

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxonidin ratiopharm 0,2 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Moxonidin ratiopharm 0,4 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,2 mg moksonidiinia.  
Yksi tabletti sisältää 0,4 mg moksonidiinia.

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

0,2 mg: 89,8 mg laktoosia  
0,4 mg: 89,6 mg laktoosia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ulkonäkö: Tabletit ovat pyöreitä, halkaisijaltaan noin 6 mm.

0,2 mg tabletti on vaalean pinkki.  
0,4 mg tabletti on tumman pinkki.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen essentiaalisen hypertension hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset:*

Hoito on aloitettava pienimmällä moksonidiiniannoksella. Tämä tarkoittaa 0,2 mg:n vuorokausiannosta moksonidiinia aamuisin. Jos hoitovaste on riittämätön, annosta voidaan suurentaa 0,4 mg:aan kolmen viikon kuluttua. Tällöin vuorokausiannos voidaan ottaa kerta-annoksena (aamuisin) tai kahdesti vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Jos hoitovaste on vielä toisenkin kolmen viikon hoitajakson jälkeen riittämätön, vuorokausiannos voidaan suurentaa edelleen enintään 0,6 mg:n annokseen, joka jaetaan annettavaksi aamuisin ja iltaisin. Suurinta moksonidiinin kerta-annosta 0,4 mg ja suurinta vuorokausiannosta 0,6 mg ei saa ylittää.

Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta moksonidiinin farmakokinetiikkaan, vaan moksonidiinia voidaan ottaa ennen ateriaa, sen aikana tai sen jälkeen. Tablettien kanssa on otettava riittävästi nestettä.

*Pediatriset potilaat:*

Moksonidiinia ei saa antaa lapsille eikä alle 16-vuotiaille nuorille, koska tästä ikäryhmästä ei ole riittävästi terapeuttisia tietoja.

*Iäkkäät potilaat:*

Mikäli munuaisten toiminta ei ole heikentynyt, annossuositus on sama kuin aikuisille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo > 30 ml/min, < 60 ml/min), aloitusannoksen on oltava 0,2 mg vuorokaudessa ja vuorokausiannos voidaan nostaa enintään 0,4 mg:aan moksonidiinia. Myös potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo < 30 ml/min), aloitusannos voi olla 0,2 mg vuorokaudessa, mutta annos voidaan nostaa enintään 0,3 mg:aan vuorokaudessa, jos se on kliinisesti tarpeen ja annos on hyvin siedetty.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Koska moksonidiinin maksametabolia on vähäistä, merkittävää vaikutusta farmakokinetiikkaan ei ole odotettavissa. Annostussuositus potilaille, joilla maksan vajaatoiminta, on sama kuin aikuisille.

Hoitoa ei tule lopettaa äkillisesti vaan vähitellen kahden viikon aikana (katso myös kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys moksonidiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sairassinus-oireyhtymä
- bradykardia (alle 50 lyöntiä/ minuutti levossa)
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos
- sydämen vajaatoiminta

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tapauksia eriasteisista AV-katkoksista on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailta jotka käyttävät moksonidiinia. Näiden tapausraporttien perusteella, syy-yhteyttä moksonidiinin ja eteiskammiojohtumisen hidastumisen väliltä ei voi täysin poissulkea. Siksi varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita joilla on taipumus kehittää AV-katkoksia.

Jos moksonidiinia määrätään potilaille, joilla on ensimmäisen asteen AV-katkos, on bradykardian välttämiseksi syytä erityiseen huolellisuuteen. Moksonidiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on korkeamman asteinen AV-katkos (ks. kohta 4.3).

Moksonidiinin käytössä vaikeaa sepelvaltimotautia tai epästabiliia *angina pectorista* sairastavien potilaiden hoidossa on syytä erityiseen huolellisuuteen, sillä kokemusta näiden potilasryhmien hoidosta on vain rajallisesti.

Moksonidiinin käytössä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen, sillä moksonidiini erittyy pääosin munuaisten kautta. Näillä potilailla mahdolliset annosten suurentamiset on toteutettava huolellisesti, etenkin hoidon alkuvaiheessa. Hoito on aloitettava 0,2 mg:n vuorokausiannoksin, ja annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa enintään 0,4 mg:aan vuorokaudessa potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo > 30 ml/min, < 60 ml/min, seerumin kreatiinipitoisuus > 105 mikromol/l, < 160 mikromol/l) ja enintään 0,3 mg:aan vuorokaudessa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo < 30 ml/min), jos tämä on kliinisesti tarpeen ja annos on hyvin siedetty.

Jos moksonidiinia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajan kanssa ja hoito lopetetaan, on beetasalpaajahoidon lopetettava ensin ja moksonidiinihoito vasta muutaman päivän kuluttua.

Toistaiseksi moksonidiinihoidon lopettamiseen ei ole liittynyt verenpaineen ns. rebound-ilmioitä. Äkillistä moksonidiinihoidon lopettamista ei kuitenkaan suositella, vaan annosta olisi pienennettävä asteittain

kahden viikon kuluessa.

Läkkäät potilaat voivat olla alttiimpia verenpainetta alentavien lääkkeiden kardiovaskulaarisille vaikutuksille. Siksi hoito on aloitettava pienimmällä annoksella ja annosta nostettava varoen, jotta vältetään tällaisten reaktioiden mahdolliset vakavat seuraukset.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Katso myös kohdat 4.2 ja 4.5.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Moksonidiiniin ja muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö johtaa additiiviseen vaikutukseen.

Koska trisykliset masennuslääkkeet saattavat heikentää keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden tehoa, trisyklisten masennuslääkkeiden ja moksonidiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Moksonidiini voi voimistaa trisyklisten masennuslääkkeiden (joiden samanaikaista määräämistä on vältettävä), rauhoittavien lääkkeiden, alkoholin, sedatiivien ja unilääkkeiden vaikutusta.

Moksonidiini voimisti kohtalaisesti kognitiivisten toimintojen heikkenemistä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti loratsepaamia.

Moksonidiinin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa betsodiatsepaamien sedatiivista vaikutusta.

Moksonidiini eliminoituu tubulussekreetion kautta. Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta muiden tubulussekreetion kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois. Tolatsoliini voi heikentää moksonidiinin tehoa annoksesta riippuen.

#### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Moksonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on ilmennyt sikiötoksisia vaikutuksia (katso kohta 5.3). Ihmiseen kohdistuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Moksonidiinia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei tämä ole selvästi välttämätöntä.

##### *Imetys*

Moksonidiini erittyy äidinmaitoon. Siksi moksonidiinia ei pidä käyttää imetysaikana. Jos hoito moksonidiinilla todetaan välttämättömäksi, imetys on lopetettava.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Raukeutta, uneliaisuutta ja huimausta on kuitenkin raportoitu. Tämä on otettava huomioon näissä toiminnoissa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmät moksonidiinin käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat suun kuivuminen, heitehuimaus, astenia ja uneliaisuus. Nämä oireet vähenevät yleensä ensimmäisten hoitoviikkojen

kuluessa. Lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 886 moksonidiinia saanutta potilasta) todetut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokittain ja yleisyytensä mukaan ryhmiteltyinä:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Hyvin yleiset ≥ 1/10</u>	<u>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</u>	<u>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</u>	<u>Hyvin harvinaiset &lt; 1/10 000, yksittäiset raportit mukaan lukien</u>
Umpieritys			gynekomastia, impotenssi ja libidon heikkeneminen	
Psyykkiset häiriöt		poikkeava ajatustenjuoksu, unettomuus	masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus	
Hermosto		uneliaisuus, päänsärky*, heittehuimaus, raukeus, kiertohuimaus, unihäiriöt	sedaatio, pyörtyminen*	
Silmät			kuiva, kutiava tai polttava tunne silmissä	
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus	
Sydän			bradykardia	
Verisuonisto		vasodilaatio	hypotensio*, ortostaattinen hypotensio, harhatuntemukset raajoissa, Raynaud'n oireyhtymä, perifeeriset verenkiertohäiriöt	
Ruoan- sulatuselimistö	suun kuivuminen	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia*, ummetus ja muut ruoansulatus- elimistöön liittyvät häiriöt		
Maksa ja sappi				maksareaktiot (hepatiitti, kolestaasi)
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	allergiset ihoreaktiot, angioedeema	
Luusto, lihakset ja		selkäkipu	niskakipu	

sidekudos				
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaarentio tai -karkailu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	suun kuivuminen	astenia	eri paikoissa esiintyvä turvotus, jalkojen heikkous, nesterentio, ruokahaluttomuus, korvasylkirauhasen kipu	

\* näitä haittavaikutuksia ei todettu useammin kuin lumelääkettä käytettäessä

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Yliannostusoireet*

Seuraava 2-vuotiaalla lapsella ilmennyt vahingossa tapahtunut yliannostustapaus on raportoitu: Lapsi söi tuntemattoman määrän moksonidiinia. Suurin mahdollinen annos oli 14 mg. Lapsen oireet olivat: sedaatio, kooma, hypotensio, mioosi ja hengenahdistus. Oireet hävisivät täysin 11 tunnin kuluessa mahahuuhtelun, glukoosi-infuusioiden, mekaanisen ventilaation ja levon jälkeen.

Moksonidiinin farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella aikuisilla voidaan odottaa seuraavia reaktioita: sedaatio, hypotensio, ortostaattisen säätelyn häiriöt, bradykardia, suun kuivuminen. Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä oksentelua ja paradoksaalista verenpaineen kohoamista.

Vakavissa yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava tajunnan häiriöiden ja hengityslaman varalta. Hoitoon käytetään lääkeaineen imeytymistä estäviä toimenpiteitä, esim. mahahuuhtelua (pian lääkkeen ottamisen jälkeen), lääkehiilen tai laksatiivien antamista, sekä muuten oireenmukaista hoitoa.

Yhdessä niistä muutamista yliannostustapauksista, jotka on raportoitu, yksi henkilö oli kerrallaan ottanut moksonidiinia 19,6 mg. Tämä tapaus ratkesi ilman kuolemaan johtaneita seuraamuksia. Raportoituja yliannostuksen merkkejä ja oireita olivat päänsärky, sedaatio, uneliaisuus, hypotensio, heitehuimaus, astenia, bradykardia, suun kuivuus, oksentelu, väsymys ja ylävatsakivut. Vakavissa yliannostustapauksissa suositellaan etenkin potilaan tajunnan tason ja hengitystoiminnan (hengityslaman varalta) tarkkailua.

Muutamien suurin annoksin toteutettujen eläinkokeiden perusteella ohimenevää hypertensiota, takykardiaa ja hyperglykemiaa saattaa myös esiintyä.

### *Yliannostustapausten hoito*

Erityistä vastalääkettä ei tunneta. Hypotoniassa verenkierron ylläpitämiseen tähtäävät toimenpiteet, kuten nesteiden ja dopamiinin anto saattavat olla tarpeen. Bradykardiaa voidaan hoitaa atropiinilla. Yleisten tukitoimenpiteiden (laskimoon annettavien nesteiden, katekolamiinien) lisäksi voi fentolamiini (alfa2-

salpaaja) annoksesta riippuen korjata osan moksonidiinin yliannostuksen vaikutuksesta. Vaikeaan bradykardiaan suositellaan atropiinia. Alfa-reseptoriantagonistit saattavat vähentää moksonidiiniyliannoksesta aiheutuvan verenpaineen nousua tai kumota sen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Imidatsoliinireseptoriagonistit, ATC-koodi: C02AC05

Moksonidiini on osoitettu alentavan verenpainetta tehokkaasti erilaisissa eläinlajimalleissa. Käytännössä olevat kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että moksonidiini laskee verenpainetta keskushermostovaikutuksen kautta.

Moksonidiini sitoutuu selektiivisesti aivorungon I<sub>1</sub>-imidatsoliinireseptoreihin. Näitä imidatsoliinille herkkiä reseptoreita on erityisesti rostraalisessa ventrolateraaliosassa medullassa, joka on tärkeä alue sympaattisen hermoston sentraalisessa säätelyssä. Tämä vuorovaikutus I<sub>1</sub>-imidatsoliinireseptoreiden kanssa näyttää vähentävän sympaattisten hermojen toimintaa. Tämä on osoitettu sympaattisten sydän-, sisäelin- ja munuaishermostojen osalta.

Moksonidiini erottuu muista keskushermostoon vaikuttavista verenpainelääkkeistä hakeutumalla enemmän I<sub>1</sub>-imidatsoliinireseptoreihin ja vain jossain määrin keskushermoston alfa<sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin. Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden tavallisimmat haittavaikutukset – sedaatio ja suun kuivuminen – välittyvät ilmeisesti intermediaarisesti alfa<sub>2</sub>-adrenergisten reseptoreiden kautta.

Moksonidiini alentaa systolista ja diastolista keskiverenpainetta sekä levossa että rasituksessa.

Moksonidiinin vaikutuksia kuolleisuuteen ja sydän-verisuoniperäiseen sairastavuuteen ei tunneta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### *Imeytyminen*

Moksonidiini imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Ihmisellä imeytyy noin 90 % suun kautta annetusta annoksesta. Ruuan nauttiminen ei vaikuta moksonidiinin farmakokineetiikkaan.

Moksonidiinilla ei ole ensikierron metaboliaa, ja sen hyötyosuus on 88 %.

#### *Jakautuminen*

Vain noin 7 % moksonidiinista sitoutuu ihmisen plasman valkuaisaineisiin ( $V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$  l/kg).

Huippupitoisuudet plasmassa ilmenevät 30–180 minuutissa kalvopäällysteisen tabletin ottamisen jälkeen.

#### *Biotransformaatio*

Moksonidiinista metaboloituu 10–20 %, lähinnä 4,5-dehydromoksonidiiniksi ja aminometaaniamidiniinijohdokseksi imidatsoliinirenkkaan avautuessa. 4,5-dehydromoksonidiinin verenpainetta alentava vaikutus on vain kymmenesosa ja aminometaaniamidiniinijohdoksen alle sadasosa moksonidiinin vaikutuksesta.

#### *Eliminaatio*

Moksonidiini ja sen metaboliitit eliminoituvat lähes kokonaan munuaisten kautta. Yli 90 % annoksesta eliminoituu munuaisten kautta 24 tunnissa ja noin 1 % erittyy ulosteeseen. Muuttumattomasta moksonidiinista erittyy kumulatiivisesti noin 50–75 %. Plasmasta eliminoitumisen keskimääräinen puoliintumisaika on 2,2–2,3 h ja munuaiseliminaation puoliintumisaika 2,6–2,8 h.

Keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR-arvo 30–60 ml/min) AUC-arvot suurentuivat 85 % ja puhdistuma väheni 52 %. Annostusta on muutettava näillä potilailla niin, että suurin vuorokausiannos on korkeintaan 0,4 mg ja suurin kerta-annos 0,2 mg.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR-arvo <30 ml/min) puhdistuma vähenee 68 % ja eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa 7 tuntiin. Annos on muutettava näillä potilailla siten, että enimmäisvuorokausiannos on 0,3 mg.

#### *Farmakokinetiikka lapsilla*

Lapsille ei ole tehty erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisissa toistuvan annostuksen toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa prekliinisissä tutkimuksissa moksonidiiniin ei ole todettu aiheuttavan ihmiselle erityistä riskiä käytettäessä ihmisille.

Lisääntymiskykyä koskevissa toksisuustutkimuksissa ei ole todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia eikä teratogeenisuutta.

Rotissa havaittiin embryotoksisia vaikutuksia niille annettujen annosten ollessa yli 3 mg/kg/vrk ja kaneissa niiden annosten ollessa yli 0,7 mg/kg/vrk. Peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa rotilla havaittiin vaikutuksia jälkeläisten kehitykseen ja eloonjäätymiseen, kun niiden annos oli yli 1 mg/kg/vrk.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

laktoosimonohydraatti  
krospovidoni  
povidoni K25  
magnesiumstearaatti

#### *Kalvopäällyste*

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 400  
punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVD/Alumiini-läpipainopakkaus: 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20x20, 10x40 vain sairaalakäyttöön) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76–78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

0,2 mg: 22383

0,4 mg: 22385

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.10.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.9.2018