1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lonolox® 2,5
2,5 mg Tabletten

Lonolox® 10
10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Minoxidil

Lonolox steht in zwei verschiedenen Stärken zur Verfügung:

1 Tablette Lonolox 2,5 enthält 2,5 mg Minoxidil.
1 Tablette Lonolox 10 enthält 10 mg Minoxidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette Lonolox 2,5 enthält 95,8 mg Lactose-Monohydrat
1 Tablette Lonolox 10 enthält 90,3 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

2,5-mg-Tablette:
Runde, weiße bis leicht bräunliche Tablette mit der Prägung „2 ½“ auf der einen und einer Bruchrille und der Prägung „U“ und „121“ auf der anderen Seite.

10-mg-Tablette:
Runde, weiße bis leicht bräunliche Tablette mit der Prägung „10“ auf der einen und einer Bruchrille und der Prägung „U“ und „137“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bluthochdruck, wenn maximale therapeutische Dosen anderer Antihypertonika auch in Kombination (Kombination aus Betablocker, Diuretikum und Vasodilatator oder vergleichbare Dreifachkombinationen) keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben (therapieresistente Hypertonie)

Lonolox sollte gleichzeitig mit einem Diuretikum und einem Betasympatholytikum gegeben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder bis 12 Jahre
Die Anwendung von Minoxidil bei Kindern ist eingeschränkt auf Kinder mit schwerer Hypertonie verbunden mit einer Schädigung von Zielorganen, bei denen andere Behandlungsmethoden versagt haben. Die Daten zur Anwendung von Minoxidil bei Kindern, speziell Säuglingen und Kleinkindern, sind sehr begrenzt. Die Dosierungsempfehlungen sind gegenwärtig nur als grobe Richtwerte für die Behandlung anzusehen, da sie sich auf wenige veröffentlichte Fallberichte stützen, sowie auf Studien, an denen nur wenige Kinder teilnahmen. Auf Basis dieser Berichte beträgt die Initialdosis 0,2 mg/kg Minoxidil als Einzel- oder Mehrfachgabe. Eine sorgfältige Dosistitration, aufsteigend in Schritten von 0,1 bis 0,2 mg/kg/Tag und in Abständen von mindestens 3 Tagen, ist erforderlich. Der wirksame Dosierungsbereich beträgt 0,25 bis 1,0 mg/kg/Tag. Die Höchstdosis beträgt 50 mg pro Tag.

Bei Kindern sollte die Behandlung mit Minoxidil nur im Krankenhaus unter engmaschiger Überwachung durch einen Facharzt eingeleitet werden.

Kinder über 12 Jahre und Erwachsene
Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 mg täglich. Falls erforderlich, kann diese Dosis später auf 20 mg und dann 40 mg pro Tag gesteigert werden (als Einzeldosis oder in 2 Tagesgaben). Die Dosis sollte in Schritten von 5 bis 10 mg Minoxidil pro Tag in Abständen von 3 oder mehr Tagen gesteigert werden. Wenn eine Dosis von 50 mg Minoxidil erreicht ist, kann die Steigerungsrate 25 mg Minoxidil pro Tag betragen, bis die maximale Dosis von 100 mg pro Tag erreicht ist.

Beträgt die gewünschte Senkung des diastolischen Blutdrucks jedoch mehr als 30 mmHg, so sollte die Dosis auf 2 Tagesgaben verteilt werden, um die täglichen Blutdruckschwankungen möglichst gering zu halten.

Ist eine rasche Blutdrucksenkung erwünscht, so kann dies bei ständiger Blutdruckkontrolle durch Steigerung der Dosis um jeweils 5 mg Minoxidil (2 Tabletten Lonolox 2,5 oder ½ Tablette Lonolox 10) in Abständen von 6 Stunden erreicht werden.

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Dialysepatienten
Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei Dialysepatienten kann die erforderliche Dosis geringer sein. Lonolox sollte nach der Dialyse oder spätestens 2 Stunden vor Beginn der Dialyse eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosisanpassung erwogen werden. Die Therapie kann mit einer reduzierten Dosis einmal täglich begonnen und dann hochtitriert werden, bis mit der niedrigsten wirksamen Dosis der gewünschte therapeutische Effekt erreicht ist (siehe Abschnitt 5.2).

Begleittherapie
Vor der erstmaligen Verabreichung von Lonolox wird empfohlen, auf eine Behandlung mit einem Diuretikum und einem Betarezeptorenblocker einzustellen. Wird ein anderes Sympatholytikum – z. B. Labetalol – oder werden Methyldopa oder Clonidin angewendet, so sollte die Anfangsdosis von Lonolox kleiner sein.

Im Allgemeinen ist die zusätzliche Gabe von Diuretika bei Dialysepatienten nicht notwendig.
Bei Kindern 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 Lonolox muss mit einer ausreichenden diuretischen Behandlung unterstützt werden, um einen ausgeglichenen Salz- und Wasserhaushalt bei allen Nichtdialysepatienten zu gewährleisten.

Dosierungsbeispiele von Diuretika bei Einführung von Lonolox:
Hydrochlorothiazid 50 mg: zweimal täglich
Chlortalidon 50 bis 100 mg: einmal täglich
Furosemid 40 mg: zweimal täglich

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

Sympatholytika
Um eine Erhöhung der Herzfrequenz mit Lonolox zu vermeiden, werden zu Beginn der Therapie mit Lonolox 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 Lonolox und einem Betarezeptorenblocker die Herzfrequenz um mehr als 10 Schläge pro Minute zunimmt. Sind Betarezeptorenblocker kontraindiziert, so können Methyldopa (250 bis 750 mg zweimal täglich) oder Clonidin (0,1 bis 0,2 mg zweimal täglich) eingesetzt werden. Die Therapie mit diesen Mitteln sollte jedoch schon 24 Stunden vor der ersten Einnahme von Lonolox beginnen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Einnahme der Lonolox-Tabletten sollte mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Die Einstellung mit Minoxidil sollte in einer Spezialambulanz oder -klinik vorgenommen werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch die genannten Institutionen müssen gewährleistet sein. Dabei muss das Diuretikum so titriert werden, dass keine Gewichtszunahme infolge Wasserretention erfolgen kann.

Eine spezielle Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen. Therapiefreie Intervalle sollten 72 Stunden nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- pulmonale Hypertonie aufgrund einer Mitralstenose
- Phäochromozytom, da Minoxidil aufgrund seiner blutdrucksenkenden Wirkung die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Tumorgewebe stimulieren kann

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myokardinfarkt
Patienten mit einem überstandenen Myokardinfarkt sollten erst nach Stabilisierung ihres Zustands mit Lonolox behandelt werden.

Angina pectoris
Da Lonolox ein Vasodilatator ist, können Reflextachykardie und möglicherweise Angina pectoris auftreten. Daher ist es notwendig, Lonolox in Kombination mit betaadrenerg blockierenden Substanzen oder anderen Suppressoren des sympathischen Nervensystems anzuwenden, um eine solche Reaktion abzuschwächen oder zu verhindern.
Lonolox darf bei Patienten mit Angina pectoris nur mit Vorsicht angewendet werden.

EKG-Veränderungen
Kurz nach Therapiebeginn treten Veränderungen im EKG (Richtung und Magnitude der T-Welle), die auch das ST-Intervall beeinflussen können, bei ca. 60 % der Patienten auf. Große Veränderungen können die ST-Strecke beeinflussen, ohne Anzeichen einer Ischämie. Diese asymptomatischen Veränderungen verschwinden gewöhnlich bei längerer Behandlungsdauer und sind nach Absetzen von Lonolox reversibel.

Perikarditis, Perikarderguss und -tamponade
Obwohl keine Anzeichen für einen kausalen Zusammenhang bestehen, gab es mehrere Berichte von Perikarditis, die in Verbindung mit Lonolox auftraten. Perikardergüsse (gelegentlich mit -tamponade) wurden bei ca. 3 bis 5 % der mit Lonolox behandelten Patienten beobachtet, die keine Dialyse erhielten. Die Perikardergüsse ereigneten sich vor allem bei Patienten, die eine ungenügende oder eingeschränkte Nierenfunktion hatten. In vielen Fällen konnten die Perikardergüsse auch folgenden Faktoren zugeschrieben werden: Bindegewebskrankheiten, Urämie, dekompensierte Herzinsuffizienz oder massive Volumenbelastung. Es gab jedoch auch einige Fälle, bei denen diese möglichen Ursachen nicht vorhanden waren. Die Patienten sollten daher sorgfältig auf Anzeichen von Perikarderguss und Beschwerden des Herzbeutels beobachtet werden. Eventuell werden eine verstärkte Diuretikabehandlung, Dialyse, Herzbeutelpunktion ggf. unter Echokardiographie oder weitere chirurgische Maßnahmen erforderlich. Falls der Erguss fortbesteht, sollte angesichts anderer Möglichkeiten zur Kontrolle des Bluthochdrucks und des klinischen Status des Patienten das Absetzen von Lonolox erwogen werden.

Labile oder leichte Hypertonie
Lonolox wird nicht zur Behandlung von labilen oder leichten Hypertonien empfohlen.

Salz- und Wasserretention
Die alleinige Gabe von Lonolox kann eine Salz- und Wasserretention bewirken, die mit körperlichen Anzeichen wie Ödemen, Schwellung von Gesicht, Augenlidern oder Händen sowie mit einer klinischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz einiger Patienten einhergehen kann. Dadurch ist bei Patienten, die Lonolox einnehmen, die zusätzliche Behandlung mit Diuretika, eventuell in Kombination mit einer kochsalzarmen Kost, notwendig. Hämodilution kann auftreten, was zu einer vorübergehenden Abnahme der Werte für Hämatokrit, Hämoglobin und der Erythrozytenzahl führen kann (um zunächst ca. 7 %, die sich dann wieder auf Werte vor der Behandlung erholen). Körpergewicht sowie Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt der Patienten sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention hin überwacht und regelmäßig dokumentiert werden.

Salz- und Wasserretention von mehr als 1 bis 1,5 kg kann die Wirksamkeit von Lonolox verringern. Patienten sollten daher zur Einhaltung der Diuretikatherapie angehalten werden und ihr Körpergewicht kontrollieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die keine Dialyse erhalten, sollte Lonolox unter besonderer Beachtung der Erhaltung des Salz- und Wassergleichgewichts angewendet werden.

Patienten mit Nierenversagen oder Dialysepatienten brauchen möglicherweise geringere Minoxidil-Dosen.

Hypertrichose
Eine Hypertrichose tritt bei den meisten mit Minoxidil behandelten Patienten auf und jeder Patient sollte vor Beginn der Lonolox-Behandlung auf das mögliche Auftreten dieser Begleiterscheinung hingewiesen werden. Bei den meisten Patienten werden eine Verlängerung, Verdichtung und eine verstärkte Pigmentierung der feinen Körperbehaarung beobachtet. Eine Hormonstörung ist damit nicht verbunden. Üblicherweise treten diese Erscheinungen 3 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn zuerst im Gesicht auf, sie können bei fortgesetzter Behandlung leicht zurückgehen. Bei weniger als 10 % der behandelten Patienten war die Hypertrichose jedoch schwer oder intolerabel. 1 bis 6 Monate nach Absetzen der Lonolox-Therapie bildet sich die Hypertrichose wieder zurück.

Selten kam es zu einer Thrombozytopenie und Leukopenie.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern ist unbedingt eine angemessene und individuell abgestimmte Dosierung von Minoxidil, Betablockern und Diuretika erforderlich. Sie sollten im Krankenhaus engmaschig durch einen Facharzt überwacht werden. Bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es sollte sorgfältig auf die Entwicklung peripherer Ödeme oder Symptome, die auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder auf einen Perikard- oder Pleuraerguss hinweisen, geachtet werden. Nierenfunktion, Körpergewicht und Harnvolumen sollten überwacht werden.

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen müssen während der Behandlung mit Minoxidil gewährleistet sein.

Bevor die Behandlung begonnen wird, sollten die Eltern und das medizinische Personal darauf hingewiesen werden, dass es wahrscheinlich zum Auftreten von Hypertrichose kommt.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lonolox nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antisympathotonika
Die Wirkung von Lonolox kann additiv zur Wirkung gleichzeitig verabreichter antihypertensiver Substanzen sein. Die Interaktion von Lonolox mit sympatholytischen Substanzen wie Guanethidin oder Betanidin kann übermäßige Blutdrucksenkung und/ oder Orthostase bewirken. Nach Möglichkeit sollte Guanethidin vor der Behandlung mit Lonolox abgesetzt werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Lonolox-Behandlung im Krankenhaus begonnen und der Patient hinsichtlich orthostatischer Vorfälle sorgfältig überwacht werden.

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

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

Betasympatholytika
Betarezeptorenblocker (z. B. Propranolol) unterdrücken die reflexbedingte Tachykardie, ebenso die erhöhte Plasmareninaktivität und Aldosteronsekretion, die in Begleitung mit Minoxidil auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Minoxidil bei schwangeren Frauen. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Lonolox wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütung anwenden, empfohlen. Nach Minoxidil-Exposition während der Schwangerschaft wurde über das Auftreten von neonataler Hypertrichose berichtet.

Stillzeit
Es liegen Berichte vor, dass Minoxidil in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen beendet oder die Lonolox-Therapie beendet bzw. darauf verzichtet wird. Dabei müssen der Nutzen für das Kind aus dem Stillen und der Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden.

Fertilität
In einer Studie zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten kam es zu einer dosisabhängigen Abnahme der Konzeptionsrate. Bei den behandelten Ratten lag der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) bei 1 mg/kg KG täglich.

Teratogenität wurde an Ratten bei Dosen über 80 mg/kg/Tag gezeigt. Nach oraler Gabe an Kaninchen wurden bei Dosen, bei denen eine Toxizität bei den Muttertieren auftrat, Hinweise auf eine erhöhte fetale Resorption beobachtet. An Kaninchen zeigte sich keine Teratogenität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Abhängig von der individuellen Reaktion auf die Behandlung können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen jedoch beeinflusst werden. Dies gilt besonders bei Therapiebeginn.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den meisten Patienten, die Lonolox erhalten, verbessern sich die zuvor bestehenden Nebenwirkungen, die durch ihre Erkrankungen oder vorherigen Therapien bedingt sind.

Neue Nebenwirkungen können auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 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, in Einzelfällen hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	allergische Reaktionen, antinukleäre Antikörper

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig:	Salz- und Wasserretention, Ödeme
Selten:	Glucoseintoleranz

Herzerkrankungen

Sehr häufig:	Tachykardie, Perikarditis
Häufig:	Perikarderguss und -tamponade
Selten:	Angina pectoris, Hypotonie in Verbindung mit vorheriger oder gleichzeitiger Einnahme von Guanethidin

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt:	Schwindel, Benommenheit, Schwächegefühl (evtl. als Folge einer Hypotonie oder Hypertonie; Dosisanpassung erwägen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Pleuraergüsse
Selten:	Lungeninfiltrate
Nicht bekannt:	vermehrte Schwierigkeiten beim Atmen, vor allem beim Hinlegen (evtl. als Folge einer Ödembildung oder schlecht eingestellten Blutdrucks)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Magen-Darm-Unverträglichkeiten
Selten:	Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:	Hypertrichose, Veränderung der Haarfarbe
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, Hautausschlag, bullöse Dermatitis
Nicht bekannt:	toxisch-epidermale Nekrolyse

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Spannungsgefühl in der Brust
Selten:	Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt:	periphere Ödeme mit oder ohne Gewichtszunahme

Untersuchungen

Sehr häufig:	Veränderung des EKGs
Selten:	Erhöhung der Leberenzyme
Nicht bekannt:	Hämatokrit, Hämoglobin: Diese Werte können vorübergehend (um ca. 7 %) abnehmen. Sie sind Folge einer Salz- und Wasserretention, verbunden mit Hämodilution. Serumkreatinin- und Blutharnstoffwerte: Diese Werte steigen zu Beginn der Behandlung um ca. 6 % an und normalisieren sich anschließend wieder.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit Minoxidil nach der Zulassung zeigte in einer Analyse von 50 Fallberichten über Patienten, die orales Minoxidil erhielten, einen Fall einer 2-jährigen weiblichen Patientin mit chronischem Nierenversagen und Peritonealdialyse in der Anamnese, bei der sich ein Perikarderguss entwickelte, von dem sie sich nach der Behandlung erholte.

Außerdem betrug die geschätzte Gesamtexposition (basierend auf Daten aus nur 9 Monaten) etwa 17.000 Patientenjahre, allerdings ohne nennenswerte Anwendungsdaten 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Wenn es zu übermäßiger Blutdrucksenkung kommt, tritt diese höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit einer Restblockade des sympathischen Nervensystems auf (Guanethidin-ähnliche Effekte oder Alpharezeptorenblockade). Gelegentlich Entwicklung einer Oligurie.

Therapie von Intoxikationen

Die empfohlene Behandlung ist die Infusion physiologischer Kochsalzlösung zur Erhaltung des Blutdrucks und zur Erleichterung der Harnbildung. Sympathomimetika wie Adrenalin (Epinephrin) und Noradrenalin (Norepinephrin) sollten aufgrund ihrer ausgeprägten herzanregenden Wirkung vermieden werden. Phenylephrin, Angiotensin II, Dopamin und Vasopressin, welche der blutdrucksenkenden Wirkung von Lonolox entgegenwirken, sollten nur verabreicht werden, wenn eine Mangeldurchblutung eines lebenswichtigen Organs besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, ATC-Code: C02DC01

Wirkungsmechanismus
Minoxidil senkt den erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck über eine Verminderung des peripheren Widerstands durch Vasodilatation. 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}), was zu einem Kaliumefflux, einer Hyperpolarisation und einer relaxierenden Wirkung an der glatten Muskulatur führt.

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

Kinder und Jugendliche
Da bei Kindern das Auftreten schwerer Hypertonie, die eine Therapie mit mehreren Präparaten erfordert, selten ist, war die Anwendung von Minoxidil bei pädiatrischen Patienten im Entwicklungsprogramm begrenzt und ist auch in der veröffentlichten Fachliteratur nur eingeschränkt vertreten. Erfahrungswerte bei Kindern unter 10 Jahren sind nur sehr eingeschränkt vorhanden; sie umfassen ca. 40 Patienten, von denen 8 jünger als 1 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.

Eiweißbindung
Minoxidil wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

Liquorgängigkeit
Minoxidil überschreitet nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus
Mindestens 90 % des applizierten Minoxidils werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit beim Menschen ist das Minoxidil-O-Glucuronid. Außerdem entstehen noch einige polarere Metaboliten. Die bekannten Metaboliten haben eine geringere antihypertensive Wirkung als der Wirkstoff selbst.

Biologische Halbwertszeit und Elimination
Minoxidil verschwindet aus dem Plasma beim Menschen im Durchschnitt mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Stunden. Die Wirkungsdauer hält jedoch über mehrere Tage an.

Minoxidil und seine Metaboliten 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.

Bioverfügbarkeit
Vergleichende Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Tabletten und oralen Lösungen (jeweils 5 mg Minoxidil) an Hypertonikern zeigten ein bioäquivalentes Verhalten hinsichtlich der durchschnittlichen Fläche unter den Serumspiegelkurven (AUC), maximaler Blutkonzentration, 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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Die Pharmakokinetik von Minoxidil wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter Leberzirrhose erhielten 8 Patienten mit per Biopsie nachgewiesener leichter Leberzirrhose und 8 gesunde Probanden jeweils 5 mg Minoxidil. Die Eliminationsrate von Minoxidil war bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant um ungefähr 21 % reduziert. Obwohl nicht statistisch signifikant, stieg die AUC bei Patienten mit Leberzirrhose um 50 % im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosisanpassung erwogen werden. Die Therapie kann mit einer reduzierten Dosis einmal täglich begonnen und dann hochtitriert werden, bis mit der niedrigsten wirksamen Dosis der gewünschte therapeutische Effekt erreicht ist.

Kinder und Jugendliche
Es liegen gegenwärtig keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Minoxidil bei pädiatrischen Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien an verschiedenen Tierarten kam es unter Minoxidil zu verschiedenen kardialen Läsionen, einschließlich nekrotischen und hämorrhagischen Läsionen des Myokards und des Papillarmuskels sowie Herzhypertrophie und Herzdilatation. Diese Veränderungen treten nur im Rahmen einer ausgeprägten Hypotonie und Tachykardie auf und sind ein Hinweis für hämodynamischen und/oder hypoxischen Stress und nicht für eine direkte Zytotoxizität. Nachdem mittlerweile umfangreiche Erfahrungen

mit diesem Arzneimittel vorliegen kann offensichtlich ausgeschlossen werden, dass diese Läsionen auch bei mit Minoxidil behandelten Menschen auftreten.

Kanzerogenität
In den für oral verabreichtes Minoxidil als am aussagekräftigsten angesehenen Kanzerogenitätsstudien mit oraler Gabe an Ratten und Mäuse konnte bei den Ratten kein Kanzerogenitätspotenzial festgestellt werden, während die bei den Mäusen beobachteten Tumoren als zufällig eingestuft wurden. In einer Kanzerogenitätsstudie mit dermaler Applikation bei Mäusen kam es zu einer erhöhten Häufigkeit hormonabhängiger Tumore, die als nicht relevant für den Menschen erachtet wurden.

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

Reproduktionstoxizität
In einer Fertilitätsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Konzeptionsrate festgestellt. Bei den behandelten Ratten lag der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) bei 1 mg/kg KG täglich.

Teratogenität wurde an Ratten bei Dosen über 80 mg/kg täglich gezeigt. Nach oraler Gabe an Kaninchen wurden bei Dosen, bei denen eine Toxizität bei den Muttertieren auftrat, Hinweise auf eine erhöhte fetale Resorption beobachtet. An Kaninchen zeigte sich keine Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

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 Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lonolox-Tabletten sind in Blisterpackungen aus PVC/ Aluminium erhältlich.

Lonolox 2,5
Packung mit 30 Tabletten (N1)
Packung mit 100 Tabletten (N3)

Lonolox 10
Packung mit 30 Tabletten (N1)
Packung mit 100 Tabletten (N3)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lonolox 2,5: 1839.00.00
Lonolox 10: 1839.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juni 1982
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

spcde-3v24lx-t-0