hoge bloeddruk, onder wie patiënten die met antihypertensiva worden behandeld, mogen niet met Minoxidil Bipharma worden behandeld.

De patiënt dient het gebruik van Minoxidil Bipharma stop te zetten en een arts te raadplegen wanneer een daling van de bloeddruk wordt vastgesteld of wanneer een of meer van de volgende verschijnselen optreden: pijn op de borst, versnelde hartslag, zwak gevoel of duizeligheid, plotselinge onverklaarbare gewichtstoename, gezwollen handen of voeten, aanhoudende roodheid of irritatie van de hoofdhuid, of wanneer andere onverwachte nieuwe symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

Om de werking te behouden, moet de behandeling continu worden voortgezet. Na stopzetting van het gebruik van minoxidil treedt opnieuw haaruitval op.

In de eerste 2 tot 6 weken van de behandeling kan zich een voorbijgaande toename van het aantal uitgevallen haren voordoen. Dit effect berust erop dat bij de met minoxidil behandelde haarfollikels de rustfase (telogene fase) van de haarcyclus korter wordt en de groeifase (anagene fase) sneller wordt bereikt. Dit zorgt voor stimulering van de groei van nieuwe haren, die de 'oude', niet meer actieve haren uit de hoofdhuid schuiven. Zo ontstaat aanvankelijk de indruk van toegenomen haaruitval. Dit gaat echter gepaard met een versterkte nieuwe groei van haren. Het effect wordt binnen enkele weken minder en kan als eerste teken van de werking van minoxidil worden geïnterpreteerd.

Indien minoxidil op andere lichaamsdelen dan de hoofdhuid wordt aangebracht, kan daar ongewenste haargroei ontstaan.

Af en toe werden door patiënten met heel licht haar bij gelijktijdig gebruik van haarverzorgingsproducten of na het zwemmen in sterk chloorhoudend water geringe veranderingen van de haarkleur (lichte blondverkleuring) gemeld.

Herhaald opbrengen van Minoxidil Bipharma op het haar in plaats van op de hoofdhuid kan vanwege de bestanddelen in Minoxidil Bipharma tot toegenomen droogheid en/of stugheid van het haar leiden. Bij per ongeluk in contact komen met gevoelige plaatsen (ogen, schaafplekken, slijmvliezen) moeten deze met overvloedig koud water worden afgespoeld.

Per ongeluk innemen kan ernstige cardiovasculaire bijwerkingen veroorzaken. Daarom moet dit geneesmiddel buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Hypertrichose bij kinderen na onbedoelde lokale blootstelling aan minoxidil:

Er zijn gevallen van hypertrichose gemeld bij zuigelingen na huidcontact met de plaatsen waar minoxidil was aangebracht bij patiënten (verzorgers) die topische minoxidil gebruikten. Hypertrichose was binnen enkele maanden omkeerbaar wanneer de kinderen niet langer werden blootgesteld aan minoxidil. Contact tussen kinderen en plaatsen waar minoxidil wordt aangebracht moet daarom worden vermeden.

Pediatrische patiënten

Minoxidil Bipharma mag bij kinderen en jongeren tot 18 jaar niet worden gebruikt, omdat er voor deze patiëntengroep geen resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid uit gecontroleerde klinische onderzoeken zijn.

Minoxidil Bipharma bevat ethanol, cetylalcohol en stearylalcohol. Deze hulpstoffen kunnen lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Momenteel zijn er geen aanwijzingen voor interacties van Minoxidil Bipharma met andere middelen. Hoewel het niet klinisch is bewezen, bestaat theoretisch de mogelijkheid dat bij patiënten die gelijktijdig perifere vasodilatoren innemen, door geresorbeerd minoxidil orthostatische hypotensie kan worden versterkt.

Minoxidil Bipharma mag op de hoofdhuid niet samen worden gebruikt met andere dermatologische middelen of met stoffen die de resorptie door de huid versterken.

Onderzoeken naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties bij mensen hebben aangetoond dat de percutane resorptie van minoxidil door tretinoïne en ditranol wordt versterkt door een toegenomen permeabiliteit van het stratum corneum. Bëtamethasonpropionaat verhoogt de lokale weefselconcentratie van minoxidil en vermindert de systemische absorptie van minoxidil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van minoxidil op de vruchtbaarheid bij de mens.

In een fertiliteitstudie met mannelijke en vrouwelijke ratten werd een dosis gerelateerde vermindering gezien van het aantal concepties in het therapeutische dosisbereik (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Over het gebruik van minoxidil in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Hoewel systemische absorptie van cutaan toegepast minoxidil zeer laag is, kunnen nadelige effecten niet worden uitgesloten. Daarom dient Minoxidil niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Minoxidil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Minoxidil dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Als bijwerking van minoxidil kan duizeligheid of hypotonie optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten die hier last van hebben, mogen niet actief aan het wegverkeer deelnemen en mogen geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De volgende tabel bevat gegevens over bijwerkingen uit een placebogecontroleerd onderzoek met topisch schuim met 5% minoxidil eenmaal daags bij vrouwen, uit een placebogecontroleerd onderzoek met schuim met 5% minoxidil tweemaal daags bij mannen, en gegevens uit 7 placebogecontroleerde onderzoeken bij mannen en vrouwen die met een topische oplossing van (2% en 5%) minoxidil werden behandeld.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak: hoge bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak: dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: dermatitis, acneïforme dermatitis, rash, hypertrichose, pruritus Lokale bijwerkingen op de hoofdhuid: steken/branden, pruritus, droogheid/schilfering en folliculitis Hypertrichose in het gezicht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak: gewichtstoename

In het actief gecontroleerde onderzoek met schuim met 5% minoxidil eenmaal daags en een oplossing van 2% minoxidil tweemaal daags bij vrouwen werd in beide behandelingsgroepen hypertrichose in het gezicht waargenomen.

Bijwerkingen sinds het in de handel brengen

Andere bijwerkingen zoals ze sinds het in de handel brengen met farmaceutische vormen van minoxidil (met inbegrip van 2%-oplossing, 5%-oplossing en 5%-schuim bij mannen en vrouwen) werden waargenomen, worden in de volgende tabel vermeld. De frequentiecategorieën van de bijwerkingen zijn hierbij gebaseerd

- 1) op hun incidentie in adequaat uitgevoerde klinische onderzoeken of epidemiologische onderzoeken, indien beschikbaar, of
- 2) hun frequentie wordt vermeld als 'Niet bekend' als er geen frequenties beschikbaar zijn.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend: allergische reacties, waaronder angio-oedeem (met symptomen zoals oedeem van de lippen, de mond, de tong en de keel, zwelling van de lippen, de tong en de mond-keelholte) overgevoeligheidsreacties (waaronder gezichtsoedeem, gegeneraliseerde rash, algemene pruritus, zwelling van het gezicht en een beklemd gevoel in de keel) contactdermatitis
Psychische stoornissen	Niet bekend: zwaarmoedige stemming

Zenuwstelselaandoeningen	Soms: duizeligheid
Oogaandoeningen	Niet bekend: oogirritatie
Hartaandoeningen	Niet bekend: tachycardie hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Niet bekend: hypotonie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms: misselijkheid Niet bekend: braken
Huid- onderhuidaandoeningen	en Niet bekend: reacties op de toedieningsplaats, die ook de oren en het gezicht kunnen treffen, zoals pruritus, huidirritatie, pijn, roodverkleuring van de huid, oedeem, droge huid en inflammatoire rash tot aan exfoliatie, dermatitis en blaarvorming, bloeding en ulceratie voorbijgaande haaruitval veranderingen van de haarkleur veranderde haarstructuur
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend: pijn op de borst

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.

4.9 Overdosering

Voor het gebruik van Minoxidil Bipharma zijn geen aanwijzingen dat een voldoende hoge resorptie van de werkzame stof minoxidil tot een systemische werking zou kunnen leiden. Indien de gebruiksinstructies gevolgd worden, is overdosering onwaarschijnlijk.

Een verhoogde resorptie van de werkzame stof in Minoxidil Bipharma door incorrect gebruik (bijv. aanbrenging in een hogere dosering dan aanbevolen en op grotere lichaamsdelen of andere lichaamsdelen dan de hoofdhuid), patiëntspecifieke verschillen, een ongewone overgevoeligheid of een verzwakking van de huidbarrière door ontstekingen of huidveranderingen door ziekten van de hoofdhuid (bijv. schaafwonden of psoriasis op de hoofdhuid), kan echter tot systemische effecten leiden.

Na per ongeluk inslikken kunnen als gevolg van de concentratie van de werkzame stof minoxidil in Minoxidil Bipharma systemische effecten overeenkomstig de farmacologische werking van de werkzame stof ontstaan (1 g Minoxidil Bipharma bevat 50 mg minoxidil, wat overeenkomt met 50% van de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de behandeling van hypertonie).

Op basis van de systemische effecten van minoxidil kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Hartaandoeningen: versnelde hartslag, hypotonie, lethargie.

Algemene aandoeningen: vochtophoping en daardoor plotselinge gewichtstoename

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid.

Behandeling

Bij overdosering van minoxidil dient een symptomatische en ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

Klinisch significante tachycardiën kunnen met β -receptorblokkers en oedeem kan met diuretica onder controle worden gebracht.

Een overmatige daling van de bloeddruk kan met intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing worden behandeld. Sympathicomimetica, zoals adrenaline en noradrenaline, moeten vanwege hun overmatige cardiostimulerende effect worden vermeden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Topische minoxidil stimuleert de haargroei bij patiënten met haaruitval in het vroege stadium tot het middenstadium (androgenetische alopecie). Het precieze werkingsmechanisme waardoor minoxidil de haargroei stimuleert, is niet volledig bekend. Minoxidil kan bij androgenetische alopecie echter de haaruitval stoppen doordat het:

- de diameter van de haarschacht vergroot
- de haargroei in de anagene fase stimuleert
- de anagene fase verlengt
- de telogene fase verkort, waardoor de anagene fase sneller wordt bereikt.

Farmacodynamische effecten

Als perifere vasodilatator verhoogt minoxidil de microcirculatie bij de haarfollikels. Minoxidil stimuleert de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), die vermoedelijk verantwoordelijk is voor de verhoogde capillaire doorlaatbaarheid, en wijst daarmee op een sterk metabole activiteit die in de anagene fase waar te nemen is.

Bij systemische resorptie werkt minoxidil als perifere vasodilatator (zie rubriek 4.9 Overdosering).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken bij mannen

De werkzaamheid van Minoxidil Bipharma schuim bij mannen werd onderzocht in een klinisch fase III-onderzoek gedurende een periode van 16 weken. In dit onderzoek werd Minoxidil Bipharma vergeleken met de matrix zonder de werkzame stof minoxidil.

De primaire doelparameters voor de werkzaamheid waren a) gemiddelde verandering in het aantal intermediaire en terminale haren op de doelplek vóór de behandeling en in week 16, bepaald door middel van een gevalideerde computerondersteunde methode, en b) subjectieve beoordeling van het behandelingssucces door middel van fotografie van het gebied van de kruin, beoordeeld aan de hand van een vragenlijst als algemene verbetering sinds de aanvang van de behandeling (baseline).

De werkzame behandeling leidde tot een significant grotere toename van het aantal haren na 16 weken dan in de placebogroep (21,0 haren vergeleken met 4,3 haren per cm²). Reeds in week 8 was tussen de behandelingsgroepen een duidelijk verschil te zien, dat in week 12 en 16 telkens nog toenam. Ook de beoordeling van het behandelingssucces door de onderzoeksdeelnemers zelf gaf in week 16 een significant verschil te zien tussen de groep die met schuim met 5% minoxidil werd behandeld en de groep met placeboschuim.

De secundaire doelparameters voor de werkzaamheid waren a) beoordeling van nieuwe haargroei door middel van vergelijking van foto's vóór de aanvang van de behandeling en na 16 weken door een commissie van deskundigen (Expert Panel Review - EPR) en b) procentuele verandering in het aantal terminale haren sinds de aanvang van de behandeling in een gedefinieerd meetgebied.

De groep die met schuim met 5% minoxidil werd behandeld, vertoonde een hoger aantal punten bij de Expert Panel Review (EPR) dan de groep met placeboschuim (gecorrigeerde gemiddelde waarde (mean) 0,5 vergeleken met 0,1; p<0,0001).

Na week 8, 12 en 16 was het verschil voor de gecorrigeerde gemiddelde waarde (mean) voor de procentuele toename van het aantal intermediaire en terminale haren met placeboschuim en minoxidilschuim statistisch significant (p<0,0001 bij alle 3 controleonderzoeken)

Tabel: Gemiddeld aantal haren (intermediaire haren en terminale haren) per 1 cm² in vergelijking met de uitgangswaarde

	Minoxidil Bipharma (n=180)	Placebo (n=172)	Vershil (p-waarde)
Aantal haren (uitgangswaarde)	170,8	168,9	
	Gemiddelde verandering in vergelijking met de uitgangswaarde	Gemiddelde verandering in vergelijking met de uitgangswaarde	
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)

Klinische onderzoeken bij vrouwen

De werkzaamheid van 5% minoxidil schuim bij haaruitval van het vrouwelijke type werd onderzocht in twee klinische fase III-onderzoeken bij vrouwen (onderzoeksnr. MINALO3004 en MINALO3005). In een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra werd het gebruik van 5% minoxidil schuim eenmaal daags versus minoxidil 2% oplossing tweemaal daags gedurende 52 weken onderzocht.

Als primaire doelparameter voor de werkzaamheid werd de verandering in het aantal intermediaire en terminale haren in een gedefinieerd meetgebied in week 24 door middel van macrofotografie bepaald. Minoxidil 5% schuim eenmaal daags en minoxidil 2% oplossing tweemaal daags leidden op alle meettijdpunten tot een toename van het aantal haren, en tot een matig verbeterde hoofdhuidbedekking

na 24 en 52 weken. Onderzoeksdeelnemers die 5% topisch minoxidil schuim kregen, vertoonden 24 weken na de behandeling een groei van 23,7 haren/cm² (toename van 15,8%) ten opzichte van de uitgangssituatie, en na 52 weken een handhavingswaarde van 18,1 haren/cm² (toename van 12,6% eveneens ten opzichte van de uitgangssituatie). Daarentegen vertoonden onderzoeksdeelnemers die met 2% topische minoxidil oplossing werden behandeld na 24 weken een groei van 23,8 haren/cm² (toename van 16,2%) ten opzichte van de uitgangssituatie, en na 52 weken een handhavingswaarde van 19,4 haren/cm² (toename van 13,6% eveneens ten opzichte van de uitgangssituatie). Het maximale effect was dus na 24 weken te zien.

In het tweede gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek in meerdere centra werd het gebruik van 5% minoxidil schuim eenmaal daags versus het schuim zonder werkzame stof telkens gedurende 24 weken onderzocht. De primaire doelparameters voor de werkzaamheid waren de verandering in het aantal intermediaire en terminale haren in een gedefinieerd meetgebied vóór de behandeling en in week 24 gemeten door middel van macrofotografie, en de subjectieve beoordeling van het behandelingssucces door middel van vergelijking van de foto's beoordeeld in week 24 aan de hand van een 7-puntsschaal ten opzichte van de aanvang van de behandeling. Na 24 weken werd voor beide primaire eindpunten een matig, maar significant effect ($p < 0,0001$) aangetoond, d.w.z. voor de verandering in het aantal haren in een gedefinieerd meetgebied en voor de zelfbeoordeling van de hoofdhuidbedekking. Na 24 weken vertoonden de onderzoeksdeelnemers die 5% minoxidil schuim kregen een groei van 13,5 haren/cm² (toename van 9,4%) ten opzichte van de uitgangssituatie en onderzoeksdeelnemers met placebo een groei van 4,0 haren/cm² (toename van 2,7%). De zelfbeoordeling van de verandering in hoofdhuidbedekking aan de hand van een 7-puntsschaal, waarbij 0 voor geen verandering, -1 tot -3 voor een toenemende verslechtering en +1 tot +3 voor een toenemende verbetering van de hoofdhuidbedekking staat, leidde tot de volgende resultaten: Na 24 weken behandeling werd in de met 5% minoxidil schuim behandelde groep een met 0,74 punt verbeterde hoofdhuidbedekking waargenomen, terwijl dat in de placebogroep 0,06 punt was.

Beide onderzoeken naar de werkzaamheid tonen aan dat bij vrouwen met haaruitval van het vrouwelijke type het gebruik van 5% minoxidil schuim eenmaal daags na 12-24 weken de haargroei bevordert, en de bedekking van de hoofdhuid en de haardichtheid matig verbetert. Het maximale effect werd gemiddeld na 12 resp. 24 weken bereikt. Bij verdere behandeling kon geen toename van het effect worden bereikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van 5% topisch minoxidil schuim werden bepaald in een tweearmig, open, gerandomiseerd cross-over onderzoek bij mannen en vrouwen.

Achtentwintig (28) onderzoeksdeelnemers doorliepen alle fasen van het onderzoek en werden in de statistische analyse opgenomen. Bij vrouwen was de systemische resorptie van 5% topisch minoxidil schuim eenmaal daags vergelijkbaar met die van de topische 2% minoxidil oplossing tweemaal daags. Het relatieve resorptiepercentage van 5% minoxidil schuim eenmaal daags in vergelijking met 2% minoxidil oplossing tweemaal daags met betrekking tot de AUC bedroeg 101,9% met een 90%-betrouwbaarheidsinterval van 67,6% tot 153,7%; de relatieve absorptie met betrekking tot de C_{max} bedroeg 119,3% met een 90%-betrouwbaarheidsinterval van 90,5% tot 157,4%.

Uit dit onderzoek bleek ook dat de systemische resorptie van 5% schuim tweemaal daags bij mannen ongeveer de helft zo hoog was als die van een topische 5% minoxidil oplossing tweemaal daags. Bij gebruik van het schuim was de gemiddelde AUC (0-12 u) 8,81 ng * u/ml resp. C_{max} 1,11 ng/ml en bedroeg dus slechts ongeveer 50% van de AUC (0-12 u) resp. C_{max} bij gebruik van de oplossing (18,71 ng * u/ml resp. 2,13 ng/ml). De tijd tot de maximale concentratie minoxidil (T_{max}) voor het 5% schuim van 5,42 uur was vergelijkbaar met de T_{max} van de 5% oplossing van 5,79 uur. Een hemodynamisch effect van minoxidil wordt niet duidelijk tot een gemiddelde serumconcentratie van 21,7 ng/ml.

Uit onderzoeken met een topische minoxidil oplossing zijn details beschikbaar met betrekking tot de topische resorptie van minoxidil vergeleken met de resorptie van orale formuleringen. Topische toediening van een oplossing van ongeveer 1-2% minoxidil wordt systemisch geresorbeerd, in vergelijking met 90 tot 100% van de orale formuleringen.

In een onderzoek bij mannen bedroeg de AUC van de serumconcentratie van minoxidil voor de 2% oplossing gemiddeld 7,54 ng * u/ml in vergelijking met een gemiddelde AUC van 35,1 ng * u/ml voor een orale formulering van 2,5 mg. De gemiddelde plasmaconcentratie (C_{max}) voor de topische oplossing bedroeg 1,25 ng/ml in vergelijking met 18,5 ng/ml na orale toediening van 2,5 mg.

In een onderzoek van Ferry *et al.* 1996 trad een statistisch significante toename van de hartfrequentie op bij gemiddelde serumspiegels van minoxidil vanaf ongeveer 20 ng/ml. In het registratieonderzoek MINALO3004 (vrouwen) werden de serumspiegels van minoxidil bij de screening en in week 24 en 52 bepaald. De gemiddelde serumspiegels van minoxidil waren bij gebruik van 5% minoxidil schuim eenmaal daags en 2% minoxidil oplossing tweemaal daags vergelijkbaar en waren bij beide behandelingsgroepen lager dan 1 ng/ml. De hoogste individuele plasmaspiegel was in de groep met de minoxidil oplossing vergeleken met de groep met minoxidil schuim hoger (max. 12,0 ng/ml vs. 3,9 ng/ml).

Distributie

Door ultrafiltratie *in vitro* kon een reversibele binding aan plasma-eiwitten tussen 37-39% worden aangetoond.

Omdat slechts ongeveer 1-2% van het topisch aangebrachte minoxidil wordt geresorbeerd, is de mate van plasma-eiwitbinding *in vivo* na topische aanbrenging niet klinisch significant.

Het distributievolume lag na een 12 uur durende intraveneuze toediening van 1,37 mg tot 27,4 mg minoxidil bij *steady state* steeds tussen 76,0 en 82,8 l.

Het distributievolume na intraveneuze toediening van 4,6 mg en 18,4 mg minoxidil bedroeg 73,1 l resp. 69,2 l.

Biotransformatie

Na topische toediening wordt ongeveer 60% van het geabsorbeerde minoxidil hoofdzakelijk via de lever gemetaboliseerd tot glucuroniden.

Eliminatie

De halfwaardetijd van topische minoxidil bedraagt 22 uur in vergelijking met 1,49 uur bij orale toedieningsvormen. Zevenennegentig (97) procent van minoxidil wordt via de urine en 3% via de feces uitgescheiden.

De renale klaring van minoxidil en de glucuroniden ervan bedraagt op basis van de gegevens van orale toedieningsvormen gemiddeld 261 ml/min resp. 290 ml/min.

Na beëindiging van de behandeling wordt ongeveer 95% van het topisch aangebrachte minoxidil binnen 4 dagen uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Mutageniteit

Minoxidil vertoonde geen aanwijzingen voor mutageen of genotoxisch potentieel in een reeks assays *in vivo* of *in vitro*.

Carcinogeniteit

Bij ratten en muizen werd een hoge incidentie van door hormonen geïnduceerde tumoren waargenomen. Deze tumoren werden veroorzaakt door een secundair hormonaal effect (hyperprolactinemie), dat alleen bij knaagdieren bij extreem hoge doses werd waargenomen en lijkt op het effect van reserpine. Het gebruik van topische minoxidil heeft geen effect op de hormonale toestand van vrouwen vertoond. Daarom zijn door hormonen geïnduceerde tumoren geen carcinogeen risico voor mensen.

Teratogeniteit

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen met zeer hoge blootstellingen in vergelijking met de voorziene blootstelling voor mensen, hebben aanwijzingen voor maternale toxiciteit en een risico voor de foetus opgeleverd. Er bestaat een klein risico voor de menselijke foetus.

Vruchtbaarheid

Doses minoxidil van meer dan 9 mg/kg (minstens het 25-voudige van de blootstelling bij mensen) subcutaan toegediend aan ratten gingen gepaard met een lager conceptie- en innestelingspercentage, alsook met een verlaging van het aantal levensvatbare jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

All-rac- α -tocoferylacetaat

Citroenzuur

Polysorbaat 60

Stearylalcohol

Cetylalcohol

Melkzuur

Glycerol

Ethanol

Gezuiverd water.

Drijfgas: propaan/i-butaan/n-butaan (vloeibaar petroleumgas, LPG)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De houdbaarheid na eerste opening is 12 maanden, maar niet langer dan de vervaldatum op de verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gevaar. Zeer licht ontvlambare aerosol.

Bevat gas onder druk: kan ontploffen 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 na gebruik niet doorboren of verbranden. Tegen zonlicht beschermen. Niet blootstellen aan temperaturen boven 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>

Witte aluminium houder met 100 g inhoud en een beschermdop. Houder onder druk.

Een verpakking bevat één houder.

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

Bipharma B.V.
Kwikzilverstraat 21
1362 JE Almere

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132307

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST