

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Minoxidil Aristo 2,5 mg Tabletten
 Minoxidil Aristo 5 mg Tabletten
 Minoxidil Aristo 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Minoxidil Aristo 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Minoxidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 50,25 mg Lactose-Monohydrat.

Minoxidil Aristo 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Minoxidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 47,75 mg Lactose-Monohydrat.

Minoxidil Aristo 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Minoxidil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 95,50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Minoxidil Aristo 2,5 mg Tabletten

Weißer, runde (ca. 6 mm) unbeschichtete Tablette mit der Prägung „2“ auf einer Seite und „L“ auf der Schmuckkerbenseite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Minoxidil Aristo 5 mg Tabletten

Weißer, runde (ca. 6 mm) unbeschichtete Tablette mit der Prägung „5“ auf einer Seite und „M“ auf der Schmuckkerbenseite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Minoxidil Aristo 10 mg Tabletten

Weißer, runde (ca. 8 mm) unbeschichtete Tablette mit der Prägung „10“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten 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 Ab-

ständen 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 Minoxidil 2,5 mg oder ½ Tablette Minoxidil 10 mg) in Abständen von 6 Stunden erreicht werden.

Patienten unter 12 Jahren

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.

Ältere Patienten

Derzeit gibt es keine umfassenden klinischen Studien mit Minoxidil bei Patienten über 65 Jahren. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass ein erhöhter systolischer und diastolischer Druck ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Personen über 65 Jahren ist. Ältere Patienten können aber empfindlich auf die blutdrucksenkende Wirkung von Minoxidil reagieren; daher ist zu Behandlungsbeginn Vorsicht geboten, da es zu einer orthostatischen Hypotonie kommen kann. Es wird empfohlen mit einer Initialdosis von 2,5 mg pro Tag bei Patienten über 65 Jahren zu beginnen.

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Dialysepatienten

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance <30 ml/min) oder bei Dialysepatienten kann die erforderliche Dosis geringer sein. Minoxidil 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).

Begleitende blutdrucksenkende Therapie

Vor der erstmaligen Verabreichung von Minoxidil wird empfohlen, auf eine Behandlung mit einem Diuretikum und einem Betarezeptoren-Blocker einzustellen. Wird ein anderes Sympatholytikum – z. B. Labetalol – oder werden Methyldopa oder Clonidin angewendet, so sollte die Anfangsdosis von Minoxidil 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 Minoxidil muss mit einer ausreichenden diuretischen Behandlung unterstützt werden, um einen ausgeglichenen Salz- und Wasserhaushalt bei allen Nichtdialysepatienten zu gewährleisten. Dosierungsbeispiele von Diuretika bei Behandlungsbeginn mit Minoxidil:

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: zweimal täglich
2. Chlortalidon 50 bis 100 mg: einmal täglich
3. 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 Spirolacton mitverabreicht oder auf Furosemid umgestellt werden. Bei Kindern sollte das Diuretikum dem Körpergewicht entsprechend dosiert werden.

Sympatholytika

Um eine Erhöhung der Herzfrequenz mit Minoxidil zu vermeiden, werden zu Beginn der Therapie mit Minoxidil die meisten Patienten ein Betasympatholytikum benötigen. Medikamente der Wahl sind Betarezeptoren-Blocker in einer Dosierung entsprechend 80 bis 160 mg Propranolol pro Tag für Erwachsene. Höhere Dosen können benötigt werden, wenn die Herzfrequenz bei bereits mit Betarezeptoren-Blockern behandelten Patienten um mehr als 20 Schläge pro Minute ansteigt oder wenn bei gleichzeitiger Einleitung der Therapie mit Minoxidil und einem Betarezeptoren-Blocker die Herzfrequenz um mehr als 10 Schläge pro Minute zunimmt. Sind Betarezeptoren-Blocker 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 Minoxidil beginnen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Minoxidil Aristo Tabletten sollten zusammen mit Wasser eingenommen werden.

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 Mittelstenose
- 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 Minoxidil behandelt werden.

Tachykardie

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

Minoxidil 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 Minoxidil reversibel.

Perikarditis, Perikarderguss und -tamponade

Obwohl keine Anzeichen für einen kausalen Zusammenhang bestehen, gab es mehrere Berichte von Perikarditis, die in Verbindung mit Minoxidil auftraten.

Perikardergüsse (gelegentlich mit tamponade) wurden bei ca. 3 bis 5 % der mit Minoxidil behandelten Patienten beobachtet, die keine Dialyse erhielten. Die Perikardergüsse ereigneten sich vor allem bei Pa-

tienten, 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 Perikarditis 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 Minoxidil erwogen werden.

Labile oder leichte Hypertonie

Minoxidil wird nicht zur Behandlung von labilen oder leichten Hypertonien empfohlen.

Salz- und Wasserretention

Die alleinige Gabe von Minoxidil 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 Minoxidil 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 Minoxidil verringern. Patienten sollten daher zur Einhaltung der Diuretikatherapie angehalten werden und ihr Körpergewicht kontrollieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die keine Dialyse erhalten, sollte das Arzneimittel 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 Minoxidil-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 Minoxidil-Therapie bildet sich die Hypertrichose wieder zurück.

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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antisymphotonika

Die Wirkung von Minoxidil kann additiv zur Wirkung gleichzeitig verabreichter antihypertensiver Substanzen sein. Die Interaktion von Minoxidil mit sympatholytischen Substanzen wie Guanethidin oder Betanidin kann übermäßige Blutdrucksenkung und/oder Orthostase bewirken.

Nach Möglichkeit sollte Guanethidin vor der Behandlung mit Minoxidil abgesetzt werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Minoxidil-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.

Betasympholytika

Betarezeptoren-Blocker (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. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Minoxidil 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 Minoxidil-Therapie beendet bzw. darauf verzichtet wird.

Dabei müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für die Anwendung von Minoxidil beim Menschen vor. In einer Studie zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten kam es zu einer dosisabhängigen Abnahme der Konzeptionsrate.

Die Dosis entsprach dem Ein- bis Fünffachen der Höchstdosis, die beim Menschen zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet wird.

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 Minoxidil erhalten, verbessern sich die zuvor bestehenden Nebenwirkungen, die durch ihre Erkrankung 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).

Siehe Tabelle

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 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

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie Thrombozytopenie 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 Herzbeutelamponade
	Selten	Angina pectoris Hypotonie in Verbindung mit vorheriger oder gleichzeitiger Einnahme von Guanethidin
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Schwindelgefühl Benommenheit Schwächegefühl (evtl. als Folge einer Hypotonie oder Hypertonie; Dosisanpassung erwägen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Pleuraerguss
	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-Unverträglichkeit
	Selten	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Hypertrichose Veränderung der Haarfarbe
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom bullöse Dermatitis Hautausschlag
	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	Leberenzyme erhöht
	Nicht bekannt	Kreatinin im Blut erhöht Blutharnstoff erhöht Hämatokrit erniedrigt Hämoglobin erniedrigt

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 Alpharezeptoren-Blockade). 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.

den werden. Phenylephrin, Angiotensin II, Dopamin und Vasopressin, welche der blutdrucksenkenden Wirkung von Minoxidil entgegenwirken, sollten nur verabreicht werden, wenn eine Mangel durchblutung eines lebenswichtigen Organs besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Pyrimidin-Derivate, ATC-Code: C02DC01

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Pulmonaldruck 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.

Verteilung

Minoxidil wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Minoxidil überschreitet nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

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

oxidil-O-Glucuronid. Außerdem entstehen noch einige polarere Metaboliten. Die bekannten Metaboliten haben eine geringere antihypertensive Wirkung als der Wirkstoff selbst.

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.

Eingeschränkte 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

Kardiale Läsionen bei Tieren

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 Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen mit sowohl oraler als auch dermaler Verabreichung wurden keine Ergebnisse festgestellt, die als relevant für den Menschen erachtet wurden.

Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten wurde eine dosisabhängige Verminderung der Konzeptionsrate festgestellt. Bei den behandelten Ratten lag der NOEL (*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.

Es sind keine Daten zu Toxizitätsstudien bei Jungtieren verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Alu/PVC-PVDC-Blisterpackungen oder in HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss erhältlich. Packungsgrößen: 10, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Minoxidil Aristo 2,5 mg Tabletten:
7007519.00.00
Minoxidil Aristo 5 mg Tabletten:
7007520.00.00
Minoxidil Aristo 10 mg Tabletten:
7007521.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

19. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin