

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Regaine<sup>®</sup>, 50 mg/g, pena za kožu

INN: minoksidil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g pene za kožu sadrži 50 mg minoksidila (5% m/m).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: butilhidroksitoluen (BHT), stearylalkohol i cetilalkohol.

1 g pene za kožu sadrži 1 mg butilhidroksitoluena (BHT), 5,30 mg stearylalkohola i 11,60 mg cetilalkohola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Pena za kožu.

Bela do skoro bela pena za vlasište.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje androgene alopecije kod odraslih muškaraca.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Lek Regaine, pena za kožu, namenjen je samo za lokalnu upotrebu. Ne primenjivati na drugim delovima tela osim na vlasištu glave.

Kosa i vlasište moraju se temeljno osušiti pre lokalne primene pene. Za muškarce od 18 godina i starije: treba primeniti dozu od 1 g pene dva puta dnevno (jedanput ujutru i jedanput uveče) na celom području vlasišta gde je došlo do gubitka kose (odgovara volumenu poklopca kontejnera leka do pola napunjenog penom). Ukupna preporučena dnevna doza lokalno primenjenog minoksidila kod muškaraca je 100 mg, primenjenog kao **maksimalno** 2 g pene dnevno.

##### Dužina upotrebe

Lečenje može potrajati 2 do 4 meseca, uz primenu dva puta dnevno, pre nego što se može očekivati pojava evidentnog rasta kose. Ako nakon 4 meseca nema vidnog poboljšanja, pacijenti bi trebali da prestanu sa primenom ovog leka.

Ukoliko dođe do pojave ponovnog rasta kose, potrebno je za njen kontinuiran rast i dalje primenjivati lek Regaine dva puta dnevno.

##### Posebne populacije pacijenata

Nema posebnih preporuka za uporebu ovog leka kod starijih pacijenata ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

#### Pedijatrijska populacija

Lek Regaine ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

#### Način primene

Kontejner sa lekom se drži okrenut naopako, a pritiskom na ventil za raspršivanje koji je na vrhu kontejnera ispusti se malo pene na ruku. Pena se vrhovima prstiju lagano utrlja na delove vlasišta koji su zahvaćeni gubitkom kose. Odmah nakon primene treba dobro oprati ruke.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Lek Regaine treba primenjivati samo kada je vlasište zdravo i normalnog izgleda i ne treba ga primenjivati ukoliko je koža vlasišta zapaljena, inficirana, nadražena ili bolna.

Lek Regaine nije indikovani u slučajevima kod kojih ne postoji porodična anamneza gubitka kose, kada je gubitak kose iznenadan i/ili kada kosa opada neravnomerno ili je razlog gubitka kose nepoznat.

Pacijenti sa poznatom kardiovaskularnom bolešću ili srčanom aritmijom treba da se obrate lekaru pre primene leka Regaine.

Lek Regaine ne treba primenjivati istovremeno sa bilo kojim drugim lekovima na koži vlasišta.

Pacijenti treba da prestanu sa upotrebom leka Regaine i treba da se obrate lekaru ukoliko prilikom primene dođe do pojave hipotenzije, ako se javi bol u grudima, ubrzani rad srca, pojavi se nesvestica ili vrtoglavica, dođe do iznenadnog i neobjašnjivog povećanja telesne mase, ili ako se javi otoci na šakama ili stopalima, ili se pojavi dugotrajno crvenilo ili iritacija vlasišta, ili ako se pojave neki drugi neočekivani novi simptomi (videti odeljak 4.8).

Lek Regaine sadrži etanol (alkohol) kao pomoćnu supstancu koja može izazvati peckanje i/ili nadražaj. Ukoliko slučajno dođe do kontakta s osetljivim delovima tela (oči, oštećena koža i sluzokoža) te delove treba isprati s velikom količinom hladne vode.

Lek Regaine takođe sadrži butilhidroksitoluen koji može izazvati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis) ili iritaciju očiju i mukoznih membrana, kao i cetilalkohol i stearylalkohol koji takođe mogu izazvati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).

Kod nekih pacijenata je tokom primene leka Regaine došlo do promene u boji i/ili teksturi kose.

U početku, zbog delovanja minoksidila može doći do povećanog opadanja kose usled prelaska iz telogene faze mirovanja u anagenu fazu rasta (stara kosa opada, jer na njenom mestu raste nova). Uglavnom se privremeno pojačano opadanje kose javlja 2 do 6 nedelja nakon početka lečenja i smanjuje se u roku od par nedelja (prvi znak delovanja minoksidila).

Ako se opadanje kose dalje nastavi, pacijenti treba da prestanu sa korišćenjem leka Regaine i da se obrate lekaru.

Pacijente treba upozoriti da, uprkos činjenici da nema dokaza da je tokom široke primene leka Regaine došlo do resorpcije dovoljnih količina minoksidila za njegovo sistemsko delovanje, veća resorpcija usled pogrešne upotrebe, individualne varijabilnosti, neuobičajene preosetljivosti ili narušenog integriteta epidermalne barijere uzrokovane zapaljenjem ili oboljenjem kože (npr. ljuštenje vlasišta ili psorijaza vlasišta) može, bar teoretski, dovesti do sistemskih dejstava.

Slučajno gutanje ovog leka može izazvati ozbiljna kardiološka neželjena dejstva. Radi toga se ovaj lek mora čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Primena u dozi većoj od preporučene, odnosno učestalija primena neće dovesti do boljih rezultata.

Kontinuirana primena je potrebna kako bi se povećao i održao ponovni rast kose, u suprotnom ponovo će početi da opada kosa.

Ukoliko dođe do primene leka na druga područja osim na kožu vlasišta, može se pojaviti neželjeni rast dlaka.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Lek Regaine ne treba koristiti istovremeno sa drugim lekovima (na primer sa kortikosteroidima, tretinoinom, ditranolom) koji se lokalno primenjuju na kožu vlasišta.

Farmakokinetičke studije interakcije sa drugim lekovima kod ljudi pokazale su da tretinoin i ditranol poboljšavaju perkutanu resorpciju minoksidila jer povećavaju propustljivost rožnatog sloja kože (*stratum corneum*). Betametazon-dipropionat povećava koncentraciju minoksidila u tkivima i smanjuje sistemska resorpciju minoksidila.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene ne treba da primenjuju lek Regaine.

##### **Plodnost**

Nema odgovarajućih, dobro kontrolisanih studija o uticaju na plodnost kod žena. Ispitivanja na životinjama su pokazala toksično dejstvo na plodnost, smanjenje stope začeca i implantacije ploda, te smanjenje broja živih mladunaca pri nivoima izloženosti koji su veoma visoki u poređenju sa nivoima namenjenim za primenu kod ljudi (videti odeljak 5.3).

Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

##### **Trudnoća**

Nema odgovarajućih, dobro kontrolisanih studija kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala rizik za fetus pri nivoima izloženosti koji su vrlo visoki u poređenju sa nivoima namenjenim za primenu kod ljudi (videti odeljak 5.3).

Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

##### **Dojenje**

Sistemska resorbovani minoksidil se izlučuje u majčino mleko. Uticaj minoksidila na novorođenčad/odojčad nije poznat.

Primena leka Regaine se ne preporučuje tokom trudnoće ili dojenja, kao i kod žena koje tokom reproduktivnog perioda ne koriste kontracepciju.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Minoksidil može izazvati vrtoglavicu ili hipotenziju. Ukoliko se ovi simptomi jave kod pacijenata, onda oni ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva zabeležena tokom kliničkih ispitivanja i ona povezana sa primenom minoksidila nakon stavljanja u promet su prikazana u tabeli korišćenjem klasifikacije prema sistemima organa (engl. *System Organ Class, SOC*).

Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način:

Veoma često (>1/10); često (> 1/100 do <1/10); povremeno (>1/1000 do < 1/100); retko (>1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Procena neželjenih događaja zasnovana na podacima iz jednog placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja lokalno primenjenog minoksidila u obliku 5% pene za kožu kod žena jednom dnevno, jednog placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja sa 5% minoksidil penom kod muškaraca, sedam placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod žena i muškaraca sa minoksidil rastvorom (2% i 5%), kao i post marketinško iskustvo sa svim farmaceutskim oblicima minoksidila (uključujući 2% i 5% rastvore i 5% penu za muškarce i žene), prikazana je u tabeli niže.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klase sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji imunskog sistema	nepoznato	Alergijske reakcije uključujući angioedem (sa simptomima kao što su edem usana, usta, jezika, farinksa i orofarinksa) Preosetljivost (uključujući edem lica, generalizovani eritem, generalizovani pruritus i stezanje u grlu) Kontaktni dermatitis
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja
	povremeno	vrtoglavica
Poremećaji oka	nepoznato	nadražaj oka
Kardiološki poremećaji	retko	palpitacije ubrzan rad srca (tahikardija)
Vaskularni poremećaji	nepoznato	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	povremeno nepoznato	mučnina povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Dermatitis, <i>dermatitis acneiform</i> , osip, svrab, hipertrichoza (neželjen rast dlaka mimo vlasišta, uključujući rast dlaka na licu kod žena)
	nepoznato	privremeni gubitak kose promena boje kose, neuobičajena tekstura kose, Reakcije na mestu primene (to ponekad uključuje obližnje delove glave kao što su uši i lice i tipično se ispoljava kao svrab, iritacija, bol, osip, edem, suva koža i eritem, mada ponekad može biti mnogo teža i uključivati ekfolijaciju, dermatitis, plikove na koži, krvarenje i ulceraciju.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	Periferni edem
	retko	bol u grudima
Ispitivanja	često	Povećanje telesne mase

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Povećana sistemska resorpcija minoksidila može se javiti ako se doze veće od preporučenih primene na većim površinama tela, ili se primene osim na vlasištu i na drugim površinama tela, što takođe može dovesti do pojave neželjenih dejstava.

Zbog koncentracije minoksidila u ovom leku, slučajno gutanje može prouzrokovati sistemska dejstva vezana za farmakološko dejstvo leka (2 g leka Regaine, pene za kožu, sadrži 100 mg minoksidila što predstavlja maksimalno preporučenu dozu minoksidila za oralnu primenu u terapiji hipertenzije).

Znaci i simptomi predoziranja minoksidilom će prvenstveno biti kardiovaskularni efekti povezani sa retencijom natrijuma i vode, a mogu se takođe javiti tahikardija, hipotenzija i letargija..

### **Terapija**

Terapija predoziranja minoksidilom je simptomatska, uključujući i opšte potporne mere.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali dermatološki preparati

**ATC šifra:** D11AX01

Minoksidil stimuliše rast kose i zaustavlja njen gubitak kod osoba u ranoj i umerenoj fazi naslednog gubitka kose (*alopecia androgenetica*). Gubitak kose ovog tipa kod muškaraca se manifestuje kao povlačenje ruba kose od čela prema vlasištu i proćelavost na temenom području. Tačan mehanizam delovanja minoksidila tokom primene terapije u lečenju alopecije nije u potpunosti razjašnjen, ali minoksidil može zaustaviti proces gubitka kose i stimulisati njen novi rast u androgenoj alopeciji na sledeće načine:

- povećava promer dlake
- stimuliše anagenu fazu rasta dlake
- produžava trajanje anagene faze rasta dlake
- stimuliše anageni oporavak nakon telogene faze

Efikasnost 5% pene minoksidila je procenjena u kliničkom ispitivanju faze III koja se sprovodila tokom 16 nedelja terapije. U ovoj studiji je 5% pena minoksidila upoređivana sa pomoćnim supstancama koje se nalaze u proizvodu, a bez aktivne supstance minoksidila.

Primarni parametri praćenja efikasnosti bili su:

- a) srednja promena u broju zrelih vlasi kose unutar ciljnog područja između početnog stanja i 16-te nedelje, što je utvrđeno validiranom kompjuter pomognutom „dot-mapping“ tehnikom
- b) ocena koristi terapije od strane ispitanika korišćenjem fotografija celokupnog područja temena, tako da je ocenjeno sveukupno poboljšanje u odnosu na početno stanje, sakupljeno u formi upitnika od strane ispitanika.

Aktivno lečenje je u 16-oj nedelji pokazalo statistički značajno veći rast kose u odnosu na grupu koja je bila tretirana penom bez minoksidila (21,0 u odnosu na 4,3 dlake po cm<sup>2</sup>). Jasna razlika između grupa bila je evidentna već u 8-oj nedelji, povećavala se do 12-te nedelje i opet do 16-te nedelje. Ocena ispitanika o koristi terapije u 16-toj nedelji bila je statistički značajno bolja u grupi lečenoj 5% penom minoksidila u odnosu na grupu koja je primenjivala placebo (1,4 u odnosu na 0,5).

Tabela 1

Srednja promena broja zrelih vlasi na referentnoj 1 cm <sup>2</sup> površini vlasišta u poređenju sa početnim stanjem			
	5% pena minoksidila (n=180)	placebo (n=172)	razlika (p-vrednost)
početno stanje broj vlasi	170,8	168,9	
	srednja promena u odnosu na početno stanje	srednja promena u odnosu na početno stanje	
8 nedelja	16,0	4,9	11,1 (<0,0001)
12 nedelja	19,9	4,5	15,4 (<0,0001)
16 nedelja	21,0	4,3	16,7 (<0,0001)

Statistički značajni rezultati dobijeni iz analize primarnih parametara praćenja efikasnosti dodatno su potvrđeni kroz analizu sekundarnih parametara praćenja efikasnosti, kao što su:

- ponovni rast kose utvrđen na osnovu upoređivanja fotografija dobijenih na početku sa onima u 16-toj nedelji koje je analizirala grupa stručnjaka (engl. *Expert Panel Review*, EPR)
- procenat promena u odnosu na početno stanje u broju zrelih vlasi na mestu unapred određene površine sa ošišanom kosom

Nekoliko najčešćih oblika gubljenja kose je prihvaćeno i klasificirano prema skali Hamiltona i Norvuda (engl. *Hamilton and Norwood scale*), što je standardna klasifikacija za procenu razvoja gubitka kose kod muškaraca.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Lek Regaine, pena za kožu, je termolabilan, topi se na temperaturi kože i brzo isparava.

### Resorpcija

Sistemska resorpcija lokalno primenjenog minoksidila na zdravu i neoštećenu kožu je mala. Sistemska resorpcija lokalno primenjenog minoksidila u obliku rastvora varira od 1% do 2% od ukupno primenjene doze.

Sistemska resorpcija minoksidila u obliku 5% pene je procenjena u farmakokinetičkoj studiji kod ispitanika sa androgenom alopecijom, gde se za poređenje koristio 5% rastvor minoksidila za lokalnu primenu.

Pokazalo se da je sistemska resorpcija dva puta dnevno primenjene 5% pene minoksidila kod muškaraca približno upola manja od one zabeležene sa 5% rastvorom minoksidila.

Srednje vrednosti u stanju ravnoteže za vrednosti AUC (0-12 sati) i C<sub>max</sub> za 5% penu minoksidila iznosili su 8,81 nanograma• hr/mL i 1,11 nanograma/mL i bili su približno 50% od vrednosti dobijenih za 5% rastvor minoksidila. Medijana (raspon) vremena do maksimalne koncentracije minoksidila (T<sub>max</sub>) bila je 6,0 (0-12) sati za oba farmaceutska oblika, kako za 5% penu, tako i za 5% rastvor minoksidila.

### Distribucija

Volumen distribucije nakon intravenske primene minoksidila procenjen je na 70 litara.

### Biotransformacija

Oko 60% resorbovanog minoksidila se nakon lokalne primene metaboliše, prvenstveno u jetri, do minoksidil glukoronida.

### Eliminacija

Minoksidil i njegovi metaboliti se gotovo u celosti izlučuju putem urina, a u vrlo malom procentu i putem fecesa.

Nakon 4 dana od prestanka primene, oko 95% lokalno primenjenog minoksidila biće eliminisano iz cirkulacije.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu sprovođenja konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

#### Teratogenost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića su pokazala znakove toksičnosti po majku i rizik za fetus na znatno višim nivoima izloženosti leku u odnosu na one namenjene za primenu kod ljudi (od 19 do 570 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi). Mali rizik za fetus kod ljudi postoji, mada je malo verovatan.

#### Plodnost

Doze minoksidila veće od 9 mg/kg (najmanje 25 puta veće od onih primenjenih kod ljudi) primenjene subkutano i oralno kod pacova, kao i doze jednake ili veće od 3 mg/kg/dan (najmanje 8 puta veće od onih koje se primenjuju kod ljudi), bile su povezane sa smanjenjem stope začeća i implantacijom ploda, te smanjenjem broja živih mladunaca.

Nema drugih nekliničkih podataka od značaja za propisivače koji bi mogli biti dodati već navedenim u ovom Sažetku karakteristika leka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Etanol, bezvodni;  
Voda, prečišćena;  
Butilhidroksitoluen (E321);  
Mlečna kiselina;  
Limunska kiselina, bezvodna;  
Glicerol;  
Cetilalkohol;  
Stearilalkohol;  
Polisorbat 60.

Potisni gas: propan/n-butan/izobutan

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Lek Regaine, pena za kožu, 1 x 60 g, (50 mg/g) je veoma zapaljiva.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je aluminijumski kontejner pod pritiskom obložen slojem poliamidima sa ventilom za raspršivanje pene i sa sigurnosnim polipropilenskim zatvaračem za decu. Kontejner sadrži 60 g pene (odgovara 73 mL).

Spoljašnje pakovanje sadrži jedan kontejner pod pritiskom sa ventilom za raspršivanje i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Opasnost! Izuzetno zapaljiv aerosol! Kontejner je pod pritiskom. Može da eksplodira ukoliko se zagreva. Držati dalje od toplote, vrućih površina, varnica, otvorenog plamena ili ostalih zapaljivih izvora. Zabranjeno pušenje. Ne sme se prskati prema otvorenom plamenu i drugim izvorima paljenja. Ne sme se bušiti, ni spaljivati, čak i posle upotrebe. Zaštititi od sunčeve svetlosti i čuvati kontejner u spoljašnjem pakovanju. Ne izlagati temperaturi većoj od 50°C.

Prilikom odlaganja treba izbegavati izlaganje kontejnera i njegovog sadržaja otvorenom plamenu.

Neupotrebljen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO JOHNSON & JOHNSON S.E. INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Omladinskih brigada 88 b

Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04250-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 13.05.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.06.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2019.