

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Loniten 10 mg comprimidos.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 10 mg de minoxidil.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 90 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, con la impresión “10” en la cara sin ranurar y, en la cara opuesta ranurada, con las impresiones “U” en un lado de la ranura y “137” en el otro lado de la misma.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Loniten está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial grave, sintomática o asociada a lesiones en órganos periféricos, que no responde al tratamiento habitual con un diurético en combinación con un segundo fármaco antihipertensivo.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Loniten se administra por vía oral.

Antes de administrar Loniten se recomienda que la terapia antihipertensiva se ajuste a un régimen consistente en un diurético y un bloqueante beta adrenérgico. Si se emplean otros inhibidores del sistema nervioso simpático la dosis inicial de Loniten debe ser reducida (ver sección 4.4).

*Pacientes adultos y de más de 12 años:*

La dosis inicial recomendada es de 5 mg al día. Si es necesario, esta dosis puede incrementarse posteriormente hasta 20 mg y luego a 40 mg diarios (como una dosis única o en dos dosis divididas). Los aumentos de dosis deben hacerse en incrementos de 5 mg a 10 mg de minoxidil al día, a intervalos de tres días o más. Si se alcanza una dosis de 50 mg de minoxidil, podrá aumentarse la dosis en 25 mg de minoxidil al día hasta una dosis máxima de 100 mg por día.

Si la disminución deseada de la presión arterial diastólica supera los 30 mmHg, la dosis debería dividirse en dos tomas diarias para mantener las fluctuaciones de la presión arterial diaria al mínimo.

En casos de hipertensión aguda, grave y peligrosa para la vida, se puede conseguir una reducción más rápida de la tensión arterial mediante incrementos de la dosis de 5 mg cada 6 horas y sometiendo al paciente a una monitorización continua de la presión sanguínea.

*Pacientes menores de 12 años de edad:*

El uso de minoxidil en niños está restringido a los niños con hipertensión grave asociada con daño en órganos diana cuando otros tratamientos han fracasado. Los datos sobre el uso de minoxidil en los niños son muy limitados, especialmente en lactantes.

Actualmente las recomendaciones posológicas sólo pueden considerarse como una guía para el tratamiento ya que se basan en la publicación de algunos informes de casos y estudios que incluyeron un pequeño número de niños. La dosis inicial utilizada en base a estos informes es de 0,2 mg/kg de minoxidil como una dosis única o dividida. Es esencial una titulación cuidadosa en incrementos de 0,1 a 0,2 mg/kg/día a intervalos de al menos 3 días. El rango de dosis eficaz es de 0,25 a 1,0 mg/kg/día. La dosis máxima es de 50 mg/día.

El tratamiento de niños con minoxidil solo debe iniciarse en el hospital y bajo la estrecha supervisión de un especialista.

*Insuficiencia renal:*

Los pacientes con insuficiencia renal o sometidos a diálisis crónica pueden requerir dosis más bajas (ver sección 4.4).

*Insuficiencia hepática:*

En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática, debe tenerse en cuenta la conveniencia de ajustar la dosis, comenzando el tratamiento con una dosis reducida una vez al día y aumentándola gradualmente hasta alcanzar la dosis eficaz más baja necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Ver sección 5.2.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con feocromocitoma, debido a que el fármaco puede estimular la secreción de las catecolaminas del tumor debido a su acción antihipertensiva.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Retención hidrosalina:

Si se toma Loniten solo, éste puede producir una retención significativa de sal y agua que conduzca a signos físicos como edema y deterioro clínico de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca. Puede producirse hemodilución que conduzca a una disminución de los valores de hematocrito, hemoglobina y cuenta de eritrocitos (aproximadamente en un 7% al inicio para luego recuperar los niveles obtenidos antes del tratamiento). Por tanto en todos los pacientes que toman Loniten, es necesario el tratamiento con diuréticos, sólo o en combinación con una restricción de la ingesta de sal. Debe vigilarse el peso y el equilibrio hidroelectrolítico de los pacientes y si hay evidencia de retención de líquidos, debe iniciarse un tratamiento más enérgico con diuréticos que puede incluir restricción salina. (ver secciones 4.1 y 4.8).

Una retención hidrosalina, con aumentos de peso entre 1-1,5 kilos, puede reducir la eficacia de Loniten. Debe advertirse a los pacientes para que vigilen su peso y de la importancia del tratamiento concomitante con diuréticos.

### Taquicardia:

Como Loniten es un vasodilatador, puede producirse taquicardia refleja y posiblemente angina de pecho. Se recomienda que Loniten se utilice en combinación con bloqueantes beta-adrenérgicos u otros depresores del sistema nervioso simpático para bloquear o prevenir esa respuesta.

### Dermatológico (hipertrichosis):

En la mayoría de los pacientes tratados con Loniten se produce la elongación, engrosamiento y obscurecimiento del pelo corporal (hipertrichosis). No se han hallado anomalías endocrinas que expliquen el crecimiento anormal del pelo. Debe advertirse a todos los pacientes de esta posibilidad, especialmente molesta en niños y mujeres, antes de empezar el tratamiento. Normalmente este efecto se desarrolla entre las 3-6 semanas del inicio del tratamiento. A los 1-6 meses de interrumpir el tratamiento puede esperarse la reversión espontánea hasta el estado anterior al tratamiento.

### Alteraciones en exploraciones complementarias:

Al poco tiempo de iniciar el tratamiento con Loniten, aproximadamente el 60% de los pacientes presentan alteraciones del ECG en la dirección y magnitud de las ondas T. Las grandes alteraciones pueden invadir el segmento ST, sin estar acompañadas de evidencia de isquemia. Estos cambios asintomáticos desaparecen normalmente al continuar con el tratamiento con Loniten. Si se interrumpe el tratamiento con Loniten, el ECG revierte al estado anterior al tratamiento.

### Pericarditis, derrame y taponamiento pericárdico

Aunque no existe evidencia de una relación causal, se han producido múltiples notificaciones de pericarditis en asociación con Loniten.

En un 3% - 5% de los pacientes tratados que no estaban en diálisis se ha observado derrame pericárdico y ocasionalmente taponamiento. Aunque en muchos casos, el derrame pericárdico está asociado con otras potenciales etiologías, se han producido casos en los que estas causas potenciales de derrame no estaban presentes. Debe vigilarse con cuidado a los pacientes ante cualquier indicio de derrame pericárdico y se realizará ecocardiografía confirmatoria. Podría ser necesario realizar pericardiocentesis o cirugía. Si persiste el derrame debe considerarse la retirada de Loniten ante la disponibilidad de otros medios para controlar la hipertensión y el estado clínico del paciente.

### Población pediátrica

Los niños requieren dosis totalmente específicas e individualizadas de minoxidil, betabloqueantes y diuréticos. Deben estar bajo estrecha supervisión de un especialista en el hospital. Se requiere precaución cuando haya un deterioro renal significativo. La aparición de edema periférico o de cualquier signo que sugiera insuficiencia cardíaca congestiva o derrame pericárdico o pleural debe ser observado cuidadosamente. Debe controlarse la función renal. Debe vigilarse el peso corporal y la diuresis. Debe garantizarse un seguimiento regular durante el tratamiento con minoxidil. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a padres y cuidadores de la posible aparición de hipertrichosis.

### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis pueden requerir dosis más bajas de minoxidil (ver sección 4.2).

### Infarto de miocardio

Los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio sólo deben ser tratados con Loniten una vez que se ha alcanzado un estado postinfarto estable.

Este medicamento contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El efecto de Loniten puede ser aditivo al de los antihipertensivos administrados concomitantemente.

La interacción de Loniten con los bloqueantes simpáticos como guanetidina o betanidina puede producir una reducción excesiva de la presión arterial y/u ortostasis. Si es posible, la guanetidina debe suspenderse antes del inicio del tratamiento con Loniten. Si ésto no es posible, el tratamiento con Loniten debe iniciarse en un hospital y debe vigilarse estrechamente al paciente para evitar los episodios ortostáticos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos sobre el uso de minoxidil en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de Loniten durante el embarazo ni en mujeres que estén en edad fértil y que no estén usando medidas anticonceptivas. Se ha notificado hipertriosis neonatal tras la exposición a minoxidil durante el embarazo.

##### Lactancia

Minoxidil se excreta en la leche humana. No se puede excluir el riesgo para el lactante. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/ evitar el tratamiento con minoxidil debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas machos y hembras, se encontró una disminución de la tasa de concepción, dependiente de la dosis. El nivel en el que no se observó el efecto adverso para este hallazgo fue de 1 mg/kg por día en las ratas tratadas.

Se ha demostrado teratogenicidad en la rata a dosis superiores a 80 mg/kg/día. La administración oral de minoxidil se ha asociado con evidencia de un incremento de reabsorción fetal en conejos a las dosis asociadas con toxicidad materna. No se ha demostrado teratogenicidad en conejos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por la respuesta individual al tratamiento, especialmente al inicio de la terapia.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Durante el tratamiento con los comprimidos de minoxidil se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
<b>Trastornos cardiacos</b>	Muy frecuentes	Taquicardia, pericarditis
	Frecuentes	Derrame pericárdico, taponamiento cardiaco
	No conocida	Angina de pecho
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Poco frecuentes	Derrame pleural
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Trastorno gastrointestinal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	No conocida	Edema periférico, asociado o no a ganancia de peso
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuentes	Retención hidrosalina, edema
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Poco frecuentes	Dolor de la mama a la palpación
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Hipertrichosis, cambios de color del pelo
	Raras	Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa, erupción cutánea
	No conocida	Necrolisis epidérmica tóxica
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	ECG anormal
	No conocida	Creatinina en sangre aumentada Urea en sangre aumentada

*Pacientes pediátricos:*

La experiencia post-autorización ha mostrado que, en un estudio, de 50 pacientes que recibían minoxidil oral, hubo un caso que involucró a una niña de dos años con antecedentes de insuficiencia renal crónica y sometida a diálisis peritoneal, que desarrolló un derrame pericárdico del que se recuperó tras el tratamiento.

Además, la exposición total estimada (basada en sólo nueve meses de datos) era de unos 17.000 pacientes-año con un uso sin embargo inapreciable en niños.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Si se produce una hipotensión excesiva, es más probable que se produzca en asociación con un bloqueo residual del sistema nervioso simpático (efectos tipo guanetidina o bloqueo alfa-adrenérgico). La administración intravenosa de suero salino es el tratamiento recomendado. Debe evitarse el uso de medicamentos simpaticomiméticos, como noradrenalina o adrenalina (norepinefrina o epinefrina) debido a su excesiva acción cardioestimulante. Sólo debe utilizarse fenilefrina, que revierte los efectos de minoxidil, si se evidencia una perfusión inadecuada de un órgano vital.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar (Antihipertensivos), código ATC: C02DC01

##### Efecto terapéutico y mecanismo de acción:

El minoxidil disminuye la presión arterial sistólica y diastólica elevada reduciendo la resistencia vascular periférica por vasodilatación. La musculatura lisa de los vasos de resistencia debe ser considerada como el lugar de acción para el efecto relajante de minoxidil. El metabolito activo de minoxidil activa el canal de potasio modulado por ATP ( $K^+_{ATP}$ ) produciendo un flujo de salida de  $K^+$ , hiperpolarización y relajación del músculo liso.

##### Efectos secundarios

Los reflejos simpáticos mediados por barorreceptores de forma secundaria incrementan la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica, aumentando así el gasto cardiaco. Además, la actividad de la renina plasmática se incrementa a través de la estimulación del sistema nervioso simpático, lo que da lugar a un aumento de la concentración de angiotensina II con el consiguiente incremento de la secreción de aldosterona. De esta forma, la excreción renal de sodio se reduce y el volumen extracelular aumenta. La presión en la arteria pulmonar en ocasiones puede aumentar tras la administración de minoxidil solo, pero desciende con el tratamiento concomitante recomendado (betabloqueante más diurético).

##### Población pediátrica

Como la hipertensión grave que requiere multi-terapia es poco frecuente en niños, el uso pediátrico de minoxidil en el programa de desarrollo fue limitado y ha permanecido así en la literatura publicada. Los datos disponibles en niños menores de 10 años de edad son muy limitados, abarcando aproximadamente a 40 pacientes, ocho de los cuales tenían menos de 1 año.

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

Tras la administración por vía oral en humanos, al menos el 90% de minoxidil se absorbe en el tracto gastrointestinal. Minoxidil se detecta en el plasma al cabo de 30 minutos. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 60 minutos después de la administración.

#### Unión a proteínas

Minoxidil no se une a proteínas plasmáticas.

#### Paso al líquido cefalorraquídeo

Minoxidil no atraviesa la barrera hemato-encefálica

#### Biotransformación

Al menos el 90% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación con ácido glucurónico. El principal metabolito en humanos es el minoxidil O-glucuronido. También se producen algunos metabolitos polares. El efecto antihipertensivo de los metabolitos conocidos es más débil que el del fármaco inalterado.

#### Vida media biológica y eliminación

En humanos, las concentraciones plasmáticas de minoxidil descienden con un promedio de vida media de aproximadamente 4 horas. Sin embargo, la duración de acción es de varios días. Minoxidil y sus metabolitos son dializables.

No se pudieron detectar cambios sustanciales en la tasa de filtración glomerular ni en flujo plasmático renal con minoxidil.

#### Biodisponibilidad

Los estudios comparativos de la biodisponibilidad de los comprimidos y la solución oral (ambos conteniendo 5 mg de minoxidil) en pacientes hipertensos mostraron un comportamiento equivalente con respecto a la media del área bajo la curva de los niveles séricos (AUC), las concentraciones máximas en sangre, el tiempo hasta alcanzar dichas concentraciones (40 minutos aproximadamente) y el tipo de efecto (antihipertensivo). La administración crónica de minoxidil por vía oral no da lugar a acumulación ni a cambios en el comportamiento de la disponibilidad comparado con la administración de una dosis única.

#### Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado la farmacocinética de minoxidil en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

En un estudio de farmacocinética realizado en pacientes con cirrosis leve, se administró 5 mg de minoxidil a ocho pacientes con cirrosis leve, confirmada mediante biopsia, y a ocho sujetos sanos. La constante de eliminación de minoxidil se redujo considerablemente en alrededor de un 21% en los pacientes con cirrosis. Aunque no fue estadísticamente significativo, el AUC aumentó aproximadamente un 50% en los pacientes con cirrosis en comparación con los controles sanos. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática, debe tenerse en cuenta la conveniencia de ajustar la dosis, comenzando el tratamiento con una dosis reducida una vez al día y aumentándola gradualmente hasta alcanzar la dosis eficaz más baja necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado.

#### Población pediátrica

Actualmente, no se dispone de datos farmacocinéticos de minoxidil en población pediátrica.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**



En los estudios no clínicos realizados en una variedad de especies, el minoxidil induce diversos tipos de lesiones cardíacas, incluyendo lesiones necróticas y hemorrágicas del miocardio y de los músculos papilares, e hipertrofia y dilatación cardíaca. Estos cambios solo se producen en el contexto de una profunda hipotensión y taquicardia y reflejan el estrés hemodinámico y / o hipóxico más que una citotoxicidad directa. Dado que se ha acumulado una amplia experiencia con el medicamento, se ha hecho evidente que estas lesiones cardíacas no se producen en los seres humanos tratados con minoxidil.

#### Carcinogenicidad

En los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones, considerados más relevantes para el minoxidil administrado por vía oral, no se identificó potencial carcinogénico en ratas, mientras que los tumores observados en los ratones fueron considerados accidentales. Un estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones mostró una incidencia aumentada de tumores mediados por hormonas, que no se consideraron relevantes para los humanos.

#### Mutagenicidad

Minoxidil no resultó ser mutagénico en ninguno de los numerosos tests para evaluar el potencial mutagénico.

#### Toxicidad sobre la reproducción

En un estudio de fertilidad realizado en ratas machos y hembras, se encontró una disminución de la tasa de concepción, dependiente de la dosis. La dosis en la que no se observó el efecto adverso para este hallazgo fue de 1 mg/kg por día en las ratas tratadas.

Se ha demostrado teratogenicidad en la rata a dosis superiores a 80 mg/kg/ día. La administración oral de minoxidil se ha asociado con evidencia de un incremento de reabsorción fetal en conejos a las dosis asociadas con toxicidad materna. No se ha demostrado teratogenicidad en conejos.

Actualmente, no se dispone de datos sobre estudios de toxicidad en animales jóvenes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cada comprimido contiene los siguientes excipientes:

Celulosa microcristalina.  
Almidón de maíz.  
Lactosa monohidrato.  
Dióxido de sílice coloidal.  
Estearato de magnesio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/aluminio.

Envase con 30 comprimidos.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer S.L.  
Avda. de Europa, 20-B.  
Parque Empresarial La Moraleja.  
28108 Alcobendas (Madrid).

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

55.636

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

19/febrero/1982 / 28/febrero/2007.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2015