

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LONITEN 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: minoxidil

Ogni compressa per uso orale contiene minoxidil 5 mg.

Eccipiente con effetti noti: 94,2 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione refrattaria al trattamento con dosi tollerabili di un diuretico più un secondo medicinale antiipertensivo.

LONITEN va associato ad un medicinale attivo sul Sistema Nervoso Simpatico e ad un diuretico adeguato (quasi sempre un diuretico attivo sulla branca ascendente dell'ansa di Henle).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

Pazienti al di sotto dei 12 anni di età

L'uso del minoxidil nei bambini deve essere limitato a bambini con grave ipertensione associata a danno d'organo, dopo il fallimento di precedenti trattamenti. I dati relativi all'uso del minoxidil nei bambini è limitato, specialmente nei neonati. Allo stato attuale le raccomandazioni sul dosaggio possono essere solo considerate come una guida generale al trattamento in quanto si basano sui risultati di segnalazioni e studi che hanno coinvolto un numero limitato di bambini. La dose iniziale utilizzata, che si basa su tali segnalazioni, è di 0,2 mg/kg di minoxidil come dose singola o suddivisa. È essenziale monitorare attentamente l'aumento del dosaggio da 0,1-0,2 mg/kg/die ad intervalli di almeno 3 giorni. L'intervallo di dosi efficace è compreso tra 0,25 e 1,0 mg/kg/die. La dose massima è di 50 mg al giorno.

Il trattamento con minoxidil nei bambini deve essere iniziato solo sotto la supervisione di uno specialista in ospedale.

Pazienti al di sopra dei 12 anni di età ed adulti

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg al giorno. Se necessario è possibile aumentare in seguito la dose fino a 20 mg e successivamente a 40 mg giornalieri (somministrate come dose singola o in due dosi suddivise). Il dosaggio deve essere aumentato di 5-10 mg di minoxidil al giorno ad intervalli di tre o più giorni. Se si raggiunge la dose di 50 mg di minoxidil, il dosaggio può essere aumentato di 25 mg di minoxidil al giorno fino ad una dose massima di 100 mg al giorno.

Pazienti con insufficienza renale o in dialisi

Pazienti con insufficienza renale o in emodialisi possono richiedere dosi inferiori di Minoxidil. Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Insufficienza epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica deve essere considerato un aggiustamento del dosaggio prima di iniziare la terapia, utilizzare una dose ridotta una volta al giorno calcolata titolando la dose minima

efficace necessaria ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Vedere paragrafo **5.2 Proprietà farmacocinetiche**.

Se è necessario diminuire la pressione arteriosa di oltre 30 mmHg, il dosaggio deve essere suddiviso in due dosi giornaliere per tenere sotto controllo le fluttuazioni di pressione arteriosa.

Terapia concomitante

Diuretici

LONITEN va somministrato con un dosaggio di diuretico tale da garantire l'equilibrio elettrolitico in tutti i pazienti non sottoposti a terapia dialitica.

Qualora un'eccessiva ritenzione di acqua si traducesse in un aumento del peso corporeo pari a 1-1,5 kg rispetto al peso base, pur essendo il paziente sottoposto a terapia diuretica a base di tiazidici o clortalidone, si consiglia di associare lo spironolattone, o di sostituire il diuretico con la furosemide.

Nei bambini la dose di diuretico deve essere proporzionale al peso corporeo.

Medicinali ad attività inibente il S.N.S.

Inizialmente la maggior parte dei pazienti richiede la somministrazione di un medicinale ad attività inibente il Sistema Nervoso Simpatico per contrastare l'aumento della frequenza cardiaca indotta da LONITEN. Il medicinale più adatto a tale scopo è un medicinale ad azione beta-bloccante ad un dosaggio equivalente a 80-160 mg/die di propranololo.

Possono essere necessarie dosi più elevate qualora la frequenza iniziale del paziente sia superiore alla normale di 20 battiti o quando in seguito al trattamento si superi di 10 battiti la frequenza pre-trattamento.

Qualora i beta-bloccanti fossero controindicati, si potranno usare la clonidina o l'alfa-metildopa, iniziando la loro somministrazione 24 ore prima dell'inizio della terapia con LONITEN.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Minoxidil è controindicato nei pazienti con feocromocitoma in quanto, attraverso la sua azione antipertensiva, può stimolare la secrezione di catecolamine nei pazienti affetti da questo tipo di tumore.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca, minoxidil, se usato in monoterapia, può causare una significativa ritenzione idrosalina con conseguente comparsa di effetti fisici quali edema e peggioramento del quadro clinico. Può verificarsi emodiluizione, che determina una riduzione temporanea (inizialmente di circa il 7%, con successivo ritorno ai livelli pre-trattamento) dell'ematocrito, dell'emoglobina e della conta eritrocitaria. Il trattamento diuretico da solo o associato ad una dieta iposodica è quindi necessario in tutti i pazienti che assumono minoxidil. Il peso corporeo del paziente e il bilancio idro-elettrolitico devono essere monitorati per eventuali segnali di ritenzione idrica.

La ritenzione idrosalina in eccesso di circa 1 o 1,5 kg può diminuire l'efficacia di minoxidil. I pazienti devono pertanto essere attentamente monitorati per verificare la compliance al trattamento diuretico e deve essere mantenuta una registrazione dettagliata del peso corporeo.

I pazienti con compromissione renale ma non in dialisi devono utilizzare il prodotto facendo particolare attenzione all'equilibrio idrosalino.

Pazienti con insufficienza renale o in dialisi - Per i pazienti con insufficienza renale o in emodialisi può essere necessario ridurre la dose di minoxidil.

I pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio devono essere sottoposti a terapia con minoxidil solo dopo che sia stata accertata una stabilizzazione della condizione post-infarto.

Poiché il minoxidil è un vasodilatatore, possono verificarsi tachicardia riflessa e, in pazienti a rischio, angina pectoris; per diminuire o prevenire l'insorgenza di una tale risposta al trattamento si raccomanda di usare il minoxidil in associazione agli antagonisti beta adrenergici o altri soppressori del sistema nervoso simpatico.

Nella maggior parte dei pazienti in trattamento con LONITEN può verificarsi ipertricosi e tutti i pazienti devono essere avvisati di questa possibilità prima di iniziare la terapia. In molti pazienti si sono verificati allungamento, ispessimento e aumentata pigmentazione della peluria corporea. Generalmente tali effetti insorgono da 3 a 6 settimane dall'inizio del trattamento. Inizialmente insorgono al volto e possono diminuire leggermente con il proseguire del trattamento. Ad ogni modo l'ipertricosi è difficilmente o per nulla tollerata in meno del 10% dei pazienti. Il ritorno spontaneo alla condizione pre-trattamento può richiedere un periodo da uno a sei mesi dalla fine della terapia.

Subito dopo l'inizio della terapia con minoxidil, circa il 60% dei pazienti presenta alterazioni dell'ECG a carico dell'onda T, in termini di direzione e grandezza. Si possono verificare grandi alterazioni a carico del tratto ST, senza che tuttavia si manifestino segni di ischemia miocardica. Queste alterazioni asintomatiche solitamente scompaiono con il proseguimento del trattamento con minoxidil. Il tracciato ECG riprende le sue caratteristiche iniziali se la terapia con minoxidil è sospesa.

Trombocitopenia e leucopenia sono state riportate raramente.

Pericardite, versamento pericardico e tamponamento - Sebbene non vi siano prove di una possibile correlazione, sono stati riportati diversi casi di pericardite in associazione al trattamento con minoxidil.

Versamento pericardico e occasionalmente tamponamento sono stati osservati in circa il 3%-5% dei pazienti trattati non dializzati. Mentre in molti casi il versamento pericardico è associato ad altre possibili eziologie, ci sono stati casi in cui non erano presenti possibili cause di versamento. I pazienti devono essere attentamente monitorati per possibili segnali di versamento pericardico risolvibile mediante ecocardiocentesi o con l'intervento chirurgico. Dal momento che sono disponibili altri mezzi per il controllo dell'ipertensione e dello stato clinico del paziente, se il versamento persiste, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con minoxidil.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

LONITEN contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica

Nei bambini è necessario adattare ed individualizzare la dose di minoxidil, di beta-bloccanti e diuretici. I bambini devono essere trattati in ospedale sotto la supervisione di uno specialista. In caso di significativa compromissione renale è necessaria cautela. Deve essere prestata estrema attenzione all'eventuale sviluppo di edema periferico o di qualsiasi chiaro sintomo di insufficienza cardiaca congestizia o di versamento pleurico o pericardico. La funzionalità renale deve essere monitorata. Peso corporeo e diuresi devono essere controllati.

Durante il trattamento con minoxidil la situazione clinica deve essere regolarmente controllata.

Prima di iniziare la terapia i genitori e coloro che assistono il bambino devono essere avvertiti dell'eventualità che si verifichi ipertricosi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d' interazione

Anche se minoxidil di per sé non causa ipotensione ortostatica, il suo effetto sui valori pressori può essere sinergico con quello di altri medicinali antipertensivi o con altri medicinali che abbassano la pressione arteriosa. L'interazione di minoxidil con agenti inibitori del sistema nervoso simpatico, quali guanetidina o betanidina, può causare una ipotensione eccessiva e/o effetti ortostatici.

Se possibile la terapia con guanetidina deve essere interrotta molto prima dell'inizio del trattamento con minoxidil. Se ciò non fosse possibile, la terapia con minoxidil deve essere avviata in ospedale e il paziente deve essere monitorato attentamente per possibili eventi ortostatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di minoxidil in donne in gravidanza sono limitati.

Non sono disponibili studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. È possibile una ridotta perfusione placentare. Gli effetti di minoxidil su travaglio e parto non sono noti.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Minoxidil non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Durante la gravidanza, sono stati segnalati casi di ipertricosi neonatale, dopo esposizione a minoxidil.

Allattamento

È stato riportato che minoxidil è escreto nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con minoxidil, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità relativi all'uso di minoxidil nell'uomo. In uno studio sulla fertilità su ratti maschi e femmine, è stata registrata una riduzione dose-dipendente del tasso di concepimento. Nei ratti trattati il dosaggio più alto che non produce effetto tossico (NOAEL) individuato in tali studi è stato di 1 mg/kg.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sull'effetto che minoxidil ha sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La capacità di guidare o di usare macchinari può essere influenzata dalla risposta individuale al trattamento, in particolare all'inizio della terapia.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state osservate e segnalate durante il trattamento con minoxidil compresse con le seguenti frequenze:

Molto comune	(≥1/10)
Comune	(≥1/100, <1/10)
Non comune	(≥1/1.000, <1/100)
Raro	(≥1/10.000, < 1/1.000)
Molto raro	(<1/10.000)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
--------------------------------------	-----------	----------------------

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ritenzione di liquidi, Edema
Patologie cardiache	Molto comune	Pericardite, tachicardia
	Comune	Tamponamento cardiaco, versamento pericardico
	Non nota	Angina pectoris
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Versamento pleurico
Patologie gastrointestinali	Comune	Disturbo gastrointestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Ipertricosi, mutazione del colore dei capelli
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, dermatite bollosa, rash
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Sensibilità al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Edema periferico associato con o indipendente dall'aumento di peso
Esami diagnostici	Molto comune	Elettrocardiogramma anormale
	Non nota	Aumentata creatinina nel sangue, aumentata urea nel sangue

Nella maggior parte dei pazienti in terapia con minoxidil si è osservata una diminuzione degli effetti indesiderati presenti prima dell'inizio del trattamento attribuibili alla malattia di base o ad un precedente trattamento.

Gli effetti indesiderati e gli effetti collaterali che possono probabilmente aumentare sono: edema periferico con o senza aumento di peso, aumento della frequenza cardiaca; ipertricosi, temporaneo aumento dei valori di creatininemia e azotemia.

Meno frequentemente si possono verificare: intolleranza gastro-intestinale, rash (inclusi rari casi di eruzione bollosa e sindrome di Stevens Johnson) e distensione mammaria.

I dati di farmacovigilanza post-marketing mostrano che su 50 pazienti inclusi in uno studio, trattati con minoxidil orale, si è verificato un caso di versamento pericardico in una bambina di due anni con anamnesi di insufficienza renale cronica e dialisi peritoneale, la quale è guarita dopo opportuno trattamento.

In aggiunta, l'esposizione totale stimata (basata su dati relativi a 9 mesi soltanto) è stata di circa 17.000 pazienti-anno, tuttavia l'uso nei bambini non è stato rilevante.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Episodi di grave ipotensione si possono verificare in seguito ad azione residua di blocco del Sistema Nervoso Simpatico (effetto simil guanetidino o blocco alfa-adrenergico).

La terapia raccomandata per tali manifestazioni è a base di infusioni endovenose di soluzione salina normale. È consigliabile evitare la somministrazione di medicinali simpatico-mimetici come noradrenalina (norepinefrina) o adrenalina (epinefrina), data la loro eccessiva azione cardiostimolante. Solo in caso di inadeguata perfusione degli organi vitali, si dovranno impiegare medicinali, quali: fenilefrina, angiotensina II e vasopressina, che antagonizzano l'azione di minoxidil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanza con azione sulla muscolatura liscia arteriolare, codice ATC: C02DC01

Effetti terapeutici e meccanismo d'azione

Minoxidil riduce gli elevati valori pressori, sia sistolici che diastolici, agendo sulle resistenze periferiche vascolari attraverso la vasodilatazione. La muscolatura liscia vascolare deve essere considerata quale area di azione dell'effetto rilassante di minoxidil.

Il metabolita attivo di minoxidil attiva il canale del potassio ATP-modulato (K^+_{ATP}) causando afflusso di potassio, iperpolarizzazione e rilassamento della muscolatura liscia.

Effetti secondari

I riflessi simpatici mediati dai barocettori accrescono secondariamente il battito cardiaco e la contrattura del miocardio, aumentando pertanto la performance cardiaca. Inoltre, l'attività plasmarenina è aumentata dal sistema nervoso simpatico, che aumenta la concentrazione di angiotensina II, con conseguente incremento della secrezione dell'aldosterone. In questo modo la secrezione di sodio renale diminuisce e il volume extracellulare aumenta. La pressione arteriosa polmonare può occasionalmente aumentare dopo somministrazione di minoxidil da solo, ma diminuisce con la terapia concomitante raccomandata (beta-bloccante più diuretico).

Popolazione pediatrica

Poiché un'ipertensione grave che necessiti di una terapia combinata non è comune nei bambini, nel programma di sviluppo clinico della molecola gli studi sull'uso pediatrico sono limitati così come i dati pubblicati in letteratura. I dati relativi all'uso nei bambini al di sotto dei 10 anni di età sono molto limitati; essi si riferiscono a circa 40 pazienti, otto dei quali avevano meno di un anno di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, dopo somministrazione orale, almeno il 90% di minoxidil è assorbito dal tratto gastrointestinale. Il minoxidil si rileva nel plasma entro 30 minuti. I livelli plasmatici massimi si raggiungono dopo 60 minuti dalla somministrazione.

Legame protetico

Minoxidil non si lega alle proteine plasmatiche.

Passaggio nel liquido cerebrospinale

Minoxidil non attraversa la barriera emato-encefalica.

Metabolismo

Almeno il 90% di minoxidil somministrato è metabolizzato nel fegato. Nell'uomo il principale metabolita è l'O-glucuronide. Sono prodotti anche alcuni metaboliti polarizzati. I metaboliti noti hanno un effetto antipertensivo più debole rispetto al principio attivo.

Emivita biologica ed eliminazione

Nell'uomo, le concentrazioni plasmatiche di minoxidil diminuiscono con una emivita media di circa 4 ore. Comunque, la durata di azione è di diversi giorni.

Minoxidil e i suoi metaboliti sono dializzabili.

La clearance renale di minoxidil corrisponde al tasso di filtrazione glomerulare.

Non è stato possibile rilevare alterazioni sostanziali del tasso di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale in terapia con minoxidil.

Biodisponibilità

Studi comparativi di biodisponibilità delle compresse e delle soluzioni orali (ognuna contenente 5 mg di minoxidil) nei pazienti ipertesi hanno mostrato comportamenti bioequivalenti relativamente all'area media sotto la curva del livello sierico (AUC), concentrazioni plasmatiche massime, tempi per raggiungerli (circa 40 minuti) e il tipo di effetto (antipertensivo). La somministrazione orale cronica di minoxidil non porta né all'accumulo, né ad un cambio della biodisponibilità rispetto alla somministrazione di una singola dose.

Attualmente non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso del minoxidil nella popolazione pediatrica.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica di minoxidil non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

In uno studio di farmacocinetica, pazienti con cirrosi lieve, otto pazienti con cirrosi lieve confermata da biopsia e otto soggetti sani, hanno ricevuto minoxidil da 5 mg. La costante di eliminazione del minoxidil è stata significativamente ridotta di circa il 21% nei pazienti con cirrosi. Anche se statisticamente non significativo, l'AUC aumentata di circa il 30% nei pazienti con cirrosi rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con insufficienza epatica deve essere considerato un aggiustamento del dosaggio iniziando la terapia ad un dosaggio ridotto e titolando la dose minima efficace necessaria ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Alcuni studi non clinici, condotti in varie specie hanno evidenziato che minoxidil induce diversi tipi di lesioni cardiache incluse lesioni emorragiche e necrotiche dei muscoli cardiaci e papillari, ed ipertrofia e dilatazione cardiaca. Queste modifiche si verificano solo in casi di grave ipotensione e tachicardia e riflettono lo stress ipossico e/o emodinamico piuttosto che la citotossicità diretta.

Carcinogenesi

Studi di carcinogenesi per via orale nei ratti e nei topi, considerati più rilevanti per la somministrazione di minoxidil, non hanno identificato nessun rischio potenziale nei ratti, mentre nei topi è stato osservato un aumento dell'incidenza del linfoma maligno nelle femmine e di noduli epatici benigni nei maschi. Questi dati, tuttavia, non si discostavano dalle normali variazioni dell'incidenza di neoplasie nei roditori e i tumori osservati nei topi sono considerati accidentali. Uno studio sulla carcinogenicità cutanea nei topi ha dimostrato un aumento dell'incidenza dei tumori ormono-mediati, considerati non rilevanti nella specie umana.

Mutagenesi

Nessuno dei numerosi test per potenziale mutagenico ha evidenziato capacità mutageniche per minoxidil.

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla fertilità condotto su ratti maschi e femmine è stata osservata una riduzione del tasso di concepimento correlata alla dose. Nei ratti trattati il dosaggio più alto che non produce effetto tossico (NOAEL) individuato in tali studi è stato di 1 mg/kg.

La teratogenicità è stata evidenziata nei ratti a dosi superiori a 80 mg/kg/giorno. La somministrazione orale di minoxidil è stata associata ad un evidente aumento di riassorbimento fetale nei conigli con dosi associate a tossicità fetale. La teratogenicità non è stata dimostrata nei conigli.

Attualmente non sono disponibili dati relativi a studi di tossicità negli animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa contiene:

lattosio, cellulosa microcristallina, amido, silice colloidale, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in plastica: 30 compresse da 5 mg di minoxidil

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti di tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l., via Isonzo, 71- 04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LONITEN 5 mg compresse, 30 compresse, AIC 024756025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 luglio 1982

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO