

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxonidine Sandoz 0,2 mg filmomhulde tabletten
Moxonidine Sandoz 0,3 mg filmomhulde tabletten
Moxonidine Sandoz 0,4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,2 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 89,5 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 0,3 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 89,4 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 0,4 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 89,3 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

0,2 mg filmomhulde tabletten:

Lichtroze, rond, met een diameter van ongeveer 6 mm.

0,3 mg filmomhulde tabletten:

Roze, rond, met een diameter van ongeveer 6 mm.

0,4 mg filmomhulde tabletten:

Donkerroze, rond, met een diameter van ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De behandeling moet worden gestart met de laagste dosis van moxonidine. Dat betekent een dagdosering van 0,2 mg moxonidine 's morgens. Als het therapeutische effect niet volstaat, kan de dosering na drie weken worden verhoogd tot 0,4 mg. Die dosering kan in één keer worden gegeven ('s morgens) of kan over twee giften worden verdeeld ('s morgens en 's avonds). Als de resultaten na nog eens drie weken behandeling nog onvoldoende zijn, mag de dosis verder worden verhoogd tot hoogstens 0,6 mg verdeeld over twee giften 's morgens en 's avonds. Per keer mag niet meer worden ingenomen dan 0,4 mg moxonidine en de dagdosering mag niet hoger zijn dan 0,6 mg.

Pediatrische patiënten

Bij gebrek aan voldoende therapeutische gegevens mag moxonidine niet worden gegeven aan kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

Ouderen

Bij ouderen wordt dezelfde dosering aanbevolen als bij volwassenen op voorwaarde dat de nierfunctie niet verminderd is.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR > 30 ml/min., maar < 60 ml/min.) mag niet meer dan 0,2 mg worden gegeven per keer en mag de dagdosering niet hoger zijn dan 0,4 mg moxonidine.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Aangezien moxonidine niet in sterke mate door de lever wordt gemetaboliseerd, is geen belangrijke invloed op de farmacokinetiek te verwachten en kan bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie eenzelfde dosering worden aanbevolen als bij volwassenen met een normale leverfunctie.

De behandeling mag niet ineens worden stopgezet, maar moet over een periode van twee weken worden stopgezet (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Aangezien concomiterende ingestie van voedsel geen effect heeft op de farmacokinetiek van moxonidine, mag moxonidine worden ingenomen voor, tijdens of na maaltijden. De tabletten moeten worden ingenomen met voldoende vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Moxonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- sick-sinussyndroom
- bradycardie (rusthartslag < 50 slagen/ minuut)
- 2° of 3° graads AV-blok
- hartinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de postmarketingbewaking zijn gevallen van wisselende graad van AV-blok gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met moxonidine. Op grond van die rapporten kan de oorzakelijke rol van moxonidine bij het vertragen van de atrioventriculaire geleiding niet volledig worden uitgesloten. Daarom

is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een mogelijke aanleg tot ontwikkeling van een AV-blok.

Als moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met een eerstegraads AV-blok, is bijzondere voorzichtigheid geboden om bradycardie te vermijden. Moxonidine mag niet worden gebruikt bij een AV-blok van een hogere graad (zie rubriek 4.3).

Als moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met een ernstig coronairlijden of instabiele angina pectoris, is bijzondere voorzichtigheid geboden gezien het feit dat er maar beperkte ervaring is in die patiëntenpopulatie.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van moxonidine aan patiënten met nierinsufficiëntie omdat moxonidine hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Bij die patiënten wordt aanbevolen de dosering voorzichtig te verhogen, vooral bij de start van de behandeling.

De behandeling moet worden gestart met 0,2 mg per dag en kan worden verhoogd tot een maximum van 0,4 mg per dag bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (GFR > 30 ml/min. maar < 60 ml/min.) en een maximum van 0,3 mg per dag bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min), indien klinisch geïndiceerd en goed verdragen.

Als moxonidine wordt gebruikt in combinatie met een β -blokker en als beide behandelingen moeten worden stopgezet, moet eerst de β -blokker worden stopgezet en enkele dagen later moxonidine.

Tot nog toe is geen reboundeffect op de bloeddruk waargenomen na stopzetting van de behandeling met moxonidine. Plotselinge stopzetting van de behandeling met moxonidine is echter niet raadzaam; in plaats daarvan moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van twee weken.

De oudere populatie zou gevoeliger kunnen zijn voor de cardiovasculaire effecten van bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Daarom moet de behandeling in de laagste dosering worden gestart en moet de dosering voorzichtig worden verhoogd om de ernstige gevolgen te voorkomen waartoe die reacties zouden kunnen leiden.

Moxonidine Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomiterende toediening van moxonidine en andere antihypertensieve geneesmiddelen resulteert in een additief effect.

Aangezien tricyclische antidepressiva de werkzaamheid van centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen kunnen verminderen, is het niet aan te bevelen tricyclische antidepressiva tegelijk met moxonidine toe te dienen.

Moxonidine kan het sedatieve effect van tricyclische antidepressiva (vermijd gelijktijdige toediening), tranquillizers, alcohol, sedativa en slaapmiddelen potentiëren.

Moxonidine resulteerde in een verdere matige verslechtering van de al verminderde cognitieve functies bij proefpersonen die lorazepam kregen. Moxonidine kan het sedatieve effect van benzodiazepines verhogen bij concomiterende toediening.

Moxonidine wordt via tubulaire excretie uitgescheiden. Interactie met andere geneesmiddelen die door tubulaire excretie worden uitgescheiden, kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van moxonidine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn embryotoxicologische effecten gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Moxonidine Sandoz dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Moxonidine Sandoz gaat over in de moedermelk. Daarom mag moxonidine niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. Als een behandeling met moxonidine absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding worden stopgezet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er werd wel slaperigheid en duizeligheid beschreven. Daar moet rekening mee worden gehouden als die activiteiten worden uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende bijwerkingen die gemeld werden door patiënten die moxonidine namen, bestaan uit een droge mond, duizeligheid, asthenie en slaperigheid. Deze symptomen nemen vaak af na enkele weken behandeling.

Bijwerkingen volgens de systeem-/orgaanklasse: (waargenomen tijdens placebogecontroleerde klinische studies met n = 866 patiënten die werden blootgesteld aan moxonidine. Dat resulteerde in de onderstaande frequenties):

*er was geen toename van de frequentie in vergelijking met de placebo

| MedDRA systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) | Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100) |
|---|-------------------------------|---|---|
| Hartaandoeningen | | | Bradycardie |
| Evenwichts- orgaan- en ooraan- doeningen | | | Tinnitus |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn*, duizeligheid, slaperigheid, vertigo | Syncope* |
| Bloedvataan- doeningen | | | Hypotensie (met inbegrip van orthostatische) |
| Maag-darmstelsel- aandoeningen | Droge mond | Diarree, nausea, braken, dyspepsie | |
| Huid- en onderhuidaan- doeningen | | Huiduitslag, jeuk | Angio-oedeem |
| Algemene aandoeningen en toedienings-plaats- stoornissen | | Asthenie | Oedeem |
| Skeletspier-stelsel- en bindweefsel- aandoeningen | | Rugpijn | Nekpijn |
| Psychische stoornissen | | Insomnia | Zenuwachtigheid |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

In de weinige gevallen van overdosering die werden gerapporteerd, werd acuut een dosis van 19,6 mg ingenomen zonder fatale afloop. Gerapporteerde tekenen en symptomen waren: hoofdpijn, sedatie, slaperigheid, hypotensie, duizeligheid, asthenie, bradycardie, droge mond, braken, vermoeidheid en bovenbuikpijn. In geval van een ernstige overdosering is een nauwgezette monitoring van vooral bewustzijnsstoornissen en ademhalingsdepressie aanbevolen.

Volgens enkele studies met toediening van hoge doses bij dieren kunnen ook een voorbijgaande hypertensie, tachycardie en hyperglykemie optreden.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. In geval van hypotensie kan circulatoire ondersteuning zoals toediening van vocht en dopamine worden overwogen. Bradycardie kan worden behandeld met atropine. Alfareceptorantagonisten kunnen de paradoxale hypertensieve effecten van een overdosering van moxonidine verminderen of opheffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva, anti-adrenerge geneesmiddelen, centraal werkend
ATC-code: C02AC05

In verschillende diermodellen werd aangetoond dat moxonidine een sterk hypotensief effect heeft. Uit de resultaten van experimenten weten we dat moxonidine werkt ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (CZS).

In de hersenstam bindt moxonidine selectief aan I₁-imidazolinereceptoren. Deze imidazoline-gevoelige receptoren worden hoofdzakelijk gevonden in de rostrale ventrolaterale medulla, een gebied dat een belangrijke rol speelt in de centrale controle van het sympathisch zenuwstelsel. De binding met deze I₁-imidazolinereceptoren lijkt de activiteit van de sympathische zenuwen te verminderen. Dat werd aangetoond voor cardiale, splanchnische en renale sympathische zenuwen.

Moxonidine verschilt van andere centraal werkende bloeddrukverlagende geneesmiddelen op het punt dat het maar een zwakke affiniteit heeft voor de centrale α_2 -adrenerge receptoren in vergelijking met de affiniteit voor de I₁-imidazolinereceptoren. Alfa₂-adrenerge receptoren worden gezien als een intermediaire pathway, die sedatie en droge mond veroorzaakt. Dit zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen van centraal werkende antihypertensiva. Bij de mens leidt moxonidine tot een daling van de systemische vaatweerstand en bijgevolg tot een daling van de arteriële bloeddruk. De effecten van moxonidine op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn nog niet bekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ongeveer 90% van een orale dosis geabsorbeerd. Er is geen first-passmetabolisme en de biologische beschikbaarheid bedraagt 88%. Inname van voedsel heeft geen invloed op de farmacokinetiek van moxonidine.

Distributie

De piekplasmawaarden van moxonidine worden 30-180 minuten na toediening van een filmomhulde tablet bereikt. Slechts ongeveer 7% van moxonidine is gebonden aan menselijke plasmaproteïnen ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Biotransformatie

Moxonidine wordt voor 10-20% gemetaboliseerd, hoofdzakelijk tot 4,5-dehydromoxonidine en tot een derivaat van guanidine, door opening van de imidazolinering. Het bloeddrukverlagende effect van 4,5-dehydromoxonidine is maar 1/10 en dat van het derivaat van aminomethaanamide minder dan 1/100 van dat van moxonidine.

Eliminatie

Moxonidine en de metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. Meer dan 90% van de dosis wordt binnen 24 uur via de nieren verwijderd en ongeveer 1% wordt verwijderd via de feces. De cumulatieve excretie van ongewijzigd moxonidine bedraagt ongeveer 50-75%. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is 2,2-2,3 uur en de renale halfwaardetijd 2,6-2,8 uur.

Farmacokinetiek bij ouderen

Kleine verschillen in de farmacokinetische eigenschappen van moxonidine bij gezonde oudere patiënten en jonge volwassenen, zijn niet bewezen als klinisch significant. Aangezien er geen opstapeling is van moxonidine, is een aanpassing van de dosis niet nodig, op voorwaarde dat de nierfunctie normaal is.

Farmacokinetiek bij kinderen

Er werd geen onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek bij kinderen.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30 – 60 ml/min) steeg de AUC met 85% en daalde de klaring met 52%. Bij deze patiënten moet het hypotensieve effect van moxonidine nauwkeurig opgevolgd worden, voornamelijk in het begin van de behandeling. Bovendien mag de maximale dosis per inname niet hoger zijn dan 0,2 mg en de maximale dagdosis niet hoger dan 0,4 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij chronische orale behandeling gedurende 52 weken van ratten (met doses van 0,12-4 mg/kg) en honden (met doses van 0,04-0,4 mg/kg) werden alleen significante effecten van moxonidine waargenomen met de hoogste doses. Lichte stoornissen van de elektrolytenhuishouding (daling van het natrium en stijging van het kalium, ureum en creatinine in het bloed) werden vastgesteld bij ratten die de hoge dosis kregen, en braken en speekselsecretie alleen bij de honden die de hoge dosis kregen. Ook werd een lichte toename van het gewicht van de lever met de hoge dosis gezien bij beide diersoorten.

Onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit toonden geen effect op de vruchtbaarheid en geen teratogeen potentieel. Embryofoetale toxiciteit werd waargenomen bij doseringen die toxisch waren voor de moederdieren.

Een hoger embryofoetaal verlies en een tragere foetale ontwikkeling werden waargenomen bij ratten met doses hoger dan 2 mg/kg/dag en bij konijnen met doses hoger dan 0,7 mg/kg/dag. In een peri- en postnatale studie bij ratten werden een lager gewicht van de jongen, een lagere levensvatbaarheid en een tragere ontwikkeling waargenomen met doseringen hoger dan 1 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Crospovidon
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Povidon K25

Filmomhulsel

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen en in een kartonnen doos geplaatst.

Verpakkingsgrootten:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40, alleen als ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Moxonidine Sandoz 0,2 mg filmomhulde tabletten: BE255832

Moxonidine Sandoz 0,3 mg filmomhulde tabletten: BE255841

Moxonidine Sandoz 0,4 mg filmomhulde tabletten: BE255857

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/10/2003

Datum van laatste verlenging: 28/07/2008

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2020