

1. IME ZDRAVILA

REGAINE 50 mg/g dermalna pena

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Minoksidil 50 mg/g

1 g dermalne pene vsebuje 50 mg minoksidila (5% w/w).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 g dermalne pene vsebuje 564,6 mg etanola, 1 mg butilhidroksitoluena, 5,30 mg stearylalkohola in 11,60 mg cetilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Dermalna pena

Bela do rumena pena, brez vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Regaine 50 mg/g dermalna pena je indicirano za zdravljenje androgene plešavosti pri odraslih moških.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Regaine je namenjeno samo za topikalno uporabo na lasišču. Ne nanašajte na druge predele telesa.

Pred nanosom pene morajo biti lasje in lasišče popolnoma suhi. Moški, stari 18 let ali več naj nanesejo 1 g zdravila Regaine (kar je enako volumnu polovice pokrovčka) na celotni prizadeti predel lasišča dvakrat na dan (enkrat zjutraj in enkrat zvečer). Največji skupni priporočeni dnevni odmerek pri moških ne sme preseči 100 mg topikalnega minoksidila, to je 2 g pene na dan.

Trajanje uporabe

Znaki spodbujene rasti las se lahko pojavijo šele po 2-4 mesecih trajajočega zdravljenja z zdravilom Regaine dvakrat na dan. Če po 4-ih mesecih ni izboljšanja, bi uporabnik moral prenehati z uporabo zdravila Regaine.

Če lasje začnejo rasti, je za nadaljno rast las potrebna uporaba zdravila Regaine dvakrat dnevno.

Posebne populacije

Ni posebnih priporočil za uporabo pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Regaine pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Vsebnik držite z glavo navzdol in pritisnete na šobo, da peno sprostite na roko. Zdravilo Regaine nanesite s konicami prstov po celotni plešasti površini. Po uporabi si je potrebno temeljito umiti roke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na minoksidil ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Regaine se lahko uporablja le za normalno, zdravo lasišče. Ne uporabljajte, če je lasišče vneto, okuženo, razdraženo ali boleče.

Zdravilo Regaine ni indicirano, ko ni družinske anamneze za izgubo las, ko je izguba las nenadna in/ali neenotna ali ko razlog za izpadanje las ni znan.

Bolniki z znano kardiovaskularno boleznijo ali srčno aritmijo naj se pred uporabo minoksidila posvetujejo z zdravnikom.

Zdravilo Regaine se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili na lasišču.

Bolniki morajo uporabo zdravila Regaine prekiniti in se posvetovati z zdravnikom, če se pojavi hipotenzija, bolečina v prsih, hitro bitje srca, omedlevica ali omotica, nenadna nerazložljiva porast telesne teže, otečene roke ali noge, trajna pordelost ali draženje lasišča, ali če se pojavijo drugi nepričakovani novi simptomi (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Regaine vsebuje 564,6 mg alkohola (etanola) v enem odmerku (1 g), kar ustreza 56,46 % w/w. Lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži. V primeru naključnega stika z občutljivo površino (oči, odrgnjeno kožo, sluznicami) je treba predel izprati z veliko količino hladne vode.

Zdravilo Regaine vsebuje butilhidroksitoluen, ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznic, in cetil in stearylalkohol, ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Pri nekaterih bolnikih so se pri uporabi zdravila Regaine pojavile spremembe v barvi las in/ali teksturi las.

Povečano izpadanje las se lahko pojavi zaradi delovanja minoksidila, ki lase iz mirujoče telogenske faze premakne v rastno anagensko fazo (stari lasje izpadejo, da lahko na njihovem mestu zrastejo novi lasje). To začasno povečano izpadanje las se ponavadi pojavi v 2 do 6 tednih po začetku zdravljenja in preneha v nekaj tednih (prvi znak delovanja minoksidila). Če izpadanje las ne mine, prenehajte uporabljati zdravilo Regaine in se posvetujte z zdravnikom.

Razširjena uporaba zdravila Regaine ni pokazala dokazov, da se dovolj minoksidila absorbira, da bi se lahko pojavili sistemski učinki. Kljub temu se morajo bolniki zavedati, da bi se teoretično lahko pojavili sistemski učinki, zaradi večje absorpcije pri napačni uporabi zdravila, posameznikove variabilnosti, nenavadne občutljivosti ali zmanjšane pregrade epidermalne bariere, ki jo je povzročilo vnetje ali bolezenski procesi na koži (npr. odrgnine lasišča ali psoriaza lasišča).

Naključno zaužitje raztopine ima lahko resne kardiovaskularne neželene učinke. Zato morate to zdravilo shranjevati nedosegljivo otrokom.

Uporaba večjih odmerkov od priporočenega odmerka ali bolj pogosta uporaba ne izboljša rezultatov.

Za povečanje in ohranjanje ponovne rasti las je potrebna redna neprekinjena uporaba, drugače se bo izpadanje las spet začelo.

Prenos zdravila na druge predele telesa razen lasišča lahko povzroči nezaželeno poraščenost na teh mestih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Regaine se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili (npr. kortikosteroidi, tretinoinom, ditranolom), ki se nanašajo na lasišče.

Študije farmakokinetičnih interakcij zdravila pri ljudeh so pokazale povečano perkutano absorpcijo minoksidila med kombinirano uporabo s tretinoinom in ditranolom, kot posledica povečane permeabilnosti rožene plasti kože.

Betametazon dipropionat poveča lokalno koncentracijo minoksidila na tkivu in zmanjša sistemsko absorpcijo minoksidila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske ne smejo uporabljati zdravila Regaine 50 mg/g dermalna pena.

Plodnost

Ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij v zvezi s plodnostjo pri ženskah.

Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na plodnost in sicer zmanjšano spočetje in stopnjo zagozdenja, kot tudi zmanjšanje števila živih mladičev pri taki izpostavljenosti, ki so zelo visoke v primerjavi s koncentracijami namenjenimi uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Nosečnost

Pri nosečnicah ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij. Študije na živalih so pokazale tveganje za plod pri takih koncentracijah izpostavljenosti, ki so zelo visoke v primerjavi s koncentracijami namenjenim uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Sistemsko absorbirani minoksidil se izloča v materino mleko. Učinki minoksidila na novorojenčke/dojenčke niso znani.

Zdravilo Regaine ne smejo uporabljati nosečnice, doječe matere in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Minoksidil lahko povzroči omotico ali nizek krvni tlak. Če opazite te neželene učinke, ne smete voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj v tabeli so vključeni neželeni učinki po organskih sistemih (SOC), ki so bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih in iz postmarketinških izkušenj.

Pogostnosti neželenih učinkov pri topikalni uporabi minoksidila so opredeljene po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

Zelo redki ($< 1/10.000$);

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnji tabeli so podatki o neželenih dogodkih o katerih so poročali pri: s placebom nadzorovani študiji pri enkrat dnevni uporabi 5 % minoksidila v obliki topikalne pene pri ženskah, pri s placebom nadzorovanem preskušanju pri uporabi 5 % minoksidila pri moških, pri sedmih s placebom nadzorovanih kliničnih

preskušanjih z moškimi in ženskami, zdravljenimi z minoksidilom v obliki raztopine (2 % in 5 %), kot tudi podatki o izkušnjah v obdobju trženja z vsemi farmacevtskimi oblikami minoksidila (vključno z 2 % raztopino, 5 % raztopino in 5 % peno pri moških in ženskah):

Seznam neželenih učinkov v tabeli

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema				Alergijske reakcije vključno z angioedemom (s simptomi, kot so npr. edem ustnic, ust, jezika, žrela in otekanje grla) Preobčutljivost (vključno z edemom obraza, generaliziranim eritemom, generaliziranim pruritusom in stiskanjem v grlu) Kontaktni dermatitis
Bolezni živčevja	Glavobol	Vrtoglavica		
Očesne bolezni				Draženje oči
Srčne bolezni			Palpitacije Povečanje srčne frekvence (tahikardija)	
Žilne bolezni				Hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja			
Bolezni prebavil		Navzeja		Bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Dermatitis Akneformni dermatitis Izpuščaj Pruritus Hipertrihoza (neželeni lasje, ki se ne pojavijo na lasišču, vključno s tistimi po obrazu pri ženskah)			Začasna izguba las Spremembe v barvi las Nenormalna tekstura las Reakcije na mestu aplikacije (te včasih vključujejo strukture v bližini kot so ušesa in obraz, ki so lahko pruritus, draženje, bolečina, izpuščaj, edem, suha koža in eritem, vendar so lahko včasih hujše in vključujejo luščenje,

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
				dermatitis, mehurjenje, krvavenje in razjede
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Periferni edem		Bolečine v prsnem košu	
Preiskave	Porast telesne teže			

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Povečana sistemska absorpcija minoksidila se lahko pojavi, če se uporabljajo večji odmerki zdravila Regaine od priporočenih na večjih površinah ali na drugih površinah telesa razen območja lasišča, kar lahko pripelje do neželenih učinkov.

Zaradi koncentracije minoksidila v zdravilu naključno zaužitje zdravila Regaine lahko povzroči sistemske učinke, povezane s farmakološkim delovanjem zdravila (2 g zdravila Regaine vsebuje 100 mg minoksidila, kar je največji priporočeni peroralni dnevni odmerek za zdravljenje hipertenzije pri odraslih). Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so ponavadi kardiovaskularni učinki, skupaj z zastajanjem vode in natrija, znižanim krvnim tlakom in tahikardijo ter letargijo.

Zdravljenje

Zdravljenje prevelikega odmerka z minoksidilom mora biti simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga dermatološka zdravila; oznaka ATC: D11AX01

Minoksidil spodbuja rast las in prepreči nadaljnje izpadanje las pri posameznikih z zgodnjo in zmerno stopnjo dednega izpadanja las (androgeno plešavostjo). To izpadanje las se pri moških pojavlja kot umikanje linije las in plešavost na površini temena. Natančen mehanizem delovanja minoksidila za lokalno zdravljenje plešavosti ni povsem jasen, vendar minoksidil lahko ustavi postopek izpadanja las in spodbuja ponovno rast pri androgeni alopeciji na naslednje načine:

Povečanje premera las

Spodbujanje anagenske rasti

Podaljševanje anagenske faze

Spodbujanje okrevanja anagenske faze od telogenske

Učinkovitost 5% minoksidil pene je bila ocenjena v 3. fazi kliničnega preskušanja, izvedena v 16 tedenskem obdobju zdravljenja. V tej študiji so 5 % minoksidil peno primerjali s placebo izdelkom brez zdravilne učinkovine.

Primarna cilja študije sta a) srednja vrednost spremembe v številu novo zrasih las v ciljni površini med začetkom in 16. tednom, kot je določeno z validirano računalniško podprto tehniko dot-mapping, in b) ocenjevanje bolnikove koristi zdravljenja z uporabo globalnih fotografij površine temena, ocenjene kot splošno izboljšanje od izhodišča, kar je izbrano iz vprašalnika bolnikov.

Aktivno zdravljenje je v 16. tednu pokazalo statistično značilno večje povečanje števila las, kot skupina, ki je dobila peno s placebom (21,0 v primerjavi s 4,3 las na cm²). Jasna razlika med obema skupinama zdravljenja je bila razvidna že v 8. tednu, povečala se je v 12. tednu in še enkrat v 16. tednu. Bolnikova ocena koristi zdravljenja je bila statistično značilno boljša pri skupini, ki so prejeli peno s 5 % minoksidilom, kot pri skupini, ki so prejeli peno s placebom, (1,4 v primerjavi z 0,5) v 16. tednu.

Regaine podatki: Srednja vrednost spremembe v številu novo zrasih las na površini lasišča 1cm² v primerjavi z izhodiščnim številom

	Minoxidil 5 % pena (n=180)	Placebo (n=172)	Sprememba (p- vrednost)
Izhodiščno število las	170.8	168.9	
	Srednja vrednost spremembe od izhodišča	Srednja vrednost spremembe od izhodišča	
8 tednov	16.0	4.9	11.1 (<0.0001)
12 tednov	19.9	4.5	15.4 (<0.0001)
16 tednov	21.0	4.3	16.7 (<0.0001)

Statistično pomembni rezultati pridobljeni z analizo primarnih opazovanih dogodkov so bili dodatno potrjeni v analizi sekundarnih opazovanih dogodkov. To sta bili a) strokovni pregled površine (EPR) za ponovno rast las s primerjavo globalnih fotografij, pridobljenimi na začetku, s fotografijami, pridobljenimi po 16. tednih, in b) v odstotkih spremembe od izhodišča v številu novo zrasih las v vnaprej določenem območju postriženih las.

Več vzorcev izpadanja las se običajno priznavajo in uvrščajo v skladu z Hamilton-ovo in Norwood-ovo lestvico, ki je standardna klasifikacija za ugotavljanje razvoja izpadanja las pri moških.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Regaine je termolabilno, se topi pri temperaturi kože in hitro izhlapi.

Absorpcija

Sistemska absorpcija topikalno nanešenega minoksidila na nepoškodovano kožo je nizka.

1-2 % topikalno nanešene raztopine minoksidila se absorbira sistemsko.

V farmakokinetični študiji so pri bolnikih z androgenim izpadanjem las ocenili sistemsko absorpcijo minoksidila 5 % formulacije v obliki pene v primerjavi s 5% topikalno raztopino. Ta je pokazala, da je pri moških sistemska absorpcija minoksidila pri uporabi 5 % minoksidil pene dvakrat na dan približno polovica vrednosti od sistemske absorpcije 5 % raztopine minoksidila. Srednja AUC (0-12 ur) in C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za 5% peno sta 8,81 ng·h/ml in 1,11 ng/ml, kar pomeni za približno 50 % AUC-ja (0-12 ur) in C_{max}-a 5% raztopine. Srednji (razpon) čas do največje koncentracije minoksidila (T_{max}) je bil 6,0 (0-12) ur za oba, 5 % peno in 5 % raztopino.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve minoksidila je bil po intravenskem dajanju ocenjen na 70 litrov.

Biotransformacija

Približno 60% absorbiranega minoksidila po topikalnem nanosu se presnavlja v minoksidil glukuronid, predvsem v jetrih.

Izločanje

Minoksidil in njegovi presnovki se izločajo skoraj izključno z urinom, v zelo majhnem obsegu se izločajo z blatom. Po prenehanju odmerjanja se bo približno 95 % topikalno nanešenega minoksidila izločilo v štirih dneh.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka..

Teratogenost

Študije reproduktivne toksičnosti na podganah in kuncih so pokazale znake toksičnosti za mater in tveganja za plod pri ravneh izpostavljenosti, ki so zelo visoki v primerjavi s tistimi, namenjenimi izpostavljenosti ljudem (od 19 do 570 kratna izpostavljenost pri človeku). Obstaja nizko, čeprav zelo majhno, tveganje za okvaro plodu pri ljudeh.

Plodnost

Pri podganah so subkutano aplicirane odmerke minoksidila večje od 9 mg/kg (vsaj 25-kratna izpostavljenost pri človeku) in peroralne odmerke enake ali večje od 3 mg/kg/dan (vsaj 8-kratna izpostavljenost pri človeku) povezali z zmanjšano zanositvijo in stopnjo vgnezdenja ploda kot tudi zmanjšanjem številu živih mladičev.

Ni drugih ne-kliničnih podatkov, ki so pomembni za zdravnika, poleg tistih, ki so že zajeti v SPC-ju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Brezvodni etanol
Prečiščena voda
Butilhidroksitoluen (E321)
Mlečna kislina
Brezvodna citronska kislina
Glicerol
Cetilalkohol
Stearilalkohol
Polisorbat 60
Potisni plin: propan/butan/izobutan

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Nevarnost, zelo lahko vnetljivo: Vsebnik pod tlakom: lahko eksplodira pri segrevanju. Ne shranjujte v bližini toplotnega vira, toplih površin, isker, odprtega ognja in ostalih virov vžiga. Ne kadite. Ne pršite po odprtem plamenu ali drugih virih vžiga. Ne prebodite ali sežigajte, tudi ne po uporabi. Zaščitite pred sončno svetlobo in shranjujte posodo v škatli. Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliamid imidno prevlečen aluminijasti tlačni vsebnik z za otroke varno polipropilensko zaporko, ki vsebuje 60 gramov (kar ustreza 73 ml) izdelka. Pakiranje vsebuje eno ali tri tlačne vsebnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izpostavljenosti vsebnika in vsebine odprtemu plamenu se je treba izogibati med odstranjevanjem. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

McNeil Healthcare (Ireland) Limited, Block 5, High Street, Tallaght, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/0925/001 (1 tlačni vsebnik)

H/14/0925/002 (3 tlačni vsebniki)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.10.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 4. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 8. 2023