

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lotorin 50 mg/g ihovahto

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma ihovahtoa sisältää 50 mg minoksidiilia (5 % w/w).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 560 mg etanolia, 1 mg butyylihydroksitolueenia, 11,6 mg setyylialkoholia ja 5,3 mg stearyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Ihovahto

Valkoinen tai kellertävä kermamainen ihovahto

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten miesten androgeneettisen hiustenlähdon hoitoon.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Lotorin on tarkoitettu ainoastaan ulkoiseen hoitoon. Valmistetta saa levittää ainoastaan päänahkaan.

Hiusten ja hiuspohjan on oltava täysin kuivia ennen vaahdon paikallista levittämistä. Vähintään 18-vuotiaille 1 gramman annos Lotorin 50 mg/g ihovahtoa (vastaa puolta Lotorin-korkillista) levitetään hiustenlähtöalueille kahdesti päivässä (kerran aamulla ja kerran illalla). Miesten suositeltu enimmäisvuorokausiannos paikalliseen käyttöön on 100 mg minoksidiilia (2 g Lotorin 50 mg/g ihovahtoa) vuorokaudessa.

Hoidon kesto

Saatetaan tarvita 2–4 kuukauden käyttö kahdesti päivässä, ennen kuin merkkejä hiusten kasvusta voidaan odottaa.

Käyttäjien on lopetettava valmisteen käyttö, jos positiivisia tuloksia ei ole havaittavissa 4 kuukauden käytön jälkeen.

Jos hiusten uudelleenkasvua tapahtuu, Lotorin-valmisteen käyttö kahdesti päivässä on välttämätöntä hiusten kasvun jatkumiselle.

### *Erityisryhmät*

Valmisteen käytöstä ikääntyville tai munuaisen tai maksan vajaatoimintapotilaille ei ole erityisiä suosituksia.

### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevien tietojen puutteesta johtuen Lotorin-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiailla nuorilla/lapsilla.

### Antotapa

Pitele säiliötä ylösalaisin, paina suuttimesta ja annostele vaahto kämmenelle. Levitä sormenpäillä koko kaljuuntuneelle alueelle. Kädet on pestävä perusteellisesti käytön jälkeen.

## **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lotorin-valmistetta käytetään, kun hiuspohja on normaali ja terve. Sitä ei pidä käyttää tulehtuneelle, infektoituneelle, ärsyntyneelle eikä aralle hiuspohjan iholle.

Lotorin-valmiste ei ole tarkoitettu hiustenlähtöön, joka ei ole perinnöllinen, on äkillinen ja/tai läiskäinen tai hiusten lähdön syytä ei tunneta.

Potilaiden, joilla on diagnosoitu sydän- ja verisuonitauti tai sydämen rytmihäiriöitä, on käännyttävä lääkärin puoleen ennen Lotorin-valmisteen käyttöä.

Lotorin-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden hiuspohjan lääkkeiden kanssa.

Potilaan on lopetettava Lotorin-valmisteen käyttö ja käytävä lääkärin vastaanotolla, jos havaitaan verenpaineen laskua tai jos potilaalla on rintakipua, nopea syke, heikotusta tai pyöräytystä, äkillistä selittämätöntä painonnousua, käsien tai jalkojen turvotusta, jatkuvaa punotusta tai ärsytystä tai muita uusia, odottamattomia oireita (ks. kohta 4.8).

Joillakin potilailla on Lotorin-valmistetta käytettäessä havaittu hiusten väri- tai rakennemuutoksia.

Lisääntynyttä hiustenlähtöä saattaa tapahtua johtuen minoksidiiin aiheuttamasta hiusten siirtymisestä telogeeni- eli lepovaiheesta anageeni- eli kasvuvaiheeseen (vanhat hiukset irtoavat ja niiden tilalle kasvaa uusia hiuksia). Tätä tilapäistä hiustenlähtöä havaitaan tavallisesti kahdesta kuuteen viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen ja se asettuu muutaman viikon kuluessa (ensimmäiset merkit minoksidiiin vaikutuksesta). Jos hiustenlähtö jatkuu, Lotorin-valmisteen käyttäjien on lopetettava valmisteen käyttö ja käännyttävä lääkärin puoleen.

Minoksidii-ihovaahdon käytössä ei ole havaittu näyttöä siitä, että minoksidiiä imeytyisi tarpeeksi suuri määrä aiheuttamaan systeemisiä vaikutuksia. Käyttäjien on kuitenkin oltava tietoisia siitä, että kasvanut absorptio johtuen väärinkäytöstä, yksilöllisistä eroista, epätavallisesta herkkyudestä tai tulehduksen tai ihon sairauden (esim. päänahan hankaumat tai päänahan psoriaasi) aiheuttamasta ihon läpäisyesteen heikentyneestä eheydestä, saattaisi – ainakin teoriassa – johtaa systeemisiin vaikutuksiin.

Vahingossa tapahtuva nieleminen saattaa aiheuttaa vakavia sydämeen liittyviä haittavaikutuksia. Siksi Lotorin-valmiste on pidettävä poissa lasten ulottuvilta.

Suosittelua enimmäisvuorokausiannosta suuremman tai useamman annoksen käyttö ei paranna hoitotulosta.

Valmisteen jatkuva käyttö on välttämätöntä hiusten uudelleenkasvamiseksi ja kasvun ylläpitämiseksi, muuten hiustenlähtö alkaa uudelleen.

Epämieluisaa karvojen kasvua saattaa aiheutua, jos valmistetta joutuu muualle kuin päänahkaan.

#### **Lotorin sisältää etanolia**

Tämä valmiste sisältää 560 mg alkoholia (etanolia) per annos (1 g Lotorin 50 mg/g ihovahtoa), joka vastaa 560 mg alkoholia / g lääkettä (56 paino-%). Se saattaa aiheuttaa kirvelyä vahingoittuneella iholla. Jos valmistetta joutuu vahingossa herkälle kehon pinnalle (silmä, naarmuuntunut iho ja limakalvot), alue on huudeltava runsaalla määrällä viileää vesijohtovettä.

#### **Lotorin sisältää butyylihydroksitolueenia**

Saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

#### **Lotorin sisältää setyyli- ja stearyylialkoholia**

Saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lotorin-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden, paikallisesti hiuspohjaan annosteltavien lääkkeiden (kuten kortikosteroidit, tretinoiini, ditranoli) kanssa.

Farmakokineettisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa ihmisillä havaittiin perkutaanisen minoksidiilin absorptioon kasvavan tretinoiinin ja ditranolin vaikutuksesta, stratum corneumin läpäisevyyden kasvun vuoksi.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimusten mukaan aspiriini (pieninä annoksina suun kautta) estää negatiivisesti sulfotransferaasientsyymien aktiivisuutta. Nämä ovat mukana minoksidiilin metaboliassa sen aktiivisessa muodossa (minoksidiili sulfaatti). Siksi krooninen matala-annoksen aspiriinin käyttö vaikuttaa todennäköisesti topikaalisen minoksidiilihoidon tehokkuuteen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Naisten ei pidä käyttää Lotorin-valmistetta.

#### Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu riski sikiölle altistuspitoisuuksilla, jotka ovat erittäin korkeita verrattuna ihmiselle tarkoitettuihin altistuspitoisuuksiin (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

#### Imetys

Systeemisesti absorboitunut minoksidiili erittyy rintamaitoon. Minoksidiilin vaikutusta vastasyntyneisiin/imeväisiin ei tunneta.

#### Hedelmällisyys

Vaikutuksista naisten hedelmällisyyteen ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyydestä, alentunutta hedelmöitymistä ja implantaatiota sekä alentuneita poikasmääriä altistustasoilla, jotka ovat hyvin korkeita ihmiselle tarkoitettuun altistukseen verrattuna (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta.

Lotorin-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana, eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Minoksidili saattaa aiheuttaa huimausta tai matalaa verenpainetta. Jos potilaalla on näitä oireita, hänen ei pidä ajaa eikä käyttää koneita.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen minoksidilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty haittavaikutustaulukossa elinjärjestelmän (SOC) mukaan.

Topikaalisen minoksidilin aiheuttamien haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ );

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ );

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ );

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ );

Tunte maton: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Alla olevassa taulukossa on mukana haittavaikutustiedot yhdestä naisille suoritetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta, jossa käytettiin 5 % minoksidili ihovaahtoa kerran päivässä; yhdestä miehille suoritetusta lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa käytettiin 5 % minoksidilivaahtoa; seitsemästä miehille ja naisille suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin minoksidililiuosta (2 % ja 5 %); sekä kaikkien minoksidiliformulaatioiden markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista (mukaan lukien 2 % liuos, 5 % liuos ja 5 % vaahto miehille ja naisille).

##### Haittavaikutustaulukko

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinain</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
-------------------	----------------	------------------------	--------------------	--------------------

<b>Immuunijärjestelmä</b>				Allergiset reaktiot kuten angioedeema (oireina esim. huulten, suun, kielen nielun ja suunielun turvotus), yliherkkyys (mukaan lukien kasvojen turvotus, yleistynyt punoitus, yleistynyt kutina ja nielun ahtaus), kosketusihottuma
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus		
<b>Silmät</b>				Silmä-ärsytys
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys, kohonnut pulssi (takykardia)	
<b>Verisuonet</b>				Alhainen verenpaine
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus			
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Huonovointisuus		Oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Dermatiitti, aknetyyppinen ihottuma, ihottuma, kutina, runsaskarvaisuus (ei-toivottava karvojen kasvu päänahan ulkopuolella, kuten kasvojen karvoittuminen naisilla)			Tilapäinen hiusten lähtö, hiusten väri muutokset, epänormaali hiuksen rakenne, antopaikan reaktiot (näissä ovat toisinaan mukana lähirakenteet, kuten korvat ja kasvat; haittoja ovat tyypillisesti kutina, ärsytys,

				kipu, ihottuma, turvotus, kuiva iho ja punoitus; joskus haittavaikutukset saattavat olla vakavampia, kuten ihon kesiminen, dermatiitti, nousu rakoille, verenvuoto ja haavaumien muodostuminen.
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Perifeerinen edeema		Rintakivut	
<b>Tutkimukset</b>	Painonnousu			

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9. Yliannostus

Minoksidiiliin lisääntynyt systeeminen absorptio on mahdollista, jos Lotorin-valmistetta levitetään suositusta suurempina annoksina laajemmalle ihon pinta-alalle tai päänahan ulkopuolisille alueille, mikä saattaa siten johtaa haittatapahtumiin.

Lotorin-valmisteen vahingossa nieleminen saattaa aiheuttaa valmisteen farmakologiaan liittyviä systeemisiä vaikutuksia johtuen Lotorin valmisteen minoksidiili pitoisuudesta (2 g Lotorin-valmistetta sisältää 100 mg minoksidiilia, joka vastaa korkeinta aikuisten oraalista suositusannosta korkeaa verenpainetta hoidettaessa). Minoksidiilin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat ensisijaisesti sydän- ja verisuonivaikutukset, joihin liittyy natriumin ja veden retentio; myös takykardiaa, alhaista verenpainetta ja letargiaa saattaa ilmetä.

#### Hoito

Minoksidiiliin yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti ja tukihoitotoimenpitein.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, Minoksidili ATC-koodi: D11AX01

Minoksidili stimuloi hiusten kasvua ja stabiloii hiusten lähtöä henkilöillä, joilla on alkavaa tai kohtalaista perinnöllistä hiustenlähtöä (alopecia androgenetica). Tämä hiustenlähtö ilmenee miehillä hiusrajan vetäytymisenä ja kaljuuntumisena päälaen alueella. Minoksidilin tarkkaa mekanismia hiustenlähdön paikallisessa hoidossa ei täysin ymmärretä, mutta minoksidili voi pysäyttää hiustenlähtöprosessin ja stimuloida hiusten uudelleenkasvua androgeenisessa hiustenlähdössä seuraavin tavoin:

- kasvattamalla hiusvarren halkaisijaa
- stimuloimalla anageenista kasvua
- pidentämällä anageenivaihetta
- stimuloimalla anageenien elpymistä telogeenivaiheesta

5 % minoksidilivaahdon tehoa arvioitiin vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoito kesti 16 viikkoa. Tässä tutkimuksessa 5 % minoksidilivaahtoa verrattiin vehikkeli-valmisteseen, joka ei sisältänyt vaikuttavaa ainetta, minoksidilia.

Ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat a) muutos lähtötilanteesta viikkoon 16 mennessä muiden kuin untuvaisten hiusten lasketun määrän keskiarvossa kohdealueella; määrittäminen tapahtui validoitua, tietokoneavusteista pistekartoitustekniikkaa käyttäen; ja b) tutkittavan kyselylomakkeella antama arvio hoidon hyödyistä päälaen kokonaisvalokuvia käyttäen, mittarina kokonaisparannus lähtötilanteesta.

Aktiivisessa hoidossa havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi kasvu hiusten määrässä lumevaahdotryhmään verrattuna (21,0 vs. 4,3 hiusta per cm<sup>2</sup>) viikon 16 kohdalla. Hoitoryhmien välillä havaittiin selkeä ero jo viikon 8 kohdalla, ja ero oli kasvanut viikon 12 kohdalla ja edelleen viikon 16 kohdalla. Tutkittavien arviot hoidon hyödyistä olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat 5 % minoksidilivaahtoa saavien hoitoryhmässä lumeryhmään verrattuna (1,4 vs. 0,5) viikon 16 kohdalla.

Minoksidili data: Keskimääräinen muutos ei-untuvaisten hiusten määrässä 1 cm<sup>2</sup>:n päänahka-alueella lähtötilanteeseen verrattuna

	Minoksidili 5 % vaahto (n = 180)	Lumelääke (n = 172)	Ero (p-arvo)
Lähtötilanteen hiusten määrä	170,8	168,9	
	Muutoksen keskiarvo lähtötilanteeseen nähten	Muutoksen keskiarvo lähtötilanteeseen nähten	
8 vk	16,0	4,9	11,1 (< 0,0001)
12 vk	19,9	4,5	15,4 (< 0,0001)
16 vk	21,0	4,3	16,7 (< 0,0001)

Ensisijaisesta tehon päätetapahtumasta saadut tilastollisesti merkitsevät tiedot varmistuivat edelleen toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysissä. Nämä olivat a) asiantuntijapaneelin hiusten uudelleenkasvua koskeva tarkastus (EPR), kun kokonaisvalokuvia viikon 16 kohdalla verrattiin lähtötason kokonaisvalokuviiin; ja b) muutosprosentti lähtötasosta ei-untuvaisten hiusten määrässä edeltä määrätyllä alueella leikatuissa hiuksissa.

Yleisesti tunnistettuja ja Hamilton-Norwood asteikolla luokiteltuja hiustenlähtömälle ja on useita. Hamilton-Norwood asteikko on standardiluokitus hiustenlähdön kehittymisen luokituksessa miehillä.

## 5.2. Farmakokinetiikka

Lotorin-valmiste on lämpölabiilia, sulaa ihon lämpötilassa ja haihtuu nopeasti.

### Imeytyminen

Paikallisesti levitetyn minoksidiilin systeeminen absorboituminen normaalilta, eheältä iholta on vähäistä. Paikallisesti levitetyn minoksidiililiuoksen absorptio vaihtelee yhdestä kahteen prosenttiin levitetystä kokonaisannoksesta.

Minoksidiilin systeemistä absorboitumista 5 % vaahtoformulaatiosta on farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitu androgeneettisestä hiustenlähdöstä kärsivillä tutkittavilla. Tutkimuksessa käytettiin verrokkina 5 % topikaalista liuosta. Tutkimuksessa osoitettiin, että minoksidiilin systeeminen absorptio 5 % minoksidiilivaahdosta oli noin puolet 5 % minoksidiililiuoksella havaitusta. 5 % minoksidiilivaahdon vakaan tilan AUC<sub>(0-12 h)</sub>:n keskiarvo 8,81 ng·h/ml ja C<sub>max</sub>:n keskiarvo 1,11 ng/ml olivat noin 50 % alhaisemmat 5 % liuokseen verrattuna. Mediaaniaika minoksidiilin maksimikonsentraatioon (T<sub>max(0-12 h)</sub>) oli 6,0 tuntia sekä 5 % vaahdolle että 5 % liuokselle.

### Jakautuminen

Minoksidiilin jakautumistilavuudeksi on suonensisäisen annon jälkeen arvioitu 70 litraa.

### Biotransformaatio

Paikallisesti levitetystä, imeytyneestä minoksidiilista noin 60 % metaboloituu minoksidiililukuronidiksi, ensisijaisesti maksassa.

### Eliminaatio

Minoksidiili ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin virtsassa – vain erittäin pieni osa eliminoituu ulosteiden kautta. Kun paikallisesti levitetyn minoksidiilin käyttö lopetetaan, noin 95 % siitä eliminoituu neljän päivän sisällä.

## 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Teratogeenisuus

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa on havaittu merkkejä toksisuudesta emälle ja riskejä sikiölle altistustasoilla, jotka ovat erittäin korkeita ihmisille tarkoitettuihin altistuksiin verrattuna (19–570-kertaisia ihmisen altistukseen verrattuna). Alhainen, vaikkakin epätodennäköinen riski sikiölle on olemassa ihmisillä.

### Hedelmällisyys

Rotilla yli 9 mg/kg:n ihon alle annettuihin (vähintään 25-kertaiset ihmisen altistukseen verrattuna) tai vähintään 3 mg/kg/vrk (vähintään 8-kertaiset ihmisen altistukseen verrattuna) oraalisiin minoksidiiliannoksiin liittyi alentunut hedelmöitymisen ja implantaation esiintyvyyden sekä alentunut elävien poikasten lukumäärä.

Tässä valmisteyhteenvedossa esitettyjen tietojen lisäksi ei ole ollut saatavana muuta eiklinistä tietoa, mikä olisi relevanttia lääkkeen määrääjälle.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etanoli  
Vesi  
Butyylihydroksitolueeni (E321)  
Maitohappo (E270)  
Sitruunahappo, vedetön (E330)  
Glyseroli (E422)  
Setyylialkoholi  
Stearyylialkoholi  
Polysorbaatti-60  
Ponneaine: Propaani/isobutaani/n-butaani

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4. Säilytys**

Vaara: Erittäin helposti syttyvä aerosoli: Paineistettu vaahtosäiliö. Saattaa räjähtää kuumennettaessa. Pidettävä erillään lämmöstä, kuumista pinoista, kipinöistä, avotulesta ja muista sytytyslähteistä. Tupakointi kielletty. Älä suihkuta avotuleen tai muuhun sytytyslähteeseen. Älä puhkaise tai polta, vaikka säiliö olisi tyhjä. Säilytä säiliötä sen ulkopakkauksessa, suojassa suoralta auringonvalolta. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Yksi kartonkilaatikko sisältää yhden paineistetun alumiinisäiliön, jossa on jatkuvatoiminen venttiili ja valkoinen, polypropyleenistä valmistettu laukaisin sekä kirkkaasta polypropyleenistä valmistettu päällyskorkki; säiliö sisältää 60 g tuotetta, ja laatikossa on myös pakkausseloste.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ioulia and Irene Tseti Pharmaceutical Laboratories S.A (myös nimellä: Intermed S.A)  
Kalyftaki 27, Kifisia Attiki  
GR-145 64  
Kreikka

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

39746

**9. MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.05.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lotorin 50 mg/g kutant skum

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram kutant skum innehåller 50 mg minoxidil (5 % v/v).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 560 mg etanol, 1 mg butylhydroxitoluen, 11,6 mg cetylalkohol och 5,3 mg stearylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kutant skum.

Vitt till gulaktigt, krämigt kutant skum.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av androgen alopeci hos vuxna män.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Lotorin är endast avsett för topiskt bruk. Får ej appliceras på andra kroppsdelar än i hårbotten.

Hår och hårbotten ska vara helt torra innan skummet appliceras topiskt. För män från 18 år: en dos på 1 g Lotorin 50 mg/g kutant skum (motsvarande halva lockets volym) Lotorin ska appliceras på hela den berörda ytan i hårbotten två gånger dagligen (en gång på morgonen och en gång på kvällen). Den rekommenderade maximala totala dagsdosen av topiskt minoxidil till män är 100 mg, administrerat som upp till 2 g skum per dag.

Användningstid

Tecken på hårväxt kan förväntas uppträda efter 2 till 4 månaders behandling med två applikationer dagligen. Om ingen förbättring ses efter 4 månader ska behandlingen avbrytas.

Vid håråterväxt måste behandlingen med två applikationer dagligen fortsättas för att hårväxten ska upprätthållas.

Särskilda populationer

Det finns inga särskilda rekommendationer för användning till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

#### Pediatrisk population

Lotorin rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 år då data om säkerhet och effekt saknas.

#### Administreringssätt

Håll behållaren upp och ned och pressa in munstycket för att trycka ut skum i handen. Använd fingertopparna och fördela skummet över hela området med håravfall. Tvätta händerna noga efter applicering.

### **4.3. Kontraindikationer**

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

### **4.4. Varningar och försiktighet**

Lotorin får endast användas när hårbotten är normal och oskadad och ska inte appliceras på inflammerad, infekterad, irriterad eller smärtande hårbotten.

Lotorin är inte indicerat för håravfall som inte är ärftligt, håravfall som uppkommer plötsligt och/eller fläckvis eller håravfall av okänd orsak.

Patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller hjärtarytmi ska kontakta läkare innan de använder Lotorin.

Lotorin bör inte användas samtidigt med några andra läkemedel i hårbotten.

Patienten ska sluta använda Lotorin och uppsöka läkare om hypotoni påvisas eller om patienten drabbas av bröstsmärta, snabb puls, matthet eller yrsel, plötslig oförklarlig viktuppgång, svullna händer och fötter, varaktig rodnad eller irritation i hårbotten eller om andra, oväntade nya symptom uppträder (se avsnitt 4.8).

Lotorin innehåller etanol (alkohol) som kan orsaka sveda och/eller irritation. Vid oavsiktligt kontakt med känsliga områden (ögon, sår och slemhinnor) ska området sköljas med rikliga mängder kallt kranvatten.

Lotorin innehåller även butylhydroxitoluen, som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit), eller irritation i ögon eller slemhinnor, samt cetyl- och stearylalkohol, som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

Hos vissa patienter har hårets färg eller struktur förändrats vid användning av Lotorin.

Ökat håravfall kan förekomma på grund av att minoxidil verkar genom att stimulera hårfolliklarna att gå från vilande telogen fas till växande anagen fas (gammalt hår faller av och nytt hår växer ut i dess ställe). Denna tillfälliga ökning av håravfall uppträder vanligen två till sex veckor efter behandlingsstart och upphör inom ett par veckor (första tecknet på minoxidils effekt). Om håravfallet kvarstår, ska användaren avbryta behandlingen med Lotorin och rådfråga läkare.

Även om inga tecken på systemiska effekter av minoxidil har påvisats vid omfattande användning av Lotorin, ska användaren känna till att ökad absorption av minoxidil på grund av felaktig användning, individuella skillnader, ovanlig känslighet eller skadad

hudbarriär på grund av inflammation eller sjukdomsprocesser i huden (t.ex. exkorationer eller psoriasis i hårbotten) kan, åtminstone teoretiskt, leda till systemiska effekter.

Oavsiktligt intag kan orsaka allvarliga kardiella biverkningar. Därför måste Lotorin förvaras utom räckhåll för barn.

Användning av mer än den rekommenderade dosen eller tätare applikationer kommer inte att förbättra resultatet.

Fortsatt användning är nödvändig för att öka och bibehålla håraterväxt, annars börjar håravfallet igen.

Önskad hårväxt kan orsakas av överföring av produkten till andra områden än hårbotten.

#### **Lotorin innehåller etanol**

Detta läkemedel innehåller 560 mg alkohol (etanol) i varje dos (1 g Lotorin 50 mg/g kutant skum) vilket motsvarar 560 mg alkohol/g läkemedel (56 % w/w). Det kan framkalla sveda på skadad hud. Vid kontakt av misstag med känsliga ytor (ögon, skavsår på hud, slemhinnor) ska området sköljas med stora mängder kallt kranvatten.

#### **Lotorin innehåller butylhydroxitoluen**

Kan framkalla lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation av ögon och slemhinnor.

#### **Lotorin innehåller cetyl- och stearylalkohol**

Kan framkalla lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Lotorin ska inte användas samtidigt med andra läkemedel (t.ex. kortikosteroider, tretinoin och ditranol) som appliceras topiskt i hårbotten.

Farmakokinetiska interaktionsstudier på människa har visat att perkutan absorption av minoxidil förstärks av tretinoin och ditranol till följd av ökad genomsläpplighet i hudens hornlager. Betametasondipropionat ökar lokala vävnadskoncentrationer av minoxidil och minskar systemisk minoxidilabsorption.

### **4.6. Fertilitet, graviditet och amning**

Lotorin ska inte användas av kvinnor.

#### Fertilitet

Inga adekvata eller välkontrollerade studier av Lotorins effekt på kvinnors fertilitet har utförts.

Djurstudier har visat på fertilitetstoxikologiska effekter, lägre konceptions- och implantationsfrekvenser liksom minskat antal levande ungar vid exponeringsnivåer som är mycket höga jämfört med de nivåer som uppnås vid avsedd användning hos människa (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

#### Graviditet

Inga adekvata eller välkontrollerade studier av Lotorins effekt på gravida kvinnor har utförts.

Djurstudier har visat en risk för fostret vid exponeringsnivåer som är mycket höga jämfört med de nivåer som uppnås vid avsedd användning hos människa (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

#### Amning

Systemiskt absorberat minoxidil utsöndras i bröstmjolk. Minoxidils effekt på nyfödda barn/spädbarn är okänd.

Lotorin rekommenderas inte under graviditet eller amning eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

#### **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Minoxidil kan orsaka yrsel och hypotension. Patienter som upplever detta ska inte köra bil eller använda maskiner.

#### **4.8. Biverkningar**

Biverkningar identifierade under kliniska prövningar och från erfarenhet efter marknadsföring av minoxidil är inkluderade i tabellen uppdelat på organsystem.

Frekvenserna av biverkningar av topikalt minoxidil baseras på följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningsdata från en placebo-kontrollerad studie på topikalt minoxidilskum som använts en gång dagligen av kvinnor, en placebo-kontrollerad klinisk studie på 5 % minoxidilskum hos män, sju placebo-kontrollerade kliniska studier på män och kvinnor som behandlats med minoxidillösning (2 % och 5 %) samt biverkningar som har rapporterats efter godkännandet för försäljning för alla formuleringar av minoxidil (inklusive 2 % lösning, 5 % lösning och 5 % skum hos män och kvinnor) har inkluderats i tabellen nedan.

Tabulerad lista över biverkningar

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
--------------------	----------------	-----------------------	------------------	----------------------------

Immunsystem				Allergiska reaktioner inklusive angioödem (med symtom som t.ex. ödem i läppar, mun, tunga, farynx och orofarynx) Hypersensitivitet (inklusive ansiktsödem, generellt erytem, generell pruritus, svullnad av ansiktet och trånghets känsla i halsen), Kontaktdermatit
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Ögon				Ögonirritation
Hjärtat			Hjärt- klappning Ökad Hjärt- frekvens (takykardi)	
Blodkärl				Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné			
Magtarmkanalen		Illamå- ende		Kräkning
Hud och subkutan vävnad	Dermatit, Dermatitis acneiform Hudutslag Pruritus Hypertrikos (önskad hårväxt på andra ställen än i hårbotten, inkl. ansiktshår hos kvinnor)			Temporärt hårfall Förändrad hårfärg Onormal hårstruktur Reaktioner vid appliceringsstället (dessa kan ibland innefatta närliggande strukturer som öron och ansikte såsom öron och ansikte och består oftast av klåda, irritation, smärta, utslag, ödem, torr hud och erytem men kan ibland bli erytem men kan ibland vara

				mer allvarligt och inkludera och innefatta exfoliationering, dermatit, blåsbildning, blödning och sårbildning).
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Perifert ödem		Bröstsmärta	
Undersökningar	Viktökning			

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9. Överdoser

Ökad systemisk absorption av minoxidil kan potentiellt förekomma om större doser än den rekommenderade appliceras på stora kroppsytor eller andra områden än hårbotten vilket därmed kan leda till biverkningar.

På grund av minoxidilkoncentrationen i Lotorin finns det vid oavsiktligt intag risk för systemiska effekter relaterade till läkemedlets farmakologiska verkan (2 g Lotorin innehåller 100 mg minoxidil, vilket är den högsta rekommenderade vuxendosen av peroralt administrerat minoxidil vid behandling av hypertoni). Tecken och symtom på överdosering av minoxidil skulle i första hand vara kardiovaskulära effekter kopplade till natrium- och vätskeretention. Även takykardi, hypotoni och letargi kan förekomma.

#### Behandling

Vid överdosering av minoxidil ska behandlingen vara symtomatisk och understödjande.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, Minoxidil ATC-kod: D11AX01

Minoxidil stimulerar hårväxt och stabiliserar håravfall hos personer med tidiga och måttliga stadier av ärftligt håravfall (alopecia androgenica). Sådant håravfall ses hos män som tillbakadragande hårfäste och tunnhårighet i vertexområdet. Minoxidils exakta verkningsmekanism vid topikal behandling av alopeci är inte helt klarlagd men minoxidil kan stoppa håravfallet och stimulera återväxt vid androgen alopeci på följande sätt:

- Ökning av hårstråets diameter
- Stimulering av hårväxt i anagen fas
- Förlängning av anagen fas



- Stimulering av återgång till anagen fas från telogen fas.

Effekten av 5 % minoxidilskum har utvärderats i en klinisk prövning i fas 3 med 16 veckors behandling. I denna studie jämfördes 5 % minoxidilskum med produktvehikeln utan den aktiva substansen minoxidil.

De primära effektmåtten var a) genomsnittlig förändring av antalet strån av icke-vellushår i målregionen från studiestart till vecka 16, bestämt med en validerad datorstödd punkträknings teknik ("dot-mapping"), och b) studiedeltagarnas skattning av behandlingseffekten baserad på globala fotografier av vertexregionen, skattad som generell förbättring från studiestart och dokumenterad med hjälp av ett frågeformulär.

I gruppen som fick aktiv behandling var ökningen av antalet hårstrån statistiskt signifikant större än i gruppen som fick vehikelskum (21,0 mot 4,3 hårstrån per cm<sup>2</sup>) vecka 16. En tydlig skillnad mellan behandlingsgrupperna sågs redan vecka 8, hade ökat vecka 12 och hade ökat ytterligare vecka 16. Deltagarnas skattning av behandlingseffekten var signifikant högre i den grupp som fick 5 % minoxidilskum än i den grupp som fick placebo (1,4 mot 0,5) vecka 16.

Data om Lotorin: Genomsnittlig förändring av antalet strån av icke-vellushår i referensytan 1 cm<sup>2</sup> av hårbotten jämfört med studiestart

	Minoxidil 5 % skum (n=180)	Placebo (n=172)	Skillnad (p-värde)
Antal hårstrån vid studiestart	170,8	168,9	
	Genomsnittlig förändring från studiestart	Genomsnittlig förändring från studiestart	
8 veckor	16,0	4,9	11,1 (<0,0001)
12 veckor	19,9	4,5	15,4 (<0,0001)
16 veckor	21,0	4,3	16,7 (<0,0001)

De statistiskt signifikanta resultat som erhöles i analysen av de primära effektmåtten bekräftades ytterligare av analyser av de sekundära effektmåtten. Dessa var a) en expertpanels granskning (EPR) av håråterväxt vid vilken globala fotografier tagna vid studiestart jämfördes med fotografier tagna vecka 16 och b) procentuell förändring från studiestart av antalet strån av icke-vellushår inom en fördefinierad yta med mycket kortklippt hår.

Flera mönster för håravfall är allmänt kända och klassificeras enligt Norwood-Hamiltonskalan, som är standardskalan vid bedömning av håravfall hos män.

## 5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Lotorin är termolabilt, smälter vid hudtemperatur och avdunstar snabbt.

### Absorption

Den systemiska absorptionen av topikalt applicerad minoxidil från normal, oskadad hud är låg. Mellan 1 och 2 % av den totala, topikalt applicerade dosen minoxidillösning absorberas systemiskt.

Den systemiska absorptionen av minoxidil från formuleringen 5 % skum skattades i en farmakokinetisk studie på deltagare med androgen alopeci, med 5 % topikal lösning som jämförelseläkemedel. Studien visade att den systemiska absorptionen av minoxidil hos män vid applicering två gånger dagligen av 5 % minoxidilskum var ungefär hälften av den absorption som observerades med 5 % minoxidillösning. Genomsnittlig  $AUC_{(0-12 \text{ timmar})}$  i steady state och  $C_{\text{max}}$  för 5 % minoxidilskum, 8,81 ng·tim/ml respektive 1,11 ng/ml, var båda ungefär 50 % av motsvarande värden för 5 % lösning. Mediantiden (intervall) till maximal minoxidilkoncentration ( $T_{\text{max}}$ ) var 6,0 (0–12) timmar för både 5 % skum och 5 % lösning.

#### Distribution

Minoxidils distributionsvolym efter intravenös administrering har skattats till 70 liter.

#### Metabolism

Cirka 60 % av det minoxidil som absorberas vid topikal applicering metaboliseras till minoxidilglukuronid, huvudsakligen i levern.

#### Eliminering

Minoxidil och dess metaboliter utsöndras nästan uteslutande via urinen och elimineras till en mycket liten del via feces. När doseringen har upphört elimineras cirka 95 % av topikalt applicerat minoxidil inom fyra dagar.

### **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

#### Teratogenicitet

Djurstudier av reproduktionstoxikologiska effekter på råtta och kanin har visat tecken på maternell toxicitet och en risk för fostret vid exponeringsnivåer som är mycket höga jämfört med de nivåer som uppnås hos människa vid avsedd användning (19- till 570-faldigt högre exponering än hos människa). Det kan finnas en liten, om än avlägsen, risk för fosterskada hos människa.

#### Fertilitet

Hos råtta var subkutat administrerade minoxidildoser på över 9 mg/kg (minst 25-faldigt högre exponering än hos människa) och oralt administrerade doser på minst 3 mg/kg/dag (minst 8-faldigt högre exponering än hos människa) associerade med lägre konceptions- och implantationsfrekvenser liksom med en minskning av antalet levande ungar.

Det finns inga andra relevanta icke-kliniska data för förskrivaren utöver dem som redan återfinns på annat håll i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

tanol  
atten  
Butylhydroxitoluen (E321)  
Mjölksyra (E270)  
Vattenfri citronsyra (E330)  
Glycerol (E422)  
Cetylalkohol

Stearylalkohol  
Polysorbate 60  
Drivmedel: propan/iso-butan/n-butan

## **6.2. Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3. Hållbarhet**

2 år.

## **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Fara på grund av extremt lättantändlig aerosol: Tryckbehållare. Kan sprängas vid uppvärmning. Får inte utsättas för från värme, heta ytor, gnistor, öppen låga och andra antändningskällor. Rökning förbjuden. Spreja inte mot öppen låga eller andra antändningskällor. Får inte punkteras eller brännas, gäller även tömd behållare. Förvara behållaren i ytterkartongen för att skydda den mot direkt solljus. Får inte utsättas för temperaturer över 50 °C.

## **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Varje kartong innehåller en tryckbehållare av aluminium med kontinuerlig ventil och en vit sprejknapp av polypropen med ett genomskinligt polypropenlock. Innehåller 60 g produkt och en bipacksedel.

## **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ioulia and Irene Tseti Pharmaceutical Laboratories S.A (distinkt namn: Intermed S.A)  
Kalyftaki 27, Kifisia Attiki  
GR-145 64  
Grekland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39746

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.05.2023