

LONITEN®

Laboratórios Pfizer Ltda

Comprimidos

10 mg



**Loniten®
minoxidil**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Loniten®

Nome genérico: minoxidil

APRESENTAÇÕES

Loniten® 10 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Loniten® contem o equivalente a 10 mg de minoxidil.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido de milho, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Loniten® (minoxidil) comprimidos é indicado no tratamento da hipertensão arterial não responsiva às doses toleradas de diurético mais dois outros agentes anti-hipertensivos. Loniten® deve ser administrado concomitantemente com um supressor do sistema nervoso simpático e um diurético para início de terapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A maioria dos estudos utilizou doses fracionadas de Loniten® de 2,5 a 60mg (Ryan et al, 1975; Makker, 1975; Nawar et al, 1977; Mitchell & Pettinger, 1978; Campese et al, 1979; Devine et al, 1977). Doses iniciais de 2,5 a 5,0mg, dobradas a cada 6 horas até 20mg e acompanhadas de ajuste após a diminuição da pressão arterial foram usadas de forma eficaz (O'Malley & McNay, 1975; Dargie & Dollery, 1977). Loniten® produz resposta favorável em cerca de 80% dos pacientes portadores de hipertensão resistente aos tratamentos inciais convencionais (Linas & Nies, 1981).

Referências

- Ryan JR, Jain AK, McMahon FG. Minoxidil treatment of severe hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1975 Jan;17(1):55-66
Makker SP. Minoxidil in refractory hypertension. *J Pediatr.* 1975 Apr;86(4):621-3.
Nawar T, Nolin L, Plante GE, Caron C, Montambault P. Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil. *Can Med Assoc J.* 1977 Nov 19;117(10):1178-82.
Mitchell HC, Pettinger WA. Long-term treatment of refractory hypertensive patients with minoxidil. *JAMA.* 1978 May 19;239(20):2131-8.
Campese VM, Stein D, DeQuattro V. Treatment of severe hypertension with minoxidil: advantages and limitations. *J Clin Pharmacol.* 1979 Apr;19(4):231-41.
Devine BL, Fife R, Trust PM. Minoxidil for severe hypertension after failure of other hypotensive drugs. *Br Med J.* 1977 Sep 10;2(6088):667-9.
O'Malley K, McNay JL. A method for achieving blood pressure control expeditiously with oral minoxidil. *Clin Pharmacol Ther.* 1975 Jul;18(1):39-44.
Dargie HJ, Dollery CT, Daniel J. Minoxidil in resistant hypertension. *Lancet.* 1977 Sep 10;2(8037):515-8.
Linas SL, Nies AS. Minoxidil. *Ann Intern Med.* 1981 Jan;94(1):61-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia Clínica

Loniten® é um medicamento de uso oral com efeito prolongado, que reduz as pressões arteriais sistólica e diastólica elevadas. A redução da pressão sanguínea resulta de um relaxamento seletivo da musculatura lisa arteriolar periférica.

Loniten® é especialmente indicado no tratamento da hipertensão arterial persistente, que é caracterizada por uma resistência arteriolar periférica elevada.

Loniten® não estimula o coração ou a reabsorção de eletrólitos diretamente pelos rins. Entretanto, a administração de Loniten® provoca um aumento reflexo imediato do rendimento cardíaco; retenção salina e hídrica e aumento da ativação plasmática da renina. Esses efeitos são diminuídos pela administração simultânea de diuréticos e agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.

Farmacodinâmica

Efeito terapêutico e mecanismo de ação: minoxidil reduz a pressão sistólica elevada e pressão arterial diastólica por diminuição da resistência vascular periférica através de vasodilatação. A musculatura lisa dos vasos de resistência deve ser considerada como o local de ação para o efeito relaxante do minoxidil. O metabólito ativo do minoxidil ativa o canal de ATP-modulado por potássio (K^+)

ATP) causando hiperpolarização efluxo de íons de K^+ , e relaxamento da musculatura lisa.

Efeitos secundários: reflexos simpáticos mediados por barorreceptores aumentam secundariamente a freqüência cardíaca e a contratilidade do miocárdio, aumentando o débito cardíaco. Além disso, a atividade da renina plasmática é aumentada através da estimulação do sistema nervoso simpático, o que resulta em um aumento da concentração de angiotensina II com subsequente aumento na secreção de aldosterona. Deste modo, a excreção renal de sódio é reduzida e o volume extracelular aumentado. Ocasionalmente, a pressão da artéria pulmonar



pode aumentar após a administração de minoxidil isolado, mas diminui com a terapia concomitante recomendada (beta-bloqueador mais diurético).

Farmacocinética

Absorção: após administração oral em seres humanos, pelo menos 90% de minoxidil é absorvido no trato gastrointestinal. Minoxidil é detectado no prazo de 30 minutos no plasma. Os níveis máximos no plasma são alcançados 60 minutos após a administração.

Ligaçao às proteínas: minoxidil não se liga às proteínas plasmáticas.

Passagem em líquido cefalorraquidiano: minoxidil não atravessa a barreira hemato-encefálica.

Metabolismo: pelo menos 90% do minoxidil administrado é metabolizado no fígado. O metabólito principal em seres humanos é o minoxidil O-glucoronídio. Alguns metabólitos polares são também produzidos. Os metabólitos conhecidos tem um menor efeito anti-hipertensivo quando comparado ao ingrediente ativo em si.

Meia-vida biológica e eliminação: em seres humanos, as concentrações plasmáticas do minoxidil diminuem com uma meia-vida média de cerca de 4 horas. No entanto, a duração da ação perdura por vários dias. O minoxidil e seus metabólitos são dialisáveis. A depuração renal do minoxidil corresponde à taxa de filtração glomerular. Nenhuma alteração substancial na taxa de filtração glomerular e no fluxo plasmático renal pode ser detectada sob o uso de minoxidil.

Biodisponibilidade: estudos comparativos sobre a biodisponibilidade dos comprimidos e soluções orais (cada um contendo 5 mg de minoxidil) em pacientes hipertensos mostrou comportamento bioequivalente com relação a área média sob a curva do nível sérico (AUC), das concentrações sanguíneas máximas, do tempo até atingí-los (aproximadamente 40 minutos), e do tipo de efeito (anti-hipertensivo). A administração oral crônica de minoxidil não acarreta acúmulo nem alteração do comportamento da disponibilidade quando comparados a administração de uma dose única.

Insuficiência hepática: a farmacocinética do minoxidil não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave. Em um estudo de farmacocinética, pacientes com cirrose comprovada por biópsia e oito indivíduos saudáveis receberam minoxidil 5 mg. A constante de eliminação do minoxidil foi significativamente reduzida em aproximadamente 21% em pacientes com cirrose. Apesar de não ser estatisticamente significante, a AUC aumentou aproximadamente 50% em pacientes com cirrose em relação aos controles saudáveis.

Para pacientes com insuficiência hepática, ajuste na dose deve ser considerado, iniciando a terapia com dose reduzida, ajustando-a até a menor dose efetiva para obtenção do efeito terapêutico desejado.

Dados de Segurança Pré-clínica

Em estudos não clínicos conduzidos em uma variedade de espécies, o minoxidil induziu vários tipos de lesões cardíacas, incluindo lesões necróticas e hemorrágicas do miocárdio e dos músculos papilares, hipertrofia cardíaca e dilatação. Estas alterações ocorrem apenas no contexto da hipotensão profunda e taquicardia e refletem o estresse hemodinâmico e/ou hipóxico em vez de citotoxicidade direta. Devido a extensa experiência com esta droga, tornou-se evidente que estas lesões cardíacas não ocorrem em humanos tratados com minoxidil.

Carcinogenicidade: em estudos de carcinogenicidade oral em ratos e camundongos, considerados mais relevantes para o minoxidil administrado por via oral, nenhum potencial carcinogênico foi identificado em ratos, enquanto que os tumores observados em camundongos foram considerados accidentais. Um estudo de carcinogenicidade dérmica em camundongos mostrou um aumento da incidência de tumores hormônio-mediados, que não foram considerados relevantes para os seres humanos.

Mutagenicidade: o minoxidil não provou ser mutagênico em qualquer um dos vários testes de potencial mutagênico.

Toxicidade na reprodução: em um estudo de fertilidade de ratos machos e fêmeas, uma redução dose-dependente da taxa de concepção foi encontrada. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para este estudo foi de 1 mg / kg por dia em ratos tratados.



Teratogenicidade tem sido demonstrada em ratos com doses superiores a 80mg/kg/dia. A administração oral de minoxidil tem sido associada com a evidência de aumento da reabsorção fetal em coelhos a doses associadas a toxicidade materna. Teratogenicidade não foi demonstrada em coelhos.

4.CONTRAINDICAÇÕES

Loniten® é contraindicado a pacientes com feocromocitoma, a pacientes com porfiria e a pacientes hipersensíveis ao minoxidil ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Se administrado isoladamente, Loniten® pode provocar, em poucos dias, retenção significativa de sal e água, produzindo edema de declive, turgência da face, olhos e mãos; distensão das veias do pescoço, hepatomegalia e refluxo hepatojugular positivo. O raio X do tórax pode também revelar engurgitamento vascular pulmonar.

A condição clínica de alguns pacientes com insuficiência cardíaca sintomática pode deteriorar nessas circunstâncias. O tratamento diurético isolado ou em combinação com ingestão restrita de sal minimizará esta resposta. Respostas refratárias a essas medidas podem exigir descontinuação temporária da terapia com Loniten® por 1 ou 2 dias, durante os quais pode haver perda parcial do controle de pressão sanguínea.

Pode haver desenvolvimento de *angina pectoris* em pacientes com doença não detectada da artéria coronária, a não ser que se previna a taquicardia induzida por Loniten® com fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos ou outros supressores adequados do sistema nervoso simpático. Pacientes com *angina pectoris* instável ou de surgimento recente devem ser protegidos com esses agentes antes do início da terapia com Loniten®, para se evitar agravamento do quadro. O efeito de redução da pressão sanguínea adiciona-se àquele dos agentes anti-hipertensivos administrados concomitantemente. A interação de Loniten® com agentes que produzem hipotensão ortostática pode resultar em redução excessiva da pressão sanguínea.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Loniten® não é recomendado para o tratamento de pacientes com hipertensão lábil, leve ou controlável por doses toleradas de um diurético associado a um outro agente anti-hipertensivo. Não deve ser usado para terapia prolongada de hipertensão já melhorada por cirurgia, isto é, coarcação da aorta, aldosteronismo primário ou estenose unilateral da artéria renal.

Retenção de água e sal

Loniten® deve ser usado em combinação com um diurético para evitar retenção hídrica, edema e, possivelmente, insuficiência cardíaca congestiva. Hemodiluição pode ocorrer levando a diminuição temporária de contagem de hematócrito, hemoglobina e eritrócitos (há recuperação de cerca de 7% a níveis de pré-tratamento) Retenção hídrica e salina levando a aumento de peso de 1 - 1,5 kg pode diminuir a eficácia de Loniten®. O peso do paciente e o balanço hidroeletrolítico devem ser monitorados e, em caso de evidência de retenção de fluidos, deve ser instituído um tratamento diurético mais vigoroso exclusivo ou em combinação com ingestão de sal restrita. Os pacientes devem ser cuidadosamente instruídos acerca da sua necessidade de uso do diurético e à limitação de sua ingestão de eletrólitos.

Taquicardia

Como o minoxidil é um vasodilatador, pode ocorrer taquicardia reflexa e, possivelmente, *angina pectoris*; recomenda-se, portanto, que seja associado ao tratamento um agente beta-bloqueador ou outro supressor do sistema nervoso simpático para prevenir ou minimizar tal resposta.

Alterações no ECG

Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam alterações no eletrocardiograma na direção e magnitude das ondas T logo após o início da terapia com Loniten®. No caso de alterações maiores, pode ser atingido o segmento S-T, porém não há alteração independente nesse segmento, e não há evidência de isquemia do miocárdio. Essas mudanças assintomáticas desaparecem usualmente com a continuidade do tratamento com Loniten®. O eletrocardiograma reverterá à fase do pré-tratamento se a medicação for descontinuada.

Hipertricose

Na maioria dos pacientes sob tratamento com Loniten®, observa-se alongamento, espessamento e pigmentação acentuada dos pelos do corpo (hipertricose), não acompanhados de anormalidades endócrinas que expliquem



esse crescimento anormal de pelos. O crescimento de pelos é especialmente incômodo a crianças e mulheres e tais pacientes, devem ser adequadamente informados desse efeito antes do início do tratamento. Notada inicialmente na área facial, no período de 3 - 6 semanas após o início da terapia, pode desaparecer ligeiramente durante terapia prolongada. Após a descontinuação do tratamento, cessa o crescimento de pelos e, em um período de 1 - 6 meses, retorna-se à aparência anterior ao início da terapia.

Pericardite, efusão pericárdica e tamponamento

Embora ainda não exista evidência de relação causa-efeito, há vários relatos de pericardite ocorrendo em associação ao minoxidil. Efusão pericárdica e, ocasionalmente, tamponamento, foram observados em cerca de 3 - 5% dos pacientes tratados e que não estavam em diálise. Em muitos casos, há evidências de outra etiologia potencial, mas em outros casos nenhuma outra causa estava presente. Os pacientes devem ser observados atentamente para quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de efusão pericárdica e, na suspeita desse evento, deve ser realizada uma ecocardiografia. Pode ser necessário tratamento diurético mais vigoroso, diálise, pericardiocentese ou cirurgia. Se houver persistência da efusão, deve-se considerar a retirada do Loniten® avaliando-se outras maneiras de controlar a hipertensão e o estado clínico do paciente. A maioria das efusões observadas em pacientes sem diálise foi atribuída a fatores tais como uremia, retenção hídrica acentuada, insuficiência cardíaca congestiva, shunt aurículo-ventricular aberto ou doença tissular infecciosa, autoimune ou do tecido conjuntivo.

Infarto do miocárdio

Pacientes que sofreram infarto do miocárdio somente devem ser tratados com Loniten® após o estabelecimento de uma situação pós-infarto estável.

Insuficiência renal ou pacientes em diálise

Esses pacientes podem requerer doses menores de minoxidil. (ver item 8 – Posologia e Modo de Usar).

Interação com guanetidina

Embora o minoxidil por si só não cause hipotensão ortostática, sua administração a pacientes que já recebem guanetidina pode levar a profundos efeitos ortostáticos. Se possível, deve-se suspender a administração de guanetidina bem antes do início da terapia com minoxidil. Caso contrário, o minoxidil deve ser administrado em ambiente hospitalar e o paciente cuidadosamente monitorado para eventos ortostáticos.

Hipersensibilidade

Rashes cutâneos foram relatados, inclusive relatos raros de erupções bolhosas e síndrome de Stevens-Johnson.

Hematológico

Trombocitopenia e leucopenia foram relatadas raramente.

Uso em Crianças

O uso em crianças é limitado e as recomendações no item “Posologia” podem ser consideradas apenas como sugestão até este momento. Ajuste cuidadoso da dose é essencial.

Uso durante a Gravidez

Há dados limitados sobre a utilização de minoxidil em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva.

Minoxidil não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não fazem uso de contraceptivos. Hipertricose neonatal tem sido relatada a exposição a minoxidil durante a gravidez.

Estudos em animais não mostram efeitos teratogênicos, mas Loniten® somente deveria ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais superarem o risco potencial para o feto.

Loniten® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação



A excreção de minoxidil pelo leite materno tem sido relatada, por isso o risco para o lactente não pode ser excluído. A decisão de se interromper a amamentação ou descontinuar / abster-se da terapia com minoxidil deve ser avaliada em relação ao benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Num estudo de fertilidade com ratos machos e fêmeas, uma redução dose-dependente da taxa de concepção foi encontrada. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para este estudo foi de 1 mg / kg por dia em ratos tratados.

Teratogenicidade tem sido demonstrada em ratos a doses superiores a 80mg/kg/dia. A administração oral de minoxidil tem sido associada com o aumento da reabsorção fetal em coelhos a doses associadas com a toxicidade materna. Teratogenicidade não foi demonstrado em coelhos.

Efeitos na habilidade de conduzir e operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito do minoxidil sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas foi realizado. A capacidade de dirigir ou operar máquinas pode ser influenciada pela resposta individual ao tratamento, particularmente no início da terapia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes em uso de guanetidina devem ser hospitalizados durante o início do tratamento com Loniten®, de forma a evitar reduções muito rápidas ou intensas na pressão arterial. Embora o Loniten® não cause hipotensão ortostática diretamente, a utilização em pacientes sob uso de guanetidina pode ocasionar efeitos intensos na pressão ortostática. Quando possível, a guanetidina deve ser descontinuada muito antes do Loniten® ser iniciado. Caso contrário, o tratamento com Loniten® deve ser iniciado no hospital e o paciente deve permanecer hospitalizado até que o risco de efeitos ortostáticos seja minimizado e o paciente seja capaz de evitar atividades que induzem hipotensão ortostática.

A administração concomitante de Loniten® com diuréticos ou outros anti-hipertensivos pode resultar em efeitos aditivos graves. Estrógenos podem causar retenção hídrica, elevando a pressão arterial e, portanto, antagonizando os efeitos do Loniten® (*The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Institute of Health publication* Nº 99-4080. 1997:1-64).

Os anti-inflamatórios não esteroidais podem alterar a resposta aos anti-hipertensivos devido à inibição das prostaglandinas (*The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Institute of Health publication* Nº 99-4080. 1997:1-64).

Agentes simpaticomiméticos tais como, cocaína, dobutamina, dopamina, efedra, efedrina, epinefrina, metaraminol, metoxamina, norepinefrina, fenilefrina e fenilpropanolamina podem antagonizar os efeitos anti-hipertensivos do Loniten® quando administrados concomitantemente. (Chua SS, Benrimoj SI. *Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:387-417; Haller CA, Benowitz NL. *Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med* 2000;343:1833-8; Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. *Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic Stroke. N Engl J Med* 2000;343:1826-32; *Epinephrine injection 1:1000 package insert. Shirley, NY: American Regent, Inc.; 2003 Jan; Bradley JG. Nonprescription drugs and hypertension. Which ones affect blood pressure? Postgrad Med* 1991;89:195-7, 201-2; Hoffman BB, Lefkowitz RJ. *Catecholamines and sympathomimetic drugs. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, (eds.) In: Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed., New York, Pergamon Press. 1990. 187-91.*

Efeitos hipotensores adicionais podem ser observados quando inibidores da monoamino oxidase (IMAOs) são associados com anti-hipertensivos (*Parnate® (tranylcypromine) package insert. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2001 Aug; Nardil® (phenelzine) package insert. New York, NY: Pfizer; 2003*). Monitoramento cuidadoso da pressão arterial é recomendado durante terapia concomitante com IMAOs. Os pacientes devem ser instruídos a se levantarem devagar quando sentados e a relatar casos de síncope ou alteração na pressão arterial ou frequência cardíaca ao profissional de saúde durante o uso concomitante de Loniten® com IMAOs.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Loniten® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.



Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Comprimido branco, circular, meio oval de vista lateral, marcados com "10" de um lado e com "U 137" no outro lado

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em Pacientes Adultos

5 a 40 mg/dia. Dose máxima recomendada: 100 mg/dia.

A terapia com Loniten® pode ser iniciada com dose única ou dividida (duas vezes ao dia). Se a pressão diastólica supina deve ser reduzida menos que 30 mmHg, a medicação deve ser administrada apenas uma vez ao dia; se a pressão diastólica supina necessita ser reduzida mais que 30 mmHg, a dose diária deve ser dividida em duas partes iguais.

A dose deve ser ajustada cuidadosamente de acordo com a resposta individual. Os intervalos entre os ajustes de dose normalmente devem ser de pelo menos 3 dias, pois não se obtém resposta integral a uma dada dose em período mais curto. Quando for necessário um controle mais rápido da hipertensão, os ajustes de dose podem ser feitos a cada 6 horas, se o paciente for cuidadosamente monitorado.

A dose pode ser menor em pacientes sob diálise crônica (ver item 5 – Advertências e Precauções).

Antes da administração de Loniten®, recomenda-se que a terapia anti-hipertensiva seja ajustada a um regime consistindo de diurético e bloqueador beta-adrenérgico. Quando outros supressores do sistema nervoso simpático forem usados, a dose inicial do produto deve ser reduzida.

Uso em Pacientes acima de 12 anos

A dose inicial recomendada é de 5 mg como dose única diária. Se necessário, a dose pode ser aumentada, gradativamente, com três dias de intervalo, para 10 mg, 20 mg e mais tarde para 40 mg/dia em dose única ou dividida (2 vezes ao dia), até o ótimo controle da pressão arterial. A dose usual efetiva varia de 10 a 40 mg ao dia. A dose máxima recomendada é de 100 mg ao dia.

Uso em Pacientes até 12 anos

Deve-se levar em conta que a experiência em crianças ainda é limitada. As recomendações a seguir podem ser consideradas apenas uma sugestão para o tratamento e é fundamental um cuidadoso ajuste individual da dose.

A dose inicial recomendada é de 0,2 mg/kg de minoxidil em dose única diária. A dose pode ser aumentada de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, com três dias de intervalo, até se atingir o ótimo controle da pressão arterial. A faixa usual de tratamento é de 0,25 a 1,0 mg/kg/dia. A dose máxima recomendada é de 50 mg/dia.

Insuficiência hepática

Para pacientes com insuficiência hepática, ajuste na dose deve ser considerado, iniciando a terapia com dose reduzida uma vez por dia, ajustando-se a dose até a menor dose eficaz para obtenção do efeito terapêutico desejado. Conforme seção 3, Farmacocinética.

Terapia Concomitante

Diurese

Loniten® deve ser administrado em conjunto com um diurético adequado em todos os pacientes que não estejam sob diálise. Quando houver retenção excessiva de água, resultando em aumento de peso superior a 1,0 - 1,5 kg, estando o paciente sob tiazida ou clortalidona, deve-se adicionar espironolactona ao esquema terapêutico, ou mudar a medicação para furosemida.

Supressores do sistema nervoso simpático

É também necessária para muitos pacientes a administração concomitante de um supressor do sistema nervoso simpático, para limitar o aumento da frequência cardíaca induzido por Loniten®, e o agente preferido é o beta-bloqueador. A dose do beta-bloqueador deve ser equivalente a 80 - 160 mg de propranolol por dia, para adultos, em doses divididas. Se forem contraindicados os beta-bloqueadores, pode ser utilizado metildopa na dose de 250 mg a 750 mg duas vezes ao dia, mas deve-se iniciar sua administração pelo menos 24 horas antes do início da



terapia com Loniten®. Tipicamente, os pacientes que recebem um beta-bloqueador no início da terapia sofrem bradicardia e pode-se esperar um aumento na frequência cardíaca quando se adiciona o minoxidil ao esquema terapêutico. É necessário um cuidado especial no ajuste da dose do beta-bloqueador ou de outro supressor do sistema nervoso simpático para a obtenção do máximo de segurança e eficácia.

Dose Omitida

Caso o paciente se esqueça de tomar Loniten® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Órgãos e Sistemas	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muito Raro < 1/10 000	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Transtornos no Sangue e Sistema Linfático				Leucopenia Trombocitopenia		
Transtornos na Nutrição e Metabolismo		Retenção de líquido, edema				
Transtornos Cardíacos	Taquicardia Pericardite	Derrame pericárdico Tamponamento cardíaco				<i>Angina pectoris</i>
Desordem gastrointestinal		Desordem gastrintestinal				
Desordem Respiratoria, Torácica e Mediastinal			Efusão pleural			
Transtornos na Pele e Tecido Subcutâneo	Hipertricose Alterações na cor do cabelo			Síndrome Stevens-Johnson Dermatite bolhosa <i>Rash</i>		Necrólise epidérmica toxica
Desordens nos sistemas reprodutivos e mamários			Sensibilidade nas mamas			
Investigações	Eletrocardiograma anormal					

A maioria dos pacientes que receberam Loniten® observaram uma diminuição de eventos clínicos adversos pré-existentes atribuídos à sua doença ou à terapia prévia.

Novos efeitos, ou efeitos com possível aumento, incluem: hipertricose, pericardite, edema periférico associado ou não ao aumento de peso, efusão pericárdica e tamponamento; aumento da frequência cardíaca, desordem



gastrointestinal, alterações na cor do cabelo, eletrocardiograma anormal, declínio temporário de hemoglobina e hematócrito, aumento temporário de creatinina, ureia do sangue, retenção hídrica e edema. Efeitos colaterais raramente registrados incluem hipotensão, efusão pleural, intolerância gastrintestinal, náuseas e vômitos, sensibilidade das mamas, trombocitopenia, leucopenia e *rash* cutâneo, incluindo casos raros de síndrome de Stevens-Johnson, erupções bolhosas, angina e necrólise epidérmica tóxica.

Hipertricose: na maioria dos pacientes sob tratamento com Loniten®, observa-se alongamento, espessamento e pigmentação acentuada dos pelos do corpo (hipertricose), não acompanhados de anormalidades endócrinas que expliquem esse crescimento anormal de pelos. O crescimento de pelos é especialmente incômodo a crianças e mulheres e tais pacientes, devem ser adequadamente informados desse efeito antes do início do tratamento. Notada inicialmente na área facial, no período de 3 - 6 semanas após o início da terapia, pode desaparecer ligeiramente durante terapia prolongada. Após a descontinuação do tratamento, cessa o crescimento de pelos e, em um período de 1 - 6 meses, retorna-se à aparência anterior ao início da terapia.

Hipersensibilidade: *rashes* cutâneos foram relatados, inclusive relatos raros de erupções bolhosas e síndrome de Stevens-Johnson.

Alterações nos exames laboratoriais:

Alterações no ECG: aproximadamente 60% dos pacientes apresentam alterações no eletrocardiograma na direção e magnitude das ondas T logo após o início da terapia com Loniten®. No caso de alterações maiores, pode ser atingido o segmento S-T, porém não há alteração independente nesse segmento, e não há evidência de isquemia do miocárdio. Essas mudanças assintomáticas desaparecem usualmente com a continuidade do tratamento com Loniten®. O eletrocardiograma reverterá à fase do pré-tratamento se a medicação for descontinuada.

Hematológico: trombocitopenia e leucopenia foram relatadas raramente.

Retenção de água e sal: veja o item Advertências e Precauções.

Taquicardia: veja o item Advertências e Precauções.

Pericardite, efusão pericárdica e tamponamento: Veja o item Advertências e Precauções.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Hipotensão resultante da administração de minoxidil tem sido relatada em casos raros. Isso acontece devido à curva da relação dose-resposta caindo essencialmente a zero nas pressões arteriais normais. Quando há hipotensão, ela provavelmente ocorre quando Loniten® é utilizado em associação a agentes anti-hipertensivos que bloqueiam as respostas do sistema nervoso simpático e os mecanismos compensatórios. O tratamento recomendado é a administração intravenosa de solução salina normal.

Devem ser evitados fármacos simpaticomiméticos, tais como norepinefrina e epinefrina, por estimularem excessivamente a função cardíaca. A fenilefrina, a angiotensina II e a vasopressina, que revertem os efeitos de Loniten®, devem somente ser usadas quando for evidente a perfusão inadequada de um órgão vital.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0171

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado por:

Patheon Inc., Whitby Operations

Ontario – Canadá

Embalado por:

Packaging Coordinators, LLC

Filadélfia – EUA

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em dia/mês/ano.

LONCOM_06





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15-set-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15-set-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO.• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO.• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO.• O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
12-fev-2014	0109622142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	12-fev-2014	0109622142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC		<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADO DE EFICÁCIA• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30



		60/12			60/12		<ul style="list-style-type: none">• POSOLOGIA E MODO DE USAR• DIZERES LEGAIS		
12-abr-2013	0278924138	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12-abr-2013	0278924138	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12		Versão inicial	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30