

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loniten 5 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 5 mg Minoxidil.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* 1 Tablette enthält 94 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis hellbraune, runde, bikonvexe Tablette mit Prägung „5“ auf einer Seite und einer Bruchrille auf der anderen Seite sowie der Prägung „U“ links und rechts von der Bruchrille

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Bluthochdruck, wenn maximale therapeutische Dosen anderer besser verträglicher Antihypertonika auch in Kombination (Kombination aus Betablocker, Diuretikum und Vasodilatator oder vergleichbare Dreifach-Kombinationen) keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben (therapieresistente Hypertonie).

Loniten sollte immer gleichzeitig mit einem Diuretikum und einem Betablocker gegeben werden.

Loniten wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei Kindern unter 12 Jahren nur bei schwerer Hypertonie in Verbindung mit Zielorganschäden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### *Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 mg pro Tag.

Später kann die Dosierung bis auf 20 mg, danach auf 40 mg täglich (in einer oder zwei getrennten täglichen Dosen) gesteigert werden, wenn es für die optimale Blutdruckkontrolle erforderlich ist. Die Dosissteigerungen sollten in Schritten von 5 bis 10 mg Minoxidil pro Tag in dreitägigen oder längeren Abständen durchgeführt werden.

Wenn eine Dosis von 50 mg Minoxidil pro Tag erreicht ist, kann die Steigerungsrate 25 mg Minoxidil pro Tag betragen.

Die Abstände zwischen stufenweisen Dosisänderungen sollten zumindest drei Tage betragen. Wenn eine raschere Blutdrucksenkung erforderlich ist, können bei sorgfältiger Beobachtung des Patienten (ständige Blutdruckkontrolle) Dosiserhöhungen um jeweils 5 mg Minoxidil alle sechs Stunden vorgenommen werden.

Empfohlene Höchstdosis: 100 mg pro Tag

### Begleittherapie

Vor der erstmaligen Verabreichung von Loniten wird empfohlen, den Patienten auf eine Behandlung mit einem Diuretikum und einem Betablocker einzustellen. Wird ein anderes Sympatholytikum wie z. B. Labetalol, Methyldopa oder Clonidin angewendet, so sollte die Anfangsdosis von Loniten kleiner sein.

Bei Dialysepatienten ist die zusätzliche Gabe von Diuretika im Allgemeinen nicht notwendig.

Bei Patienten unter 12 Jahren und bei Patienten mit trotz Glykosidgabe nicht ausreichend kompensierter Herzinsuffizienz kann auf die Gabe eines Sympatholytikums verzichtet werden.

### *Diuretika*

Die Therapie mit Loniten muss mit einer ausreichenden diuretischen Behandlung unterstützt werden, um einen ausgeglichenen Salz- und Wasserhaushalt bei allen Nichtdialysepatienten zu gewährleisten.

Die Dosierung ist der Loniten Therapie entsprechend anzupassen.

Wenn bei der Gabe von Thiaziddiuretika oder Chlortalidon dennoch eine übermäßige Wasserretention mit einer Gewichtszunahme von mehr als 2 kg erfolgt, sollte Spironolacton mit verabreicht oder auf Furosemid umgestellt werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte das Diuretikum dem Körpergewicht entsprechend dosiert werden.

### *Sympatholytika*

Um eine Erhöhung der Herzfrequenz mit Loniten zu vermeiden, werden zu Beginn der Therapie mit Loniten die meisten Patienten ein Betasympatholytikum benötigen. Medikamente der Wahl sind Betarezeptorenblocker in einer Dosierung entsprechend 80 bis 160 mg Propranolol pro Tag für Erwachsene. Höhere Dosen können benötigt werden, wenn die Herzfrequenz bei bereits mit Betarezeptorenblockern behandelten Patienten um mehr als 20 Schläge pro Minute ansteigt oder wenn bei gleichzeitiger Einleitung der Therapie mit Loniten und einem Betarezeptorenblocker die Herzfrequenz um mehr als 10 Schläge pro Minute zunimmt. Sind Betarezeptorenblocker kontraindiziert, so können Methyldopa (250 bis 500 mg 2 mal täglich) oder Clonidin (0,15 mg 2 mal täglich) eingesetzt werden. Die Therapie mit diesen Arzneimitteln sollte jedoch mindestens 24 Stunden vor Beginn der Loniten-Therapie begonnen werden.

## **Besondere Patientengruppen**

### ***Kinder unter 12 Jahren***

Die Anwendung von Minoxidil bei Kindern ist auf Kinder mit schwerer Hypertonie in Verbindung mit Zielorganschäden beschränkt, sofern eine Behandlung mit anderen Therapien erfolglos war. Es ist ausdrücklich festzuhalten, dass die Erfahrungen mit Kindern, v. a. mit Kleinkindern, sehr begrenzt sind. Die Dosierungsempfehlungen können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur als eine grobe Richtlinie für die Behandlung angesehen werden, da sie auf einigen wenigen Fallberichten und Studien an einer geringen Zahl von Kindern beruhen. Eine sorgfältige Dosistitration ist wesentlich.

Die empfohlene Anfangsdosierung basierend auf diesen Berichten beträgt 0,2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag in einer einzelnen oder zwei getrennten Dosen. Eine vorsichtige Dosissteigerung mit Schritten von 0,1 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht in dreitägigen oder längeren Abständen bis zur optimalen Blutdruckkontrolle ist erforderlich. Der wirksame Dosisbereich ist 0,25 bis 1,0 mg/kg pro Tag.

Eine maximale Tagesdosis von 50 mg sollte nicht überschritten werden.

Die Behandlung mit Minoxidil bei Kindern sollte immer nur unter Aufsicht eines entsprechenden Spezialisten im Krankenhaus begonnen werden.

### ***Ältere Patienten (> 65 Jahre)***

Obwohl keine Studien bezüglich eines Zusammenhanges zwischen dem Alter und der Wirksamkeit von Minoxidil vorliegen, reagieren ältere Personen möglicherweise stärker auf den blutdrucksenkenden Effekt. Zusätzlich dürfte das Risiko einer Minoxidil-induzierten Hypothermie bei älteren Menschen erhöht sein. Da sich die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtern kann, wird empfohlen, die Dosierung von Minoxidil initial so gering wie möglich zu halten und die Patienten entsprechend zu überwachen.

### ***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Minoxidil reduziert. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) oder bei Dialysepatienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.4). Loniten sollte nach der Dialyse oder mindestens 2 Stunden vor Beginn der Dialyse eingenommen werden.

### ***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden, wobei die Therapie mit einer reduzierten Dosis einmal täglich begonnen und in weiterer Folge auf die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung der gewünschten therapeutischen Wirkung titriert werden sollte (siehe Abschnitt 5.2).

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen

Loniten Tabletten sind mit Flüssigkeit einzunehmen.

Die tägliche Loniten-Dosis kann als Einzelgabe oder aufgeteilt auf zwei Tagesgaben eingenommen werden.

Beträgt die gewünschte Senkung des diastolischen Blutdrucks jedoch mehr als 30 mmHg, so sollte die Dosierung auf zwei Gaben verteilt werden, um die täglichen Blutdruckschwankungen möglichst klein zu halten.

Die Einstellung mit Minoxidil sollte in einer Spezialambulanz oder -klinik vorgenommen werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch die genannten Institutionen müssen gewährleistet sein.

Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung ist Loniten zur dauernden Anwendung geeignet.

Die Beendigung der Loniten-Therapie soll ausschleichend erfolgen („Rebound-Effekt“).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Minoxidil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Phäochromozytom (aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung von Minoxidil kann die Katecholaminsekretion des Tumors angeregt werden)
- akuter Herzinfarkt
- labile Hypertonie
- pulmonale Hypertonie infolge einer Mitralstenose
- bestehender Perikarderguss

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Vorsicht ist geboten bei

- bereits bestehender Koronar- oder Herzinsuffizienz
- Angina pectoris
- herabgesetzter Nierenfunktion bzw. Nierenversagen: Die Dosis ist entsprechend der Wirkung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit Ödemneigung

##### Myokardinfarkt

Patienten nach einem Myokardinfarkt dürfen erst dann mit Loniten behandelt werden, wenn sich ihr Zustand stabilisiert hat.

##### Angina pectoris

Loniten darf bei Patienten mit Angina pectoris nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da Minoxidil ein Vasodilatator ist, kann eine Reflextachykardie auftreten und bei Patienten mit entsprechendem Risiko auch zu Angina pectoris führen. Die durch Loniten verursachte Reflextachykardie kann Angina-pectoris-Symptome bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verstärken.

Zur Prophylaxe oder Abschwächung einer möglichen Tachykardie beziehungsweise einer Angina pectoris sollte Loniten zusammen mit einem Betablocker oder einem anderen Sympathikusblocker verabreicht werden.

##### EKG-Veränderungen

Schon bald nach Beginn einer Behandlung mit Loniten zeigen etwa 60 % der Patienten EKG-Veränderungen bezüglich Richtung und Größe der T-Wellen. Stärkere Veränderungen können auch das ST-Segment betreffen ohne gleichzeitige Hinweise auf eine Ischämie. Diese asymptomatischen Veränderungen (T-Inversionen) bilden sich normalerweise unter Weiterführung der Behandlung mit Loniten zurück. Bei Absetzen der Behandlung mit Loniten normalisiert sich das EKG wieder auf die Ausgangssituation vor der Behandlung.

##### Blutbildveränderungen

Thrombozytopenie und Leukopenie wurden in seltenen Fällen beschrieben.

##### Perikarditis/Perikarderguss

Obwohl es keinen eindeutigen Beweis für einen Kausalzusammenhang gibt, wurde des Öfteren über das Auftreten von Perikarditis in Verbindung mit der Einnahme von Minoxidil berichtet.

Ein Perikarderguss und gelegentlich eine Perikardtamponade wurden bei etwa 3 - 5 % der mit Loniten behandelten Patienten ohne Dialyse beschrieben. Während der Perikarderguss in vielen Fällen mit anderen möglichen Ätiologien in Zusammenhang gebracht werden kann, gab es auch Fälle, wo diese anderen möglichen Ursachen für einen Perikarderguss nicht vorlagen. Die Patienten sind hinsichtlich der Symptome eines Perikardergusses genau zu überwachen, um bei diesbezüglichem Verdacht entsprechende Untersuchungen (unter anderem Echokardiographie) durchführen zu können. Stärkere diuretische Therapie, Dialyse, Herzbeutelpunktion und/oder chirurgische Intervention können indiziert sein. Bleibt der Erguss dennoch bestehen, ist das Absetzen von Loniten zu erwägen - dies unter Anwendung anderer Mittel zur Kontrolle der Hypertonie und Berücksichtigung des klinischen Zustandes des Patienten.

### Salz- und Flüssigkeitsretention

Bei alleiniger Anwendung kann Loniten zu einer signifikanten Salz- und Flüssigkeitsretention und damit zu klinischen Zeichen wie Ödemen und zu einer Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz bis zur Dekompensation bei manchen Patienten führen. Zur Prophylaxe der Flüssigkeitsretention muss Loniten daher zusammen mit einem Diuretikum verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Es kann zu einer Hämodilution kommen, die zu einer vorübergehenden Verminderung von Hämatokrit und Hämoglobin sowie der Erythrozytenzahl (zunächst um ca. 7 %, um dann auf Werte vor der Behandlung zurückzugehen), führt. Gleichzeitig ist die Kochsalzzufuhr zu reduzieren, und es sind regelmäßige Kontrollen des Gewichts sowie des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts durchzuführen. Sollte dies nicht genügen, so ist das Absetzen von Loniten zu erwägen - dies unter Anwendung anderer Mittel zur Kontrolle der Hypertonie und Berücksichtigung des klinischen Zustandes des Patienten.

Eine stärkere Salz- und Flüssigkeitsretention (mehr als 1 - 1,5 kg) kann die Wirksamkeit von Loniten vermindern. Daher sollten die Patienten unbedingt angewiesen werden, auf die Einhaltung der Diuretika Therapie zu achten, und kontinuierliche Aufzeichnungen über den Verlauf des Körpergewichts zu machen.

### Nierenfunktionsstörungen und/oder Dialyse

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Behandlung mit Loniten besonders auf ein Gleichgewicht des Salz- und Flüssigkeitshaushalts zu achten.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz/Dialyse könnte eine Dosisreduktion von Loniten erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren ist unbedingt eine individuelle Dosisanpassung von Minoxidil, Betablockern und Diuretika erforderlich. Die Kinder sollten unter engmaschiger Überwachung durch entsprechend geschultes Fachpersonal in einem Krankenhaus stehen. Vorsicht ist bei schweren Nierenfunktionseinschränkungen geboten. Auf die Entwicklung von peripheren Ödemen oder von Zeichen, die eine Herzinsuffizienz oder einen Perikard- oder Pleuraerguss vermuten lassen, ist besonders zu achten. Die Nierenfunktion sowie Körpergewicht und Harnvolumen sind zu überwachen.

Für die Dauer der Behandlung mit Minoxidil sind regelmäßige Kontrollen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sind Eltern/Betreuungspersonen über das wahrscheinliche Auftreten einer Hypertrichose zu unterrichten.

### Hypertrichose

Patienten sind vor Therapiebeginn über die wahrscheinlich auftretende Hypertrichose zu informieren. Bei den meisten Patienten wird eine Verlängerung, Verdichtung und verstärkte Pigmentierung der feinen Körperbehaarung beobachtet. Üblicherweise treten diese Erscheinungen 3 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn zuerst im Gesicht auf (beginnend an den Schläfen, zwischen den Augenbrauen, an der Stirn) und generalisieren später. Sie können bei fortgesetzter Behandlung leicht zurückgehen. Bei weniger als 10 % der Patienten war die Hypertrichose jedoch schwer oder nicht tolerierbar. Eine spontane Rückbildung auf den Zustand vor Behandlungsbeginn ist innerhalb von ein bis sechs Monaten nach Behandlungsende zu erwarten. Endokrine Störungen, die den abnormen Haarwuchs erklären würden, wurden bisher nicht festgestellt.

Loniten Tabletten sind wegen der Möglichkeit schwerer systemischer Nebenwirkungen keinesfalls geeignet für die Anwendung bei unterschiedlichen Formen der Alopezie.

### Lactose

Loniten Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Antihypertensiva

Die gleichzeitige Gabe von Loniten und anderen Antihypertensiva oder sonstigen blutdrucksenkenden Medikamenten kann einen additiven Effekt hervorrufen.

Im Zusammenhang mit einer kurz vorher abgeschlossenen oder noch laufenden Therapie mit Guanethidin kann es nach Minoxidil zu schwerwiegender Blutdrucksenkung und/oder orthostatischen Reaktionen kommen. Daher sollte die Auswaschphase von Guanethidin vor Beginn der Loniten-Behandlung nach Möglichkeit abgeschlossen sein. Guanethidin muss mindestens vierzehn Tage vor Beginn der Loniten-Therapie abgesetzt werden. Die beiden Substanzen sollten nicht miteinander kombiniert werden. Ist das zeitgerechte Absetzen nicht möglich, sollte die Therapie mit Minoxidil stationär begonnen und der Patient sorgfältig bezüglich orthostatischer Reaktionen überwacht werden.

Verstärkte orthostatische Reaktionen können auch im Zusammenhang mit Bethanidin oder Alpha-Rezeptorenblockern, die nicht vorwiegend oder ausschließlich  $\alpha_1$ -Rezeptoren blockieren, vorkommen.

$\beta$ -Rezeptorenblocker unterdrücken die reflexbedingte Tachykardie, ebenso die erhöhte Plasmareninaktivität und Aldosteronsekretion, die in Begleitung mit Minoxidil auftreten.

### Nitrate und Narkotika

Additive Wirkungen von Loniten mit Nitraten bzw. bei chirurgischen Interventionen verwendeten Narkotika sind zu beachten.

### Neuroleptika

Es wurde eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Minoxidil und Neuroleptika beobachtet.

### Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Minoxidil.

### Diuretika

Eine Minoxidil-bedingte Salz- und Wasserretention kann gewöhnlich mit Diuretika wirksam eingeschränkt werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Minoxidil bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Loniten wird daher zur Anwendung während der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die nicht entsprechend verhüten, nicht empfohlen. Nach Minoxidil-Exposition während der Schwangerschaft wurde bei Neugeborenen Hypertrichose beschrieben.

### Stillzeit

Für Minoxidil wurde ein Übertritt in die Muttermilch beim Menschen berichtet. Ein Risiko für das gestillte Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es muss daher eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen beendet oder die Loniten Therapie abgesetzt bzw. darauf verzichtet wird. Dabei müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden.

## Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten bezüglich der Anwendung von Minoxidil beim Menschen vor. Informationen zu einer Fertilitätsstudie an Ratten, siehe Abschnitt 5.3.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Minoxidil auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Durch individuell unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie und eventuell auftretenden Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Müdigkeit kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zu Tätigkeiten, die besondere Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Therapie mit Minoxidil beobachtet und mit folgenden Häufigkeiten berichtet:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* Thrombozytopenie, Leukopenie

*Sehr selten:* hämolytische Anämie

*Nicht bekannt:* Reduktion der Erythrozytenzahl, des Hämatokrits, des Hämoglobins

### Erkrankungen des Immunsystems

*Selten:* allergische Reaktionen, antinukleäre Antikörper

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Häufig:* Flüssigkeitsretention [Ödeme (vor allem im Gesicht, in der Augenregion und an den Händen, aber auch Lungenödeme sind möglich), Körpergewichtszunahme bis zur dekompensierten Herzinsuffizienz und eventuell Perikarderguss (gelegentlich mit Tamponade)]

*Selten:* Glucoseintoleranz

### Erkrankungen des Nervensystems

*Selten:* Parästhesien, Kopfschmerzen

### Herzerkrankungen

*Sehr häufig:* Tachykardie, Perikarditis

*Häufig:* Perikarderguss (gelegentlich mit Tamponade)

*Selten:* pulmonale Hypertonie

*Nicht bekannt:* Angina pectoris

Gefäßerkrankungen

*Selten:* Vasodilatation, Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Pleuraergüsse

*Selten:* Brustschmerzen, Lungeninfiltrate

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Gastrointestinale Störungen

*Selten:* Übelkeit, Erbrechen, Verfärbung der Zähne

Leber- und Gallenerkrankungen

*Selten:* abnorme Leberfunktionswerte (nach Absetzen reversibel)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Sehr häufig:* Hypertrichose und Veränderungen der Haarfarbe (diese treten bei der Mehrzahl der Patienten während der Therapie auf, sind jedoch nach Absetzen reversibel – siehe Abschnitt 4.4)

*Häufig:* Hautrötung

*Selten:* Hautausschläge, einschließlich selten vorkommendem großblasigem Exanthem und Erythema exsudativum multiforme majus (Stevens-Johnson-Syndrom), Pruritus

*Nicht bekannt:* toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Selten:* Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Selten:* Natriumretention, Wasserretention

*Nicht bekannt:* Anstieg von BUN und Kreatinin (reversibel)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Gelegentlich:* Empfindlichkeit der Brust

*Selten:* Gynäkomastie, Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Selten:* Müdigkeit, Asthenie, Gewichtsverlust

*Nicht bekannt:* periphere Ödeme mit oder ohne Gewichtszunahme

Untersuchungen

*Sehr häufig:* Veränderungen im EKG (siehe Abschnitt 4.4)

*Nicht bekannt:* Anstieg der alkalischen Phosphatase

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen nach der Marktzulassung beschreiben in einer Analyse von 50 Fallberichten über Patienten unter peroralem Minoxidil einen Fall einer zweijährigen Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz und Peritonealdialyse in der Anamnese, bei der sich ein Perikarderguss entwickelte, von dem sie sich nach der Behandlung erholte.

Die geschätzte Gesamtexposition (basierend auf Daten von nur 9 Monaten) betrug etwa 17.000 Patientenjahre, allerdings ohne nennenswerte Anwendung bei Kindern.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 Wien  
 Österreich  
 Fax: +43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Wenn es zu übermäßiger Blutdrucksenkung kommt, tritt diese höchst wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer Restblockierung des sympathischen Nervensystems auf (Guanethidin-ähnliche Effekte oder  $\alpha_1$ -Rezeptorenblockierung), gelegentlich Entwicklung einer Oligurie

### Therapie bei Überdosierung

Die empfohlene Behandlung ist die Infusion physiologischer Kochsalzlösung zur Erhaltung des Blutdrucks und zur Erleichterung der Harnbildung.

Sympathomimetika wie Adrenalin (Epinephrin) oder Noradrenalin (Norepinephrin) sollten aufgrund ihrer überwiegend kardiostimulierenden Wirkung vermieden werden.

Phenylephrin, Angiotensin II und Vasopressin, welche die blutdrucksenkende Wirkung von Loniten aufheben, sollten nur verabreicht werden, wenn eine Mangel durchblutung eines lebenswichtigen Organs besteht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* Antihypertonika, Mittel mit Wirkung auf die arterielle Gefäßmuskulatur, Pyrimidinderivate

*ATC-Code:* C02DC01

#### *Therapeutische Wirkung und Wirkmechanismus*

Minoxidil ist ein oral wirksamer Vasodilatator, der erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte senkt. Die Wirkung wird durch Erweiterung der glatten Gefäßmuskulatur peripherer Arteriolen erzielt. Als Wirkungsort für die relaxierende Wirkung von Minoxidil muss die glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße angesehen werden. Der aktive Metabolit von Minoxidil aktiviert die ATP-modulierten Kaliumkanäle ( $K^+_{ATP}$ ) und führt so zu  $K^+$  Efflux, Hyperpolarisierung und Entspannung der glatten Muskulatur. Die biochemischen Mechanismen der Senkung des peripheren Widerstandes sind jedoch bis dato nicht endgültig geklärt. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Kalziumaufnahme in die Zellen während der Depolarisation durch Minoxidil blockiert wird. Verschiedene Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass nach Verabreichung von Minoxidil sekundäre Mechanismen aktiviert werden, die dann die Vasodilation bewirken.

Wirkungseintritt nach ca. 30 Minuten, Wirkungsmaximum nach ca. 2 bis 3 Stunden, Wirkungsdauer ca. 24 Stunden

### *Folgewirkungen*

Über Barorezeptoren vermittelte sympathische Reflexe steigern sekundär Herzfrequenz und myokardiale Kontraktilität und damit das Herzzeitvolumen. Des Weiteren wird durch Sympathikusstimulierung die Plasminogenaktivität erhöht, was eine erhöhte Angiotensin-II-Konzentration mit konsekutiver Zunahme der Aldosteronsekretion zur Folge hat. Dadurch wird die renale Natriumausscheidung vermindert und das extrazelluläre Volumen erhöht. Der Pulmonaldruck kann vereinzelt nach alleiniger Gabe von Minoxidil ansteigen, er fällt aber unter der empfohlenen Begleittherapie (Betablocker und Diuretika) ab.

### *Kinder und Jugendliche*

Da eine schwere Hypertonie, die eine Therapie mit mehreren Arzneimitteln erfordert, bei Kindern eher selten ist, war die Anwendung von Minoxidil bei Kindern im klinischen Entwicklungsprogramm beschränkt und ist dies auch in der veröffentlichten Literatur geblieben. Die für Kinder bis 10 Jahre verfügbaren Daten sind sehr begrenzt und umfassen etwa 40 Patienten, von denen acht jünger als ein Jahr waren.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Minoxidil wird beim Menschen nach oraler Applikation im Gastrointestinaltrakt zu mindestens 90 % resorbiert. Minoxidil erscheint innerhalb von 30 Minuten im Plasma. Maximale Plasmaspiegel treten 60 Minuten nach Einnahme auf.

Vergleichende Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Tabletten und oralen Lösungen (jeweils 5 mg Minoxidil) an Hypertonikern zeigten bioäquivalentes Verhalten hinsichtlich der durchschnittlichen Fläche unter den Serumspiegelkurven (AUC), maximaler Blutkonzentrationen, Zeit bis zu deren Erreichen (ca. 40 Minuten) sowie der Wirkqualität (Blutdrucksenkung). Die chronische orale Applikation von Minoxidil führt weder zu einer Kumulation noch zu einer Veränderung des Verfügbarkeitsverhaltens gegenüber einer Einmalapplikation.

### Verteilung

Minoxidil wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Es passiert nicht die Bluthirnschranke.

### Biotransformation

Mindestens 90 % des applizierten Minoxidils werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit beim Menschen ist das Minoxidil-O-glucuronid.

Außerdem entstehen noch einige polare Metabolite. Die bekannten Metabolite haben eine geringere antihypertensive Wirkung als der Wirkstoff selbst.

### Elimination

Minoxidil hat beim Menschen eine durchschnittliche Halbwertszeit von ca. 4 Stunden und wird zu 10 % über die Niere ausgeschieden. Die Wirkungsdauer hält jedoch einige Tage an.

Minoxidil und seine Metabolite sind dialysierbar.

Die renale Clearance von Minoxidil entspricht der glomerulären Filtrationsrate.

Unter Minoxidil konnten keine wesentlichen Änderungen der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses festgestellt werden.

Es liegen derzeit keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Minoxidil bei Kindern und Jugendlichen vor.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Pharmakokinetik von Minoxidil wurde bei Patienten mit mittel bis schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter Zirrhose erhielten 8 Patienten mit einer durch eine Biopsie bestätigten Zirrhose und 8 gesunde Probanden Minoxidil in einer Dosis von 5 mg verabreicht. Die Eliminationsratenkonstante von Minoxidil war bei Patienten mit Zirrhose signifikant um etwa 21 % reduziert. Die AUC war zwar statistisch nicht signifikant erhöht, lag aber bei den Patienten mit Zirrhose um etwa 50 % höher als bei den gesunden Probanden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte daher eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden, wobei die Therapie mit einer reduzierten Dosis einmal täglich begonnen und in weiterer Folge auf die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung der gewünschten therapeutischen Wirkung titriert werden sollte.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition mit Dosierungen im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten.

#### *Chronische Toxizität*

In nicht-klinischen Studien an verschiedenen Tiergattungen induzierte Minoxidil verschiedene kardiale Läsionen, einschließlich nekrotischer und hämorrhagischer Läsionen des Myokards und der Papillarmuskeln, sowie Herzhypertrophie und -dilatation. Diese Veränderungen traten nur in Verbindung mit einer markanten Hypotonie und Tachykardie auf und lassen eher auf hämodynamischen und/oder hypoxischen Stress schließen als auf eine direkte Zytotoxizität.

Mit zunehmender Erfahrung mit dem Arzneimittel zeigt sich, dass diese kardialen Läsionen bei Menschen unter Minoxidiltherapie nicht auftreten.

Nach täglichen oralen Minoxidil Gaben von 0,5 mg/kg Körpergewicht während mehrerer Tage bis zu einem Monat oder mehr wurden bei Hunden makroskopisch sichtbare hämorrhagische Läsionen am rechten Herzvorhof gefunden. Bei keiner der anderen untersuchten Tierarten konnten ähnliche Veränderungen festgestellt werden. Die mikroskopische Untersuchung ergab: Ersatz der myokardialen Zellen durch proliferierende Fibroblasten und Angioblasten, Phagozytose und Hämosiderinansammlung in Makrophagen.

Weitere Veränderungen bei Langzeitstudien an Ratte, Hund und Affe waren Herzhypertrophie und bei Ratten Herzdilatation. Man nimmt an, dass die Hypertrophie mit einer massiven Flüssigkeitsüberladung zusammenhängt, da durch die Gabe eines Diuretikums (Hydrochlorothiazid) beim Affen das vergrößerte Herzgewicht wieder entsprechend der zurückgewonnenen Kontrolle über Salz- und Wasserretention vermindert wurde. Bei einer Studie am Hund über eine Dauer von einem Jahr wurde im Perikard serös-blutige Flüssigkeit festgestellt.

#### *Kanzerogenität*

In oralen Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen, die für oral verabreichtes Minoxidil als am relevantesten angesehen wurden, wurde bei Ratten kein kanzerogenes Potenzial festgestellt, und die bei Mäusen beobachteten Tumore wurden als Zufallsbefunde erachtet.

Eine dermale Kanzerogenitätsstudie an Mäusen zeigte eine erhöhte Inzidenz von hormonbedingten Tumoren, die jedoch als für den Menschen nicht relevant erachtet wurden.

#### *Mutagenität*

Minoxidil erwies sich in keiner der zahlreichen Prüfungen auf mutagenes Potential als mutagen.

### *Reproduktionstoxikologie*

In einer Fertilitätsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Konzeptionsrate festgestellt. Die höchste Dosis, mit der diese unerwünschte Wirkung bei Ratten noch nicht beobachtet wurde (No Observed Adverse Effect Level/NOAEL), betrug 1 mg/kg pro Tag.

Teratogenität wurde bei Ratten mit Dosierungen über 80 mg/kg/Tag gezeigt.

Bei Kaninchen war die orale Anwendung von Minoxidil in Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch waren, mit Hinweisen auf eine vermehrte fetale Resorption verbunden. Teratogenität wurde bei Kaninchen keine festgestellt.

Daten zu Toxizitätsstudien an Jungtieren sind nicht verfügbar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose  
Mikrokristalline Zellulose  
Maisstärke  
Siliziumdioxid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen aus Aluminium/PVC zu 100 Stück

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18118

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juni 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2016

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig