

VALMISTEYHTEENVETO

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
- sairas sinus -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-ilmiota. 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 laktaasipuutos 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 bentsodiatsepiinien 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</u> <u>≥ 1/10</u>	<u>Yleiset ≥ 1/100,</u> <u>< 1/10</u>	<u>Melko harvinaiset</u> <u>≥ 1/1 000, < 1/100</u>	<u>Hyvin harvinaiset</u> <u>< 1/10 000,</u> <u>yksittäiset raportit</u> <u>mukaan lukien</u>
Umpieritys			gynekomastia, impotenssi ja libidon heikkeneminen	
Psyykkiset häiriöt		poikkeava ajatustenjuoksu, unettomuus	masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus	
Hermosto		uneliaisuus, päänsärky*, heitehuimaus, raukeus, kiertohuimaus, unihäiriöt	sedaatio, pyörtymisen*	
Silmät			kuiva, kutiava tai polttava tunne silmässä	
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 kudus		ihottuma, kutina	allergiset ihoreaktiot, angioedeema	
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niskakipu	
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaerentio tai -karkailu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	suun kuivuminen	astenia	eri paikoissa esiintyvä turvotus, jalkojen heikkous, angioedeema, pyörtyminen, 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

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

Moksonidiiniin on osoitettu alentavan verenpainetta tehokkaasti erilaisissa eläinkoemalleissa. Käytettävissä olevat kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että moksonidiini laskee verenpainetta keskushermostovaikutuksen kautta.

Moksonidiini sitoutuu selektiivisesti aivorungon I₁-imidatsoliinireseptoreihin. Näitä imidatsoliinille herkkiä reseptoreita on erityisesti rostraalisessa ventrolateraalissa medullassa, joka on tärkeä alue sympaattisen hermoston sentraalisessa säätelyssä. Tämä vuorovaikutus I₁-imidatsoliinireseptoreiden kanssa näyttää vähentävän sympaattisten hermojen toimintaa. Tämä on osoitettu sympaattisten sydän-, sisäelin- ja munuaishermostojen osalta.

Moksonidiini erottuu muista keskushermostoon vaikuttavista verenpainelääkkeistä hakeutumalla enemmän I₁-imidatsoliinireseptoreihin ja vain jossain määrin keskushermoston alfa₂-adrenergisiin reseptoreihin. Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden tavallisimmat haittavaikutukset – sedaatio ja suun kuivuminen – välittyvät ilmeisesti intermediaarisesti alfa₂-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 aminometaaniamidiini johdokseksi imidatsoliinirenkään avautuessa. 4,5-dehydromoksonidiinin verenpainetta alentava vaikutus on vain kymmenesosa ja aminometaaniamidiini johdoksen 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 ulosteessa. 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 moksonidiinin 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 eloonjääntiin, kun niiden annos oli yli 1 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
krosppovidoni
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/PVDC/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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

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

13.7.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxonidin ratiopharm 0,2 mg filmdragerad tablett
Moxonidin ratiopharm 0,4 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,2 mg moxonidin.
En tablett innehåller 0,4 mg moxonidin.

Hjälpämnen med känd effekt:

0,2 mg: 89,8 mg laktos
0,4 mg: 89,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Utseende: Tabletterna är runda och har en diameter på cirka 6 mm.

0,2 mg tabletten är ljusrosa.
0,4 mg tabletten är mörkrosa.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av mild till måttlig essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:

Behandlingen inleds med lägsta dos av moxonidin, d.v.s. en dygnsdos på 0,2 mg varje morgon. Vid otillräcklig terapeutisk effekt kan dosen ökas till 0,4 mg efter 3 veckor. Denna dygnsdos kan ges som enkeldos (på morgonen) eller fördelas på två dostillfällen (morgon och kväll). Vid fortsatt otillräcklig terapeutisk effekt efter ytterligare tre veckor, kan dosen ökas till maximalt 0,6 mg uppdelat på morgon och kväll. En enkeldos på 0,4 mg moxonidin och en dygnsdos på 0,6 mg moxonidin får ej överskridas.

Eftersom samtidigt intag av mat inte påverkar moxonidins farmakokinetiska egenskaper, kan moxonidin tas före, under eller efter måltid. Tabletterna ska tas med en tillräcklig mängd vätska.

Pediatrik population:

Moxonidin bör ej ges till barn och ungdomar under 16 år, eftersom terapeutiska data för denna grupp är otillräckliga.

Äldre patienter:

Förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt rekommenderas samma dos som för övriga vuxna.

Nedsatt njurfunktion:

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR > 30 ml/min, men < 60 ml/min) bör starta behandlingen med en dos på 0,2 mg dagligen, och dygnsdosen kan ökas till maximalt 0,4 mg moxonidin. Även patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) kan starta sin behandling med 0,2 mg dagligen, men här kan dosen endast ökas till maximalt 0,3 mg dagligen, under förutsättning att det är kliniskt indicerat och väl tolererat.

Nedsatt leverfunktion:

Inga studier på patienter med nedsatt leverfunktion finns tillgängliga. Eftersom moxonidin saknar betydande levermetabolism förväntas dock ingen betydande inverkan på farmakokinetiken, och den rekommenderade dosen för patienter med nedsatt leverfunktion är densamma som för övriga vuxna. Behandlingen bör inte avbrytas tvärt, utan sättas ut under en period på 2 veckor (se även avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot moxonidin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- sjuka sinus-syndromet
- bradykardi (under 50 slag per minut i vila)
- AV-block av grad II eller III
- hjärtinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Olika grader av AV-block har observerats vid behandling med moxonidin efter marknadsintroduktion. Baserat på dessa fallrapporter kan ett orsakssamband mellan moxonidin och den fördröjda atrio-ventrikulära överledningsförmågan inte fullständigt uteslutas. Försiktighet rekommenderas därför vid behandling av patienter som har en möjlig predisposition för att utveckla AV-block.

Särskild försiktighet ska iakttas när moxonidin ges till patienter med AV-block av grad I för att undvika bradykardi. Moxonidin får inte användas vid högre grader av AV-block (se avsnitt 4.3).

Särskild försiktighet ska iakttas när moxonidin ges till patienter med svår kranskärslssjukdom eller instabil *angina pectoris* eftersom erfarenhet av behandling av denna patientgrupp är begränsad.

Försiktighet rekommenderas vid administrering av moxonidin till patienter med nedsatt njurfunktion då moxonidin främst utsöndras via njurarna. Hos dessa patienter rekommenderas försiktig titrering av dosen, särskilt i början av behandlingen. Behandlingen ska inledas med 0,2 mg dagligen och kan ökas till maximalt 0,4 mg dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR > 30 ml/min, men < 60 ml/min; serumkreatinin > 105 mikromol/l, men < 160 mikromol/l) och till maximalt 0,3 mg dagligen för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), om det är kliniskt indicerat och dosen är väl tolererad.

Om moxonidin ges i kombination med β -blockerare och behandlingen ska avbrytas, ska β -blockeraren sättas ut först. Efter ytterligare några dagar avslutas sedan behandlingen med moxonidin.

Hittills har ingen rebound-effekt observerats på blodtrycket efter utsättning av moxonidin, men ett plötsligt avbrott i behandlingen med moxonidin är likväl inte att rekommendera. Istället bör dosen trappas ned gradvis under två veckor.

Äldre personer kan vara mer mottagliga för de kardiovaskulära effekterna av blodtryckssänkande läkemedel. Därför bör behandlingen påbörjas med lägsta dos och en ökning av dosen bör införas med försiktighet för att förhindra de allvarliga konsekvenser som dessa reaktioner kan leda till.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, Lapp laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Se också avsnitt 4.2 och 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett samtidigt intag av moxonidin och andra antihypertensiva läkemedel har en additiv effekt.

Eftersom tricykliska antidepressiva läkemedel kan minska effekten av centralt verkande antihypertensiva läkemedel, rekommenderas inte ett samtidigt bruk av tricykliska antidepressiva läkemedel och moxonidin.

Moxonidin kan förstärka effekten av tricykliska antidepressiva läkemedel (undvik samtidig förskrivning), lugnande medel, alkohol, sedativa och hypnotika.

Moxonidin kan måttligt öka den nedsättande effekten av kognitiva funktioner hos personer som får lorazepam.

Ett samtidigt intag av moxonidin kan förstärka den sedativa effekten av bensodiazepiner.

Moxonidin utsöndras genom tubulär sekretion. Interaktioner med andra läkemedel som utsöndras genom tubulär sekretion kan inte uteslutas.

Tolazolin kan ge en dosberoende reduktion av effekten av moxonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med moxonidin saknas. Djurstudier har visat embryotoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Moxonidin ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Moxonidin utsöndras i bröstmjölk och bör därför inte användas under amning. Om terapi med moxonidin anses absolut nödvändig ska amningen upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Sömnighet, dåsigheit och yrsel har dock rapporterats, vilket bör beaktas vid utförandet av sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i samband med moxonidin är muntorrhet, yrsel, asteni och sömnighet. Dessa symtom avtar vanligen under de första behandlingsveckornas gång. De biverkningar som konstaterats i placebokontrollerade studier (n = 886 moxonidinbehandlade patienter) presenteras i följande tabell grupperade enligt organsystem och frekvens.

<u>Organsystem</u>	<u>Mycket vanliga</u> <u>≥ 1/10</u>	<u>Vanliga ≥ 1/100,</u> <u>< 1/10</u>	<u>Mindre vanliga</u> <u>≥ 1/1 000, < 1/100</u>	<u>Mycket sällsynta</u> <u>< 1/10 000,</u> <u>inklusive enstaka</u> <u>rapporter</u>
Endokrina systemet			gynekomasti, impotens och minskad libido	
Psykiska störningar		avvikande tankegångar, sömlöshet	depression, ångest, nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet		dåsighet, huvudvärk*, yrsel, somnolens, svindel, sömnstörningar	sedation, synkope*	
Ögon			torr, kliande eller brännande känsla i ögat	
Öron och balansorgan			tinnitus	
Hjärtat			bradykardi	
Blodkärl		vasodilatation	hypotoni*, ortostatisk hypotoni, parestesier i extremiteterna, Raynauds syndom, perifera cirkulationsrubbingar	
Magtarmkanalen	muntorrhet	diarré, illamående, kräkningar, dyspepsi*, förstoppning och andra rubbningar som rör magtarmkanalen		
Lever och gallvägar				leverreaktioner (hepatit, kolestas)
Hud och subkutan vävnad		hudutslag, klåda	allergiska hudreaktioner, angioödem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggont	nacksmärtor	
Njurar och urinvägar			urinretention eller - inkontinens	
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	muntorrhet	asteni	ödem på olika ställen av kroppen, svaghet i benen, angioödem, synkope, vätskeretention, aptitlöshet, smärta i öronspottkörteln	

* dessa biverkningar har inte konstaterats oftare än med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Följande fall av oavsiktlig överdosering hos ett 2 år gammalt barn har beskrivits:

Barnet intog en okänd mängd moxonidin. Dosen kan maximalt ha varit 14 mg. Barnet fick följande symtom: sedation, koma, hypotoni, mios och dyspné. Ventrikelsköljning, glukosinfusion, mekanisk ventilation och vila upphävde symtomen fullständigt inom 11 timmar.

Baserat på moxonidins farmakodynamiska egenskaper kan följande reaktioner förväntas uppstå vid överdosering hos vuxna: sedation, hypotoni, bristande ortostatisk reglering, bradykardi och muntorrhet. I sällsynta fall kan även kräkningar och paradoxal hypertoni uppstå.

I allvarliga fall av överdosering tillråds särskilt observation av förändringar i medvetandegraden och andningsdepression. Behandlingen omfattar absorptionsreducerande åtgärder, såsom ventrikelsköljning (inom kort efter intaget), tillförsel av medicinskt kol och laxativa, och är i övrigt symtomatisk.

I ett av de få fall av överdosering som har rapporterats hade en person tagit en dos på 19,6 mg moxonidin vid ett och samma tillfälle utan dödlig utgång. Tecken och symtom som rapporterats vid överdosering inkluderar huvudvärk, sedation, somnolens, hypotoni, yrsel, asteni, bradykardi, muntorrhet, kräkningar, trötthet och smärta i övre delen av buken. Vid fall av allvarlig överdosering rekommenderas särskilt övervakning av medvetandegrad och andning (för fall av andningsdepression).

Baserat på ett fåtal högdosstudier på djur kan även övergående hypertoni, takykardi och hyperglykemi uppstå.

Behandling av överdosering

Ingen specifik antidot är känd. Vid hypotoni kan cirkulationsstöd såsom administrering av vätskor och dopamin krävas. Bradykardi kan behandlas med atropin. Utöver generella stödåtgärder (intravenösa vätskor, katekolaminer) kan fentolamin (α_2 -blockerare), beroende på dos, upphäva vissa av symtomen på moxonidinöverdosering. Vid allvarlig bradykardi rekommenderas atropin. Alfa-receptorantagonister kan minska eller upphäva de paradoxala hypertensiva effekterna av en överdos av moxonidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Imidazolinreceptoragonister, ATC-kod: C02AC05

I olika djurmodeller är det visat att moxonidin har en kraftig hypotensiv effekt. Tillgängliga experimentella data indikerar att moxonidin utövar sin effekt via det centrala nervsystemet.

Moxonidin binds selektivt till I₁-imidazolinreceptorerna i hjärnstammen. Dessa imidazolin-känsliga receptorer återfinns framför allt i rostrala ventrolaterala medulla, ett område som spelar en viktig roll i den centrala kontrollen av det sympatiska nervsystemet. Effekten av denna interaktion med I₁-imidazolinreceptorerna tycks vara en minskning i de sympatiska nervernas aktivitet. Detta har visats på sympatiska nerver i hjärta, inälvor och njure.

Moxonidin skiljer sig från andra centralt verkande antihypertensiva läkemedel genom sin högre affinitet till de centrala I₁-imidazolin-receptorerna och endast en låg grad av affinitet till centrala alfa₂-adrenerga receptorer. De vanligaste biverkningarna hos centralt verkande antihypertensiva läkemedel, sedation och muntorrhet, medieras tydligen via intermediära alfa₂-adrenerga receptorer.

Genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck reduceras både i vila och vid aktivitet.

Moxonidins inverkan på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Moxonidin absorberas snabbt efter peroral administrering. Hos människa absorberas ca 90 % av en peroral dos. Ett födointag påverkar inte moxonidins farmakokinetik.

Moxonidin genomgår inte första-passage-metabolism och biotillgängligheten är 88 %.

Distribution

Endast ca 7 % av moxonidin binds till humana plasmaproteiner ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Maximala plasmanivåer av moxonidin uppnås 30–180 minuter efter administrering av en filmdragerad tablett.

Metabolism

10–20 % av moxonidin metaboliseras, huvudsakligen till 4,5-dehydromoxonidin samt till ett aminometanamidderivat genom öppning av imidazolringen. Den antihypertensiva effekten av 4,5-dehydromoxonidin och aminometanamidderivatet är endast 1/10 respektive mindre än 1/100 av moxonidins effekt.

Eliminering

Moxonidin och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Mer än 90 % av dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar efter tablettintaget, medan ca 1 % utsöndras via faeces. Den kumulativa utsöndringen av oförändrat moxonidin är ca 50–75 %. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminationen i plasma är 2,2–2,3 timmar och den renala eliminationshalveringstiden är 2,6–2,8 timmar.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–60 ml/min) ökade AUC med 85 % och clearance reducerades med 52 %. Dosen måste anpassas hos dessa patienter så att maximal daglig dos inte överskrider 0,4 mg och den maximala enkeldosen är 0,2 mg.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml) reduceras clearance med 68 % och eliminationshalveringstiden förlängs upp till 7 timmar. Dosen måste anpassas hos dessa patienter så att den maximala dagliga dosen inte överstiger 0,3 mg.

Farmakokinetik hos barn

Inga särskilda farmakokinetiska studier har utförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier med moxonidin avseende toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier visade ingen effekt på fertilitet och ingen teratogen potential.

Embryotoxiska effekter sågs hos råttor då doserna överskred 3 mg/kg/dygn och hos kaniner vid doser över 0,7 mg/kg/dygn. I en peri-och postnatal studie på råttor noterades påverkan på utveckling och överlevnad hos avkomman vid doser på mer än 1 mg/kg/dygn.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat
krosopovidon
povidon K25
magnesiumstearat

Filmdragering

hypromellos
titandioxid (E171)
makrogol 400
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-bliester: 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20x20, 10x40 endast för sjukhusbruk)
filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,2 mg: 22383

0,4 mg: 22385

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.5.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 17.10.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.7.2022