

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Regaine, 20 mg/ml nahalahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 20 mg minoksidiili.

INN: *Minoxidilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: propüleenglükool

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nahalahus

Selge, värvitu või kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Androgeense alopeetsia paikne ravi meestel ja naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

18...65-aastased täiskasvanud

1 ml Regaine 20 mg/ml nahalahust tuleb kanda kaks korda päevas peanaha piirkonda, kus juuksed hõrenevad. Kui ravimit manustati sõrmeotstega, siis tuleb käed pesta pärast ravimi manustamist. Maksimaalne ööpäevane minoksidiili soovitatav annus on 40 mg (2 ml).

Lapsed ja eakad

Seda ravimit ei kasutata. Regaine 20 mg/ml ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 18-aastastel ja üle 65-aastastel patsientidel.

Ravimit kasutatakse ainult välispidiselt tervel peanahal. Kasutada ainult peanahal, mitte mujal kehapiirkonna nahal. Enne Regaine 20 mg/ml manustamist peavad juuksed ja peanahk olema täielikult kuivad.

Ravi kestus

Enne kui juuste kasvu võib oodata, tuleb ravimit manustada 2 korda päevas vähemalt 2...4 kuu jooksul. Ravimi liigkasutamine (suurem annus või tihedam tarvitamine) ei taga paremat tulemust. Vajalik on ravimi pidev kasutamine, mis tagab juuste tihenemise ja kasvu; vastupidiselt algab juustekadu uuesti.

Suurenenud juuste väljalangemine võib esineda minoksidiili toimetel puhkefaasist (telogeenne faas) üleminekul kasvufaasi (anageenne faas), kuna vanad juuksekarvad langevad välja, mille asemel kasvavad uued juuksed. Selline ajutine juuste väljalangemine esineb tavaliselt 2...6 nädalat peale ravi alustamist ning vaibub paari nädala jooksul (minoksidiili toime ilmnemisel).

Manustamisviis

Manustamisviis oleneb sellest, millist otsikut patsient kasutab:

- *Pihusti*: manustamiseks ulatuslikele juustekaotuse piirkondadele. Suunake pihusti ots juustekaotuse piirkonna keskele ja vajutage pihustile üks kord, määrige lahus sõrmeotstega laiali kogu piirkonna ulatuses. Vajutage pihustile veel 5 korda, et manustada peanahale kokku 1 ml lahust (pihustit tuleb vajutada kokku 6 korda, et manustada kogu annus – 20 mg). Vältige aerosooli sissehingamist.
- *Pikendatud otsikuga pihusti*: manustamiseks väikestele juustekaotuse piirkondadele või juuste alla. Pikendatud otsiku kasutamiseks peab olema pihusti asetatud oma kohale. Kasutada samamoodi nagu pihustit.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendid, kellel on diagnoositud kardiovaskulaarne haigus või südame rütmihäired, peavad enne minoksidiili kasutamist konsulteerima arstiga.

Minoksidiili ei tohi paikselts kasutada kui juuksekadu on mittepärilik, ebaühtlane (laiguline) ja/või äkki tekkinud, kui see on seotud raseduse/sünnitusega või kui juustekao põhjus on teadmata.

Enne ravi alustamist Regaine 20 mg/ml lahusega tuleb kontrollida, et peanahk oleks terve. Ravimit ei tohi kasutada, kui peanahal on põletiku-, ärritusnähud ja valulikkus.

Minoksidiili ei tohi paikselts kasutada samal ajal koos teiste ravimitega.

Patsient peab lõpetama Regaine 20 mg/ml kasutamise ja võtma ühendust arstiga kui vererõhk langeb (vt lõik 4.8), tekib valu rinnus, tahhükardia, minestus või pearinglus, äkiline seletamatu kehakaalu suurenemine (vedeliku peetusest), käte või jalgade turse, püsiv erüteem või peanaha ärritus.

Regaine 20 mg/ml nahalahus sisaldab abiaineid, mis võivad põhjustada põletustunnet ja ärritust. Tahtmatu kontakti korral tundlike piirkondadega (silmad, kriimustatud nahk või limaskestad) tuleb neid piirkondi loputada põhjalikult jaheda jooksva veega.

Vältida Regaine aerosooli sissehingamist.

Juhuslik ravimi allaneelamine võib põhjustada tõsiseid südame kõrvaltoimeid, seetõttu hoida ravimit lastele kättesaamatus kohas.

Ravim on tuleohtlik, kuna sisaldab alkoholi; seega tuleb hoiduda selle kasutamisest lahtise tule või teiste tuleallikate läheduses.

Mõnedel patsientidel on Regaine 20 mg/ml kasutamisel tekkinud juuste värvi ja/või tekstuuri muutused.

Kasutajad peavad olema teadlikud, et suurem imendumine, milleni võib viia ravimi väärkasutamine, individuaalne varieeruvus, ülitundlikkus ravimi suhtes või epidermaalse barjääri terviklikkuse vähenemine põletike või nahahaiguste (nt peanahamarrastuste või peanaha psoriaasi) tõttu võib põhjustada, vähemalt teoreetiliselt, süsteemset toimet. Ravimi juhuslik allaneelamine võib põhjustada: üldist või lokaalset turset, vedeliku kogunemist perikardiruumi, perikardiiti, tahhükardiat, südametamponaadi, rinnaangiini.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuigi puudub lõplik kinnitus, võib posturaalse hüpotensiooniga patsientidel, kes kasutavad samal ajal perifeerseid vasodilataatoreid, esineda üldseisundi halvenemist.

Minoksidiili ei tohi kasutada paiksel koos teiste ravimitega (nt kortikosteroidid, tretinoiin, antraliin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Süsteemselt imenduv minoksidiil eritub rinnapiima.

Puuduvad andmed ravimi ohutuse kohta raseduse ajal inimestel. Loomkatsed on näidanud riski lootele väga suurtes annustes võrreldes inimeste puhul kasutatavate annustega. Võimalik risk inimese lootele on madal (vt lõik 5.3).

Raseduse või imetamise ajal kasutada minoksidiili paiksel ainult olukorras, kui ema kasu ületab võimaliku riski lootele või imetavale lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Minoksidiili paiksel kasutamisel ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

MedDRA-esinemissageduse konventsiooni järgi on kõrvaltoimete esinemissagedus väljendatud järgmiselt:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\,000$
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Kliiniliste uuringute andmed

Järgnevad kõrvaltoimed on saadud minoksidiili (20 mg/ml ja 50 mg/ml) lahuse kasutamisega naistel ja meestel seitsmes erinevas platseebokontrollitud kliinilises uuringus, kõrvaltoimete sagedus on suurem kui 1% ja suurem kui platseebol.

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Esinemissagedus</i>	<i>Kõrvaltoime</i>
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Pruuritus, hüpertriichoos

Turuletulekujärgsed andmed

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Esinemissagedus</i>	<i>Kõrvaltoime</i>
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Angioödeem, ülitundlikkus, allergiline kontaktdermatiit
Närvisüsteemi häired	Väga harv	Pearinglus, peavalu
Silma kahjustused	Väga harv	Silma ärritus
Südame häired	Väga harv	Tahhükardia, palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Düspnoe
Seedetrakti häired	Väga harv	Oksendamine, iiveldus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga harv	Perifeerne turse, valu rinnus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Manustamiskoha reaktsioonid, ajutine juustekadu, juuksevärvi muutus, juuste tekstuuri muutus, hüpertriinhoos
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Hüpotensioon

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Minoksidiili suurenenud süsteemne imendumine võib potsentsiaalselt esineda juhul, kui soovitatavast annusest kasutatakse suuremaid annuseid suuremal kehapinnal või mujal kui peanahal. See võib tekitada kõrvaltoimeid.

Minoksidiili üleannustamise tõenäolised sümptomid on kardiovaskulaarsed reaktsioonid, millega kaasnevad vedeliku retentsioon, madal vererõhk ja tahhükardia. Vedeliku retentsiooni võib ravida sobiva diureetikumiga ja tahhükardiat võib ravida beeta-blokaatoritega. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral manustada intravenoosselt füsioloogilist lahust. Mitte kasutada sümptotomimeetikume, noradrenaliini või adrenaliini, nende kardiostimuleeriva toime tõttu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised dermatoloogilised preparaadid
ATC-kood: D11AX01

Ravimi Regaine toimeaine minoksidiil paiksel manustatuna nii meestele kui naistele väldib ulatuslikku juuste kaotust ja stimuleerib uute juuste kasvamist androgeense alopeetsiaga patsientidel. Täpne toimemehhanism ei ole teada, kuid suureneb juuksekarva diameeter, toimub anageense kasvu stimulatsioon, anageenne faas pikeneb ning toimub anageense taastumise stimulatsioon telogeensest faasist.

Minoksidiil soodustab perifeerse vasodilataatorina juuste follikulites mikrotsirkulatsiooni. Minoksidiil stimuleerib vaskulaarset endoteliaalset kasvufaktorit (VEGF), mis on ilmselt kapillaarse fenestratsiooni eest vastutav, kõrge metaboolse aktiivsusega ja jälgitav anageenses faasis.

Enamusel patsientidel lõpeb juuste väljalangemine ravimi regulaarsel kasutamisel soovitatud annuses paari nädala möödudes. Peale 4...8-kuulist ravi ilmneb juuste kasv. Kuni 40 %-l patsientidel täheldatakse kosmeetiliselt rahuldavat juuksekasvu peale 1-aastast ravi Regaine 20 mg/ml lahusega; Regaine 50 mg/ml lahuse toime on intensiivsem. Juustekasvu toime ning juuste tihenemine on individuaalne. Parima võimaliku tulemuse saavutamiseks peab Regaine'i kasutama ilma vaheaegadeta kaks korda päevas. Kui minoksidiili kasutamine lõpetatakse, taastub juuste ravieelne seisund 3...4 kuuga.

Kaugelearenenud androgeense alopeetsia ja üle 10 aasta esinenud alopeetsia puhul on Regaine-ravi toime positiivne harva või puudub.

Suukaudsel minoksidiilil on vasodilatoorne toime ja seda kasutatakse raskete hüpertensiooni vormide raviks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ligikaudu 1...2 % paikselt manustatud minoksiidilist imendub süsteemselt võrrelduna suukaudselt manustatud minoksiidiliga, millest imendub 90...100 %.

Uuringus, mis viidi läbi meestel, oli minoksiidi 2 % lahuse imendumise (AUC) keskmine 7,54 ng h/ml võrrelduna 2,5 mg suukaudse annuse vastava arvuga 35,1 ng h/ml. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) paiksel lahusel oli 1,25 ng/ml võrrelduna 2,5 mg suukaudse annuse manustamise järgselt saavutatud väärtusega 18,5 ng/ml.

Teises uuringus, mis viidi läbi samuti meestel, oli 5 % vahu süsteemne imendumine ligikaudu pool 5 % paikse lahuse imendumisest. 5 % vahu AUC (0...12 tundi) väärtus oli 8,81 ng h/m ja $C_{\max}$ 1,11 ng/ml ning 5 % paikse lahuse väärtused olid vastavalt 18,71 ng h/ml ja 2,13 ng/ml.

5 % vahu aeg, mis kulus maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks ($T_{\max}$), 5,42 tundi, oli sarnane 5 % paikse lahuse $T_{\max}$ -ga, mis oli 5,79 tundi. Minoksiidi hemodünaamilised toimed ei avaldu enne kui selle plasmakontsentratsioon saavutab väärtuse 21,7 ng/ml.

Jaotumine

Kuigi eelnevalt on teatatud, et minoksiidil ei seonu plasmavalkudega, on viimasel ajal näidatud *in vitro* ultrafiltratsiooni meetoditega, et 37...39 % ulatuses toimub pöörduv seondumine inimese plasmavalkudega.

Kuna ainult 1...2 % paikselt manustatud minoksiidilist imendub, siis on *in vivo* toimuv seondumine plasmavalkudega kliiniliselt ebaoluline.

Jaotusruumala pärast minoksiidi annuse 4,6 ja 18,4 mg intravenosset manustamist on vastavalt 73,1 liitrit ja 69,2 liitrit.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 60 % absorbeeruvast minoksiidilist metaboliseerub paiksel kasutamisel peamiselt maksas glükuroniidiks.

Eritumine

Paikselt manustatava minoksiidi poolväärtusaeg on keskmiselt 22 tundi, võrreldes suukaudse ravimvormiga 1,49 tundi. 97 % minoksiidilist ja tema metaboliitidest eritub uriini ja 3 % rooja kaudu.

Minoksiidi ja minoksiidilglükuronaadi renaalne kliirens arvutatuna andmetest, mis pärinevad ravimi suukaudsest manustamisest, on vastavalt 261 ml/min ja 290 ml/min. Pärast Regaine paikse kasutamise lõpetamist elimineeritakse ligikaudu 95 % süsteemselt imendunud minoksiidilist uriiniga nelja päeva jooksul.

Farmakokineetilised toimed spetsiifilises kliinilises olukorras

Peanaha sarvkihi vigastuse (nt päikesepõletuse, raseerimise või teiste faktorite tõttu) korral võib olla suurenenud toimeaine imendumine läbi peanaha, mis võib suurendada kõrvaltoimete sagedust ning tõsisemaid kõrvaltoimeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus

Minoksiidil ei ole avaldunud *in vitro* ja *in vivo* kahjulikku mutageenset/genotoksilist toimet.

Kartsinogeensus

Hiirtel ja rottidel on tuvastatud palju hormoonsõltuvaid kasvajaid, mida on põhjustanud sekundaarne hormonaalne (hüperprolaktineemia) toime närilistele, kellele on manustatud äärmiselt kõrges annuses ravimit, mille mehhanism on sarnane reserpiinile. Paikse minoksidiili manustamine ei ole avaldanud toimet naiste hormonaalsele seisundile. Seetõttu ei oma minoksidiili kartsinogeenset riski inimestele.

Teratogeensus

Rottide ja küülikute reproduktiooni toksilisuse uuringud väga kõrges annuses võrreldes kasutatavte annustega inimestel, on andnud andmeid emaslooma toksilisusest ja riskist lootele. Inimese lootele on võimalik madal risk.

Fertiilsus

Subkutaanselt manustatud minoksidiil annuses üle 9 mg/kg (vähemalt 25-kordne inimese annus) rottidele on seotud madalama eostumisega ja implantatsiooniga, samuti väiksema elusloomade arvukusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etanool
Propüleenglükool
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel keeratava PP korgiga. Pudel sisaldab 60 ml lahust.

Pakendis on 1 pudel ja 2 aplikaatorit: pihusti ja pikendatud otsikuga pihusti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

McNeil Products Limited
c/o Johnson & Johnson Limited,
Foundation Park, Roxborough Way,
Maidenhead, Berkshire, SL6 3UG,

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

276599

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.08.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiameti poolt kinnitatud novembris 2013