

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Regaine® 5% Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 50 mg Minoxidil.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Regaine® 5% Lösung stabilisiert den Verlauf der anlagebedingten Glatzenbildung (androgenetische Alopezie) im Tonsurbereich der Kopfhaut von 3–10 cm Durchmesser bei dunkelhaarigen Männern im Alter von 18–49 Jahren.

In der Mehrzahl der Fälle kann durch die Behandlung eine Verlangsamung des Haarverlustes resultieren und einem Fortschreiten der Glatzenbildung entgegengewirkt werden, jedoch wird nur bei wenigen Patienten ein kosmetisch befriedigendes Resultat zu erwarten sein.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

2mal täglich 1 ml Regaine® 5% Lösung (morgens und abends) auf die betroffenen Stellen im Tonsurbereich der Kopfhaut auftragen.

Die täglich angewandte Menge von 2mal 1 ml Lösung soll unabhängig von der Größe der betroffenen Hautfläche nicht überschritten werden.

Regaine® 5% Lösung ist auf den trockenen Tonsurbereich der Kopfhaut aufzutragen.

Regaine® 5% Lösung soll nicht auf anderen Körperteilen angewendet werden.

Nach dem Aufbringen von Regaine® 5% Lösung sind die Hände sorgfältig zu waschen, um versehentlichen Kontakt mit Schleimhäuten und Augen zu vermeiden.

Nach der Applikation von Regaine® 5% Lösung sollte mindestens 4 Stunden gewartet werden, bevor Kopfhaut oder Haare angefeuchtet werden können.

Jede Packung Regaine® 5% Lösung enthält 3 verschiedene Applikatoren:

- Pumpspray für die großflächige Anwendung im Tonsurbereich
- Pumpspray mit verlängerter Spitze für kleine kahle Flächen im Tonsurbereich
- Kontaktapplikator zum direkten Auftragen auf den Tonsurbereich der Kopfhaut (bei weitgehend kahlen Stellen).

Für die Dosis von 1 ml werden 6 Sprühstöße (Pumpsprays) oder eine Kammerfüllung (Kontaktapplikator) benötigt.

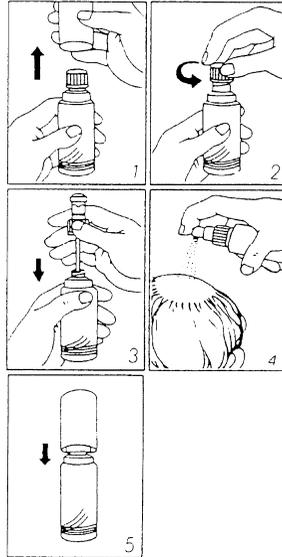
Gebrauchsanweisung für die Applikatoren:

Pumpspray-Applikator:

- Die große und die kleine Kappe von der Flasche abnehmen.
- Den Sprayapplikator auf die Flasche aufsetzen und festschrauben.
- Sechsmal auf die Pumpe drücken. Nach jedem Pumpvorgang die Flüssigkeit mit

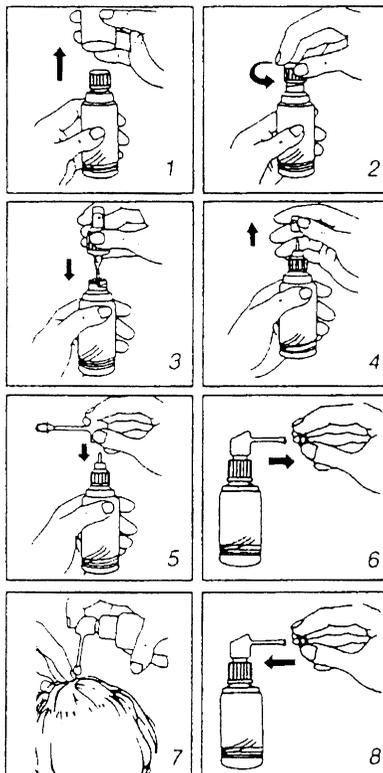
den Fingerspitzen auf der betroffenen Fläche verteilen. Dabei das Einatmen von Spraydämpfen vermeiden.

- Die Flasche nach Gebrauch mit der großen Kappe verschließen. Die kleine Kappe wegwerfen.



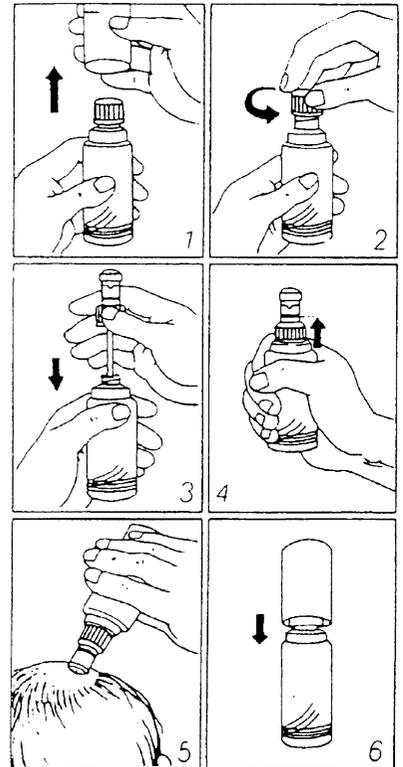
Spray-Applikator mit verlängerter Spitze:

- Zuerst den Pumpspray-Applikator auf die Flasche schrauben (siehe oben).
- Den kleinen Spraykopf abnehmen und die verlängerte Spitze fest aufsetzen. Die kleine Kappe am Spitzenende abnehmen.
- Sechsmal auf die Pumpe drücken. Nach jedem Pumpvorgang die Flüssigkeit mit den Fingerspitzen auf der betroffenen Fläche verteilen. Dabei das Einatmen von Spraydämpfen vermeiden.
- Nach der Anwendung sollte die kleine Kappe wieder auf die Spitze aufgesetzt werden.



Kontakt-Applikator:

- Große und kleine Kappe von der Flasche abnehmen.
- Stattdessen Kontaktapplikator einsetzen und festschrauben.
- Flasche aufrecht halten und einmal zusammenquetschen, damit sich die obere Kammer bis zur schwarzen Markierung füllt. Die Kammer enthält jetzt 1 ml Lösung.
- Die Flasche auf den Kopf stellen und die Lösung gleichmäßig auf dem Tonsurbereich der Kopfhaut auftragen, bis die Kammer völlig geleert ist.
- Nach dem Gebrauch die Flasche wieder mit der großen Kappe verschließen.



Der Beginn und das Ausmaß des Haarwuchses sind bei den einzelnen Patienten verschieden.

Die Behandlung sollte mindestens 8 Wochen betragen, um einen Effekt erwarten zu können. Stellt sich innerhalb von 4 Monaten der gewünschte Behandlungserfolg in Form einer verstärkten Behaarung nicht ein, sollte die Therapie eingestellt werden.

Um jedoch zu erreichen, daß die Anzahl der Haare, die zu Therapiebeginn vorhanden war, erhalten bleibt, muß die Lösung weiterhin 2mal täglich aufgetragen werden. Für eine Anwendungsdauer von 32 bis 48 Wochen liegen ausreichende klinische Erfahrungen hinsichtlich eines möglichen therapeutischen Effektes vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Regaine® 5% Lösung ist kontraindiziert bei
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Minoxidil oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
 - Glatzenbildung im Schläfenbereich (Geheimratsecken), da hierfür keine klinischen Erfahrungen zur Wirksamkeit vorliegen,

Regaine® 5% Lösung

PHARMACIA

- Jugendlichen unter 18 Jahren und Patienten über 49 Jahren, da entsprechende Erfahrungen nicht vorliegen,
- Frauen, insbesondere wegen vermehrten Haarwachstums außerhalb des behaarten Kopfes (Hypertrichosis),
- Anwendung anderer topischer Arzneimittel auf der Kopfhaut,
- plötzlich auftretendem oder ungleichmäßigem Haarausfall.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor einer Behandlung mit Regaine® 5% Lösung sollte der Patient gründlich untersucht werden und seine Anamnese abgeklärt werden. Der Patient sollte eine normale, gesunde Kopfhaut aufweisen.

Zu Beginn und während der Therapie mit Regaine® 5% Lösung sollten die Patienten regelmäßig kontrolliert werden. Treten systemische Wirkungen oder schwere dermatologische Reaktionen auf, ist das Präparat abzusetzen.

Die Behandlung mit Regaine® 5% Lösung soll bei Patienten mit Hinweisen auf eine Herz-Kreislauferkrankung und bei Bluthochdruckpatienten einschließlich der Patienten, die unter Therapie mit Antihypertonika stehen, nicht erfolgen.

Regaine® 5% Lösung enthält Alkohol und kann Augenbrennen und -reizungen verursachen. Bei versehentlichem Kontakt mit empfindlichen Stellen (Augen, Hautschürfwunden, Schleimhäuten) sollten diese mit reichlich Wasser gespült werden.

Das Einatmen der Spraydämpfe soll vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Derzeit liegen keine Hinweise zu Wechselwirkungen von Regaine® 5% Lösung mit anderen Mitteln vor. Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, besteht theoretisch die Möglichkeit, daß durch resorbiertes Minoxidil eine orthostatische Hypotonie bei Patienten, die gleichzeitig periphere Vasodilatoren einnehmen, verstärkt werden kann.

Regaine® 5% Lösung soll nicht zusammen mit anderen Dermatika (äußerlich anzuwendenden Kortikosteroiden, Retinoiden, Anthralin usw.) oder mit Mitteln, die die Hautresorption verstärken, angewendet werden.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Regaine® 5% Lösung ist nur für den Gebrauch bei männlichen Patienten angezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Außer dermatologischen Nebenwirkungen (z. B. Pruritus, Hautabschuppung, Dermatitis, Rash) traten bei klinischen Prüfungen weder eine individuelle Reaktion noch Reaktionen

innerhalb eines Körpersystems auf, die im Schweregrad oder in der klinischen Bedeutung signifikant von der Placebogruppe abwichen.

Obwohl in klinischen Studien kein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von Regaine® 5% Lösung festzustellen war, sollten potentiell die folgenden systemischen Wirkungen in Betracht gezogen werden: Salz- und Wasserretention, Tachykardie, Schwindel, Verstärkung einer vorbestehenden Angina pectoris oder die Auslösung von Angina-pectoris-Symptomen bei Patienten mit bisher nicht diagnostizierter koronarer Herzerkrankung.

Auch können in seltenen Fällen Ohrentzündungen (Otitis externa), vermehrtes Haarwachstum (Hypertrichosis) außerhalb des behaarten Kopfes oder verstärkter Haarausfall auftreten.

In der folgenden Tabelle wird das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in Prozentzahlen für Regaine® 5% Lösung (371 männliche Patienten) oder Placebo (204 männliche Patienten) über die 8- bis 24monatige Behandlung wiedergegeben. Davon wurden 164 Patienten (Regaine® 5% Lösung) bzw. 97 Patienten (Placebo) über 1 Jahr behandelt sowie jeweils 9 Patienten in jeder Gruppe über 24 Monate.

Körpersystem	Regaine® 5% Lösung Häufigkeit in %	Placebo-Lösung Häufigkeit in %
Haut		
Pruritus	3,5	0,5
Hautabschuppung	1,3	
Lokale Dermatitis	0,3	
Rash	0,5	
Kontaktdermatitis	0,3	
Erythem	0,3	
Hautentzündungen	0,3	0,5
Neurologie	4,6	2,0
(z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Synkopen)		
Herz-Kreislauf	0,5	0,5
(Palpitation, Tachykardie/B Bradykardie)		
Psychiatrie	0,3	0,5
(Müdigkeit, Hyperkinesien)		
Stoffwechsel/ Verdauung	0,3	0
(periphere Ödeme)		
Gastrointestinaltrakt	0	1,0
(Übelkeit, Diarrhoe)		

Das in Regaine® 5% Lösung enthaltene Propylenglycol kann bei Patienten, die gegen diesen Stoff empfindlich sind, Unverträglichkeitserscheinungen hervorrufen.

Aufgrund des in Regaine® 5% Lösung enthaltenen Ethanol kann die häufige Anwendung des Arzneimittels zu Reizung und trockener Haut führen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Eine Applikation von Regaine® 5% Lösung in höherer Dosierung als empfohlen und auf größere Körperflächen oder andere Gebiete als die Kopfhaut kann möglicherweise zu einer erhöhten systemischen Resorption von Minoxidil führen. Es wurden bislang keine Fälle bekannt, bei denen die lokale Anwendung von Minoxidil-Lösung zu Intoxikationen geführt hätte.

Nach versehentlicher Einnahme kann es aufgrund der Wirkstoffkonzentration von Minoxidil in Regaine® 5% Lösung zu systemischen Effekten entsprechend der pharmakologischen Wirkung des Wirkstoffs kommen (2 ml Regaine® 5% Lösung enthalten 100 mg Minoxidil, was der maximal empfohlenen Tagesdosis zur Behandlung der Hypertonie entspricht).

Anzeichen und Symptome einer Minoxidil-Intoxikation würden sich voraussichtlich als Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System in Verbindung mit einer Salz- und Wasserretention sowie Tachykardie äußern.

b) Therapie von Intoxikationen

Klinisch signifikante Tachykardien können mit β -Blockern und Ödeme mit Diuretika beherrscht werden.

Eine übermäßige Blutdrucksenkung kann durch intravenöse Infusion von physiologischer Natriumchlorid-Lösung behandelt werden. Sympathomimetika wie Adrenalin und Noradrenalin sind aufgrund ihrer übermäßigen herzanregenden Wirkung zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmazeutisch-therapeutische Gruppe:
Sonstige Dermatologika
ATC-Code: D 11 AX 01

Topische Anwendung

Der genaue Wirkungsmechanismus von topisch angewandtem Minoxidil hinsichtlich einer Beeinflussung der androgenetischen Alopezie ist nicht bekannt.

Während der klinischen Erprobung von Regaine® 5% Lösung an normo- und hypertensiven Patienten wurden keine systemischen Effekte aufgrund der geringen Minoxidil-Resorption beobachtet, die im Mittel bei 1,7 % der aufgetragenen Wirkstoffmenge liegt. In klinischen Studien wurde bei den mit Regaine® 5% Lösung behandelten Patienten eine mittlere Serumkonzentration von 1,6 ng/ml gemessen. In pharmakologischen Studien an einer hämodynamisch sensitiven Population von Probanden mit einer geringgradigen unbehandelten Hypertonie waren erst ab einer Serumkonzentration von 21,7 ng/ml geringe Effekte auf die Herzfrequenz meßbar.

Systemische Anwendung

Minoxidil wird in Form von Tabletten in der Hochdrucktherapie oral verabreicht. Als starker Vasodilatator senkt Minoxidil den systolischen und diastolischen Blutdruck durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Dadurch werden sekundäre Mechanismen im Sinne einer Gegenregula-

tion ausgelöst, wie reflektorische Zunahme des Sympathikotonus, Hemmung des Vagotonus und Beeinflussung der renalen Homöostasemechanismen, einschließlich einer Stimulation der Renin- und Aldosteronsekretion. Sie führen zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens sowie zur Natrium- und Wasserretention und damit zu Ödemen. Daher ist bei der Hochdrucktherapie mit Minoxidil die gleichzeitige Gabe eines β -Blockers und eines Diuretikums erforderlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Vergleich zu fast vollständig resorbiertem oralen Minoxidil aus Tabletten werden nur ca. 1,7 % (Individualwerte zwischen 0,3 und 4,5 %) des Wirkstoffes nach dem Auftragen von Regaine® 5% Lösung auf die intakte Kopfhaut resorbiert. Entsprechend werden bei der Anwendung von 1 ml Regaine® 5% Lösung (50 mg Minoxidil) ca. 0,85 mg Minoxidil aufgenommen. Der Einfluß von bereits bestehenden Hautkrankheiten auf die Resorption von Minoxidil ist nicht bekannt.

Die Minoxidil-Serumspiegel werden von der perkutanen Resorptionsrate des Wirkstoffes bestimmt. In 4 klinischen Studien wurden 371 Patienten für die 5 %-Minoxidil-Gruppe rekrutiert. Bei diesen wurde in 1088 Assays der Minoxidil-Serumspiegel bestimmt. Der Mittelwert lag bei 1,6 ng/ml, der niedrigste Wert bei 0,0 ng/ml und der höchste Wert bei 16,5 ng/ml. Die Behandlungsdauer in den einzelnen Studien variierte zwischen 32 und 96 Wochen, wobei keine Erhöhung der Serumspiegel mit zunehmender Behandlungsdauer zu beobachten war. Nach der letzten Anwendung von Regaine® 5% Lösung werden ca. 95 % des systemisch resorbierten Minoxidils innerhalb von 4 Tagen ausgeschieden.

Der dermale Metabolismus von Minoxidil ist nicht vollständig geklärt. In-vitro-Versuche zeigten eine nur geringe Metabolisierung von Minoxidil in der menschlichen Haut. Nach oraler Gabe wurden mindestens 90 % des applizierten Minoxidils in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit beim Menschen ist das Minoxidil-O-glucuronid. Außerdem entstehen noch einige polarere Metabolite.

Die renale Clearance entspricht der glomerulären Filtrationsrate. Minoxidil überschreitet nicht die Blut-Hirn-Schranke. Minoxidil und seine Metaboliten sind hämodialysierbar und werden vorwiegend über die Niere ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

● Akute Toxizität/ Chronische Toxizität

Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität ergaben keine für die therapeutische Anwendung relevanten Hinweise.

LD₅₀

Ratte 860 bis 1370 mg/kg KG oral

Ratte 460 – 759 mg/kg KG i.p.

Ratte >2007 mg/kg KG dermal (rasierte Haut)

Ratte m 1290 mg/kg KG s.c.

Ratte w 1670 mg/kg KG s.c.

Minoxidil wirkt nicht phototoxisch oder photoallergisch am Meerschweinchen.

Minoxidil-Lösung erwies sich aufgrund ihres Alkoholbestandteiles am Auge irritierend.

● Kanzerogenität

Kanzerogenitätsstudien am Tier (dermal und oral) ergaben Hinweise auf tumorogene Wirkungen, die aufgrund der Beteiligung hormoneller Wirkmechanismen und des hohen Sicherheitsabstandes gegenüber der Anwendungsdosierung als nicht bedeutsam eingestuft werden.

● Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie mit oralen Gaben an männliche und weibliche Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Konzeptionsrate festgestellt. Die Dosierungen entsprachen dem Ein- oder Fünffachen der beim Menschen maximal verwendeten oralen Dosierung zur Blutdrucksenkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Ethanol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Regaine® 5% Lösung ist 36 Monate haltbar. Nach Öffnen der Flasche ist die Lösung 1 Monat haltbar.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25° C lagern und aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60-ml-Polyethylenflasche mit Polypropylenkappe

Packungen mit 60 ml Lösung oder 3mal 60 ml Lösung.

Jede Packung enthält 3 verschiedene Applikatoren (Pumpspray-Applikator, Spray-Applikator mit verlängerter Spitze, Kontakt-Applikator).

6.5 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Siehe Punkt 4.2.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Pharmacia GmbH
Am Wolfsmantel 46
91058 Erlangen

Korrespondenz:
Pharmacia GmbH
91051 Erlangen
Telefon: (0 91 31) 62-0
Telefax: (0 91 31) 62-12 02

8. ZULASSUNGSNUMMER

42877.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.03.2000

10. STAND DER INFORMATION

März 2000

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig:

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung bei androgenetischer Alopezie durch topische Anwendung noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat für dieses Arzneimittel für die entsprechende Anwendung der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf