

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxonibene 0,4 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 0,4 mg Moxonidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 94,30 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dunkelrosa, runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kombinationsbehandlung bei essentieller Hypertonie.

Moxonibene 0,4 mg – Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte entsprechend dem individuellen Ansprechen der Patienten eingestellt werden.

Die Initialdosis beträgt 1 Filmtablette 0,2 mg morgens.

Diese Dosis ist in etwa 50 % der Fälle ausreichend wirksam. Bei Bedarf langsame Dosissteigerung (frühestens 3 Wochen nach Therapiebeginn) bis zur gewünschten Blutdrucksenkung.

Die übliche therapeutische Dosis liegt bei 0,2 - 0,4 mg täglich. Die Tagesdosis kann in 1 oder 2 Einzeldosen gegeben werden.

Eine Einzeldosis von 0,4 mg und eine Tageshöchstdosis von 0,6 mg sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Moxonibene bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung in diesen Altersgruppen nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR > 30 \text{ ml/min} < 60 \text{ ml/min}$) sollte die Einzeldosis von 0,2 mg Moxonibene und die Tagesmaximaldosis von 0,4 mg Moxonibene nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) ist Moxonidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme der Filmtabletten erfolgt am besten zu oder nach der Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit. Es empfiehlt sich, die Einnahme von Moxonibene 0,4 mg-Filmtabletten nicht abrupt zu unterbrechen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxonidin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Sick-Sinus-Syndrom oder sinuatrialer Block,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- Bradykardie (Ruhepuls < 50 Schläge/min),
- maligne Arrhythmien,
- Herzinsuffizienz,
- schwere Lebererkrankungen,
- fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min, Serumkreatinin > 1,8 mg/dl),
- Angioödem,
- Claudicatio intermittens,
- Morbus Raynaud,
- Morbus Parkinson,
- epileptische Erkrankungen,
- Glaukom,
- Depressionen,
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Moxonidin-Therapie über Fälle von AV-Block verschiedenen Grades berichtet. Aufgrund dieser Berichte kann Moxonidin als Ursache für eine verzögerte atrioventrikuläre Erregungsleitung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird bei der Behandlung von Patienten mit einer möglichen Prädisposition für die Entwicklung eines AV-Blocks zur Vorsicht geraten.

Bei Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit AV-Block I. Grades ist besondere Vorsicht geboten, um eine Bradykardie zu vermeiden. Bei AV-Block höheren Grades darf Moxonidin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris ist besondere Vorsicht erforderlich, da nur begrenzte Erfahrungen zur Behandlung dieser Patientengruppen vorliegen.

Vorsicht bei schwerer cerebrovaskulärer Insuffizienz, frischem Myokardinfarkt und peripheren Durchblutungsstörungen.

Bei Verabreichung von Moxonidin an Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Moxonidin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) ist die Anwendung von Moxonidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird, besonders zu Beginn der Therapie, eine sorgfältige Titrierung der empfohlenen Dosis empfohlen.

Die Dosierung sollte mit 0,2 mg täglich begonnen werden und kann, wenn es klinisch indiziert und gut vertragen wird, bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min, jedoch < 60 ml/min) bis maximal 0,4 mg täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Falls bei kombinierter Behandlung mit einem Beta-Blocker eine Unterbrechung der Behandlung notwendig wird, muss zuerst der Beta-Blocker abgesetzt werden und erst dann im Abstand von einigen Tagen Moxonidin, um eine verstärkte Gegenregulation des Blutdrucks zu vermeiden.

Obwohl bisher nach Absetzen der Moxonidin-Therapie kein überschießender Blutdruckanstieg (Rebound) beobachtet wurde, sollte das Präparat nicht abrupt abgesetzt werden. Die Dosis sollte stattdessen schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen abgesetzt werden.

Ältere Patienten sind anfälliger für die kardiovaskulären Wirkungen von blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Daher sollte die Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden und eine Dosissteigerung sollte mit Vorsicht vorgenommen werden, um die möglichen ernsthaften Folgen dieser Reaktionen zu verhindern.

Moxonibene 0,4 mg-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Moxonidin und anderen blutdrucksenkenden Mitteln resultiert in einem additiven Effekt.

Da trizyklische Antidepressiva die (blutdrucksenkende) Wirkung von zentral wirksamen Antihypertensiva vermindern können, wird die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva mit Moxonidin nicht empfohlen.

Moxonidin kann die (sedierende) Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (eine gleichzeitige Verordnung ist zu vermeiden), Tranquilizern, Alkohol, Sedativa und Hypnotika verstärken.

Moxonidin führte bei gleichzeitiger Gabe mit Lorazepam zu einer mäßigen Verstärkung der Lorazepam-bedingten Einschränkung kognitiver Funktionen. Die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Verabreichung von Moxonidin verstärkt werden.

Moxonidin wird durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, können nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Moxonidin bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien ergaben embryotoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Moxonidin soll daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, falls unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Klinische Studien haben gezeigt, dass Moxonidin in die Muttermilch übertritt. Moxonidin darf daher in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Moxonidin-Behandlung zwingend erforderlich ist, ist abzustillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bisher wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurde jedoch über Nebenwirkungen wie

Schläfrigkeit und Benommenheit berichtet. Dies sollte bei der Durchführung derartiger Tätigkeiten berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten bei der Einnahme von Moxonidin gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Mundtrockenheit, Benommenheit, Schwäche und Schläfrigkeit.

Diese Beschwerden klingen häufig wenige Wochen nach Behandlungsbeginn ab.

Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach Organklassensystem (beobachtet während placebokontrollierter Studien mit n = 886 Patienten, denen Moxonidin verabreicht wurde) ergaben folgende Häufigkeiten:

Systemorganklassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, gestörte Denkprozesse	Depressionen, Angstgefühle, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*, Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit		Sedierung, Synkope*, Parästhesien der Extremitäten	
Augenerkrankungen			trockenes Jucken oder Brennen der Augen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzerkrankungen			Bradykardie	
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation	Hypotonie* (einschließlich orthostatischer Hypotonie), Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie*, Obstipation	Appetitlosigkeit, Parotisschmerz	
Leber- und Gallenerkrankungen				hepatische Reaktionen (Hepatitis, Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Angioödem	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Harninkontinenz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Nackenschmerzen	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, Impotenz und Libidoverlust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwäche	Ödeme	

* es gab keinen Anstieg der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Inst. Pharmakovigilanz

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

In den wenigen Fällen einer Überdosierung, die berichtet wurden, gab es bei akuter Überdosierung (Einnahme einer Dosis von 19,6 mg) keinen tödlichen Ausgang. Die berichteten Anzeichen und Symptome beinhalten: Kopfschmerzen, Sedierung, Schläfrigkeit, Hypotonie, Benommenheit, Schwäche, Bradykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Müdigkeit und Oberbauchschmerzen. Bei schwerer Überdosierung ist eine Überwachung, vor allem hinsichtlich Bewusstseinsstörungen und Atemdepression zu empfehlen.

Es wurde über den folgenden Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung bei einem 2-jährigen Kind berichtet: Das Kind hatte eine unbekannte Menge Moxonidin eingenommen. Die potenziell aufgenommene Dosis betrug maximal 14 mg. Das Kind zeigte die folgenden Symptome: Sedierung, Koma, Hypotonie, Miosis und Dyspnoe. Eine Magenspülung, Glucoseinfusionen, mechanische Beatmung und Ruhigstellung führten zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome innerhalb von 11 Stunden.

Zusätzlich können, basierend auf einigen wenigen hochdosierten Tierstudien, auch vorübergehender Blutdruckanstieg, Tachykardie und Hyperglykämie auftreten.

Therapie einer Überdosierung

Die Behandlung besteht aus absorptionsvermindernden Maßnahmen wie Magenspülung (wenn die Aufnahme nur kurz zurückliegt), Verabreichung von Aktivkohle und Laxanzien und ist im Übrigen symptomatisch.

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Bei Hypotonie können kreislaufstabilisierende Maßnahmen wie intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Dopamin in Erwägung gezogen werden. Bei schwerer Bradykardie wird Atropin empfohlen.

Alpha-Rezeptor-Antagonisten können den paradoxen blutdrucksteigernden Effekt einer Moxonidin-Überdosierung abschwächen oder aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend (Imidazolin-Rezeptoragonisten), ATC-Code: C02AC05

In verschiedenen Tiermodellen hat Moxonidin eine starke blutdrucksenkende Wirkung gezeigt. Die verfügbaren experimentellen Daten deuten darauf hin, dass der Wirkort des antihypertensiven Effekts im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisiert ist.

Moxonidin bindet im Hirnstamm selektiv an Imidazolin-Rezeptoren vom Typ I₁. Diese Imidazolin-Rezeptoren liegen insbesondere in der rostralen, ventrolateralen Medulla oblongata, einem Gebiet, das in der zentralen Regulation der peripheren Sympathikus-Aktivität eine wesentliche Rolle spielt. Diese Wirkung auf die I₁-Imidazolin-Rezeptoren wurde in einer verminderten Aktivität sympathischer Nervenfasern sichtbar (dies konnte an sympathischen Nervenfasern des Herzens, der Eingeweide und der Nieren nachgewiesen werden).

Moxonidin unterscheidet sich von anderen zentral wirksamen Antihypertensiva dadurch, dass es, verglichen mit seiner Affinität zu I₁-Imidazolin-Rezeptoren, nur eine schwache Affinität zu zentralen adrenergen Alpha₂-Adrenozeptoren besitzt. Man nimmt an, dass Sedierung und Mundtrockenheit, die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zentral wirkender Antihypertensiva, durch Wirkung auf Alpha₂-Adrenozeptoren verursacht werden.

Beim Menschen bewirkt Moxonidin eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und dadurch eine Senkung des arteriellen Blutdrucks.

Die Wirkungen von Moxonidin auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität sind gegenwärtig unbekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Moxonidin wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert. Bei Menschen werden ca. 90% einer oralen Dosis von Moxonidin resorbiert. Nahrungsaufnahme beeinflusst Moxonidin nicht. Moxonidin unterliegt keinem *First-pass*-Effekt, die Bioverfügbarkeit beträgt 88%.

Verteilung

Moxonidin wird nur zu etwa 7% an Plasmaeiweiße gebunden ($VD_{ss} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Die Spitzenkonzentration von Moxonidin im Plasma wird nach oraler Gabe einer Filmtablette innerhalb von 30-180 Minuten erreicht

Biotransformation

Moxonidin wird zu 10-20% vorwiegend zu 4,5-Dehydromoxonidin und, durch Öffnen des Imidazolrings, zu einem Guanidinderivat metabolisiert. Die blutdrucksenkende Wirkung von 4,5-Dehydromoxonidin beträgt nur 1/10, die des Guanidinderivats weniger als 1/100 derjenigen von Moxonidin.

Elimination

Moxonidin und seine Metaboliten werden annähernd vollständig renal eliminiert. Über 90% einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung über die Nieren ausgeschieden, nur ca. 1% wird mit den Faeces ausgeschieden. Die kumulative Elimination von unverändertem Moxonidin über die Nieren beträgt ca. 50-75%. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,2-2,3 h, die renale Halbwertszeit beträgt 2,6-2,8 h.

Charakteristika bei speziellen Patientengruppen:

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-60 ml/min) nimmt die AUC um 85% zu, die Clearance ist um 52% vermindert. Bei diesen Patienten muss die Dosis so angepasst werden, dass die maximale Tagesdosis 0,4 mg und die Einzeldosis 0,2 mg nicht überschreitet.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml) ist die Clearance um 68% vermindert und die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 7 Stunden verlängert.

Bei diesen Patienten ist Moxonidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pharmakokinetik bei Kindern

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Kindern durchgeführt.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Die geringfügigen Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Moxonidin bei gesunden älteren Patienten und jungen Erwachsenen haben sich bislang nicht als klinisch relevant erwiesen. Da Moxonidin keine Kumulationsneigung besitzt, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion normal ist. Jegliche Dosissteigerung sollte bei älteren Patienten dennoch vorsichtig erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten weder Auswirkungen auf die Fertilität noch ein teratogenes Potenzial. Es wurden embryotoxische Effekte an Ratten bei Dosierungen über 3 mg/kg/d und an Kaninchen bei Dosierungen über 0,7 mg/kg/d festgestellt. In einer perinatalen und postnatalen Studie an Ratten wurde die Entwicklung sowie die Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen über 1 mg/kg/d beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Povidon K25

Crospovidon

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Dyestuff Opadry Y-1-7000 white (bestehend aus: Hypromellose, Titandioxid E171,

Polyethylenglykol)

Rotes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC-Aluminium-Folie

30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19608

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.01.1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.06.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig