

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxonidine Teva 0,2 mg filmomhulde tabletten
Moxonidine Teva 0,4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,2 of 0,4 mg moxonidine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 94,5 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 94,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Uitzicht: alle tabletten zijn rond, met een diameter van ongeveer 6 mm.

De 0,2 mg tablet is lichtroze.

De 0,4 mg tablet is donkerroze.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Milde tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De behandeling dient aan te vangen met de laagste dosering Moxonidine Teva, wat overeenkomt met één dagdosis van 0,2 mg moxonidine 's morgens. Indien het therapeutisch effect onvoldoende is, kan na drie weken de dosis verhoogd worden tot 0,4 mg. Deze dosis kan als enkelvoudige dosis (inname 's morgens) of gespreid over de dag ('s morgens en 's avonds) gegeven worden. Indien de resultaten na nog eens drie weken opnieuw onvoldoende blijken, kan de dosering verder verhoogd worden tot een maximum van 0,6 mg, gespreid over twee innames ('s morgens en 's avonds). Aanbevolen wordt om nooit meer dan 0,4 mg moxonidine per inname en nooit meer dan 0,6 mg moxonidine per dag toe te dienen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Moxonidine Teva bij kinderen onder 16 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Oudere patiënten

Indien de nierfunctie niet gestoord is, is de aanbevolen dosering dezelfde als voor volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (GFR > 30 ml/min maar < 60 ml/min) bedraagt de startdosering 0,2 mg per dag, en de dosering kan worden verhoogd tot maximum 0,4 mg per dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR > 30 ml/min) bedraagt de startdosering eveneens 0,2 mg per dag, maar mag verhoogd tot maximum 0,3 mg per dag indien klinisch geïndiceerd en goed verdragen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Aangezien gelijktijdige inname van voedsel de farmacokinetiek van moxonidine niet beïnvloedt, kan Moxonidine Teva voor, tijdens of na een maaltijd worden ingenomen. De tabletten dienen met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Moxonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- sick-sinus syndroom
- bradycardie (HF in rust < 50 slagen/minuut)
- 2^{de} en 3^{de} graads AV-blok
- hartfalen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gevallen van verschillende graads AV-blok zijn gemeld in de post-marketingfase bij patiënten die behandeld werden met moxonidine. Op basis van deze casusrapporten kan de causatieve rol van moxonidine in het vertragen van de atrioventriculaire geleiding niet volledig worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met een predispositie voor het ontwikkelen van een AV-blok.

Als moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met een 1^{ste} graads AV-blok, is bijzondere voorzichtigheid vereist om bradycardie te voorkomen. Moxonidine mag niet worden gebruikt bij hogere graads AV-blok (zie rubriek 4.3).

Als moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris, is bijzondere voorzichtigheid vereist omdat er beperkte ervaring bestaat in deze patiëntenpopulatie.

Omdat er onvoldoende klinische gegevens bestaan die het veilig gebruik bij patiënten met matig hartfalen ondersteunen, moet moxonidine voorzichtig worden gebruikt bij deze patiënten.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de toediening van moxonidine aan patiënten met een nierfunctiestoornis omdat moxonidine voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Bij deze patiënten wordt een voorzichtige titratie van de dosis aanbevolen, in het bijzonder in het begin van de behandeling. De dosering moet gestart worden met 0,2 mg per dag en kan verhoogd worden tot maximaal 0,4 mg per dag voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR > 30 ml/min, maar < 60 ml/min) en een tot maximaal 0,3 mg per dag voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min), indien het klinisch is aangewezen en goed wordt verdragen.

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

Tot nu toe werd er geen rebound effect op de bloeddruk waargenomen na stopzetting van de behandeling met moxonidine. Een plotselinge stopzetting van de behandeling met moxonidine is echter niet aan te raden; in plaats hiervan moet de dosering geleidelijk, over een periode van 2 weken, worden verlaagd.

Ouderen kunnen gevoeliger zijn voor de CV-effecten van bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Daarom moet de behandeling worden gestart aan de laagste dosis en dosisverhogingen moeten uitgevoerd worden met de nodige voorzichtigheid om de ernstige gevolgen van deze reacties te kunnen voorkomen.

Hulpstof(fen)

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige toediening van moxonidine en andere antihypertensiva leidt tot een additief effect.

Aangezien tricyclische antidepressiva de effectiviteit van centraal werkende antihypertensiva kunnen verlagen, wordt het niet aanbevolen om tricyclische antidepressiva gelijktijdig met moxonidine toe te dienen.

Moxonidine kan het sedatieve effect van tricyclische antidepressiva (vermijd gelijktijdig voorschrijven), tranquillizers, alcohol, sedativa en hypnotica potentiëren.

Moxonidine vermeerdert matig de cognitieve functiestoornissen bij patiënten die gelijktijdig lorazepam kregen. Moxonidine kan het sedatieve effect van benzodiazepines versterken als ze gelijktijdig worden toegediend.

Moxonidine wordt uitgescheiden via tubulaire excretie. Interacties met andere middelen die uitgescheiden worden via tubulaire excretie, kunnen niet worden uitgesloten. Tolazoline kan het effect op moxonidine dosis-afhankelijk verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van moxonidine bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben embryo-toxicologische effecten bij hoge doseringen aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Moxonidine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Moxonidine wordt uitgescheiden in de moedermelk en mag daarom niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding. Indien de behandeling met moxonidine absoluut noodzakelijk wordt geacht, zal borstvoeding worden stopgezet.

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

Er werden geen studies gedaan inzake het effect op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Slaperigheid en duizeligheid werden gemeld. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het uitvoeren van deze taken.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden door patiënten die moxonidine innamen, omvatten droge mond, duizeligheid, asthenie en slaperigheid. Deze symptomen nemen vaak af na de eerste weken behandeling.

Bijwerkingen volgens Systeem/Orgaanklasse (waargenomen tijdens placebogecontroleerde klinische studies met n=889 patiënten blootgesteld aan moxonidine) leidden tot de hieronder vermelde frequenties):

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100
Hartaandoeningen			Bradycardie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus
Zenuwstelselaandoeningen	slaperig	Hoofdpijn*, Duizeligheid / Vertigo, Somnolentie,	Syncope *
Bloedvataandoeningen		Vaatverwijding	Hypotensie* (inclusief orthostatische) paresthesieën van de extremiteiten, perifere circulatiestoornissen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree, Misselijkheid/Braken, Dyspepsie*	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash/Pruritus	Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Oedeem, zwakte in de benen, vochtophoping, anorexia, pijn ter hoogte van de parotis
Oogaandoeningen			Droge jeukend of brandend gevoel van de ogen.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn	Nekpijn
Psychische stoornissen		Insomnia, verstoorde denkprocessen	Zenuwachtigheid, angst
Endocriene aandoeningen			Gynaecomastie, Impotentie en verminderd libido

**Er was geen verhoging van de frequentie in vergelijking met placebo*

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

In de enkele gevallen van overdosering die gemeld werden, werd een dosis van 19,6 mg acuut ingenomen zonder fatale gevolgen. De gerapporteerde tekens en symptomen omvatten: hoofdpijn, sedatie, slaperigheid, hypotensie, duizeligheid, asthenie, bradycardie, droge mond, braken, vermoeidheid en pijn in de bovenbuik. In geval van ernstige overdosering wordt een strikte monitoring van in het bijzonder bewustzijnsstoornissen en ademhalingsdepressie aanbevolen.

Bovendien kunnen, op basis van enkele studies met hoge dosissen bij dieren, ook tijdelijke hypertensie, tachycardie en hyperglycemie optreden.

Bij een kind van 2 jaar werd het volgende geval van onopzettelijke overdosering beschreven: Het kind nam een onbekende hoeveelheid moxonidine in. De maximale dosis die had ingenomen kunnen worden, was 14 mg. Het kind vertoonde de volgende symptomen: sedatie, coma, hypotensie, miosis en dyspneu. Maagspoeling, glucose-infusies, mechanische beademing en rust zorgden ervoor dat de symptomen volledig verdwenen binnen een periode van 11 uur.

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen van moxonidine kunnen de volgende reacties verwacht worden bij volwassenen: sedatie, hypotensie, orthostatische deregulatie, bradycardie, droge mond. In zeldzame gevallen kunnen emesis en een paradoxale bloeddrukstijging optreden.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend. In geval van hypotensie kan circulatoire ondersteuning zoals toediening van vocht en dopamine overwogen worden. Bradycardie kan behandeld worden met atropine.

α -receptor antagonisten kunnen de paradoxale hypertensieve effecten van een overdosering met moxonidine verminderen of tenietdoen.

De behandeling bestaat uit absorptieverminderende maatregelen zoals maagspoeling (indien kort na inname), toediening van geactiveerde kool en laxativa, en is verder symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva, antiadrenerge middelen, centraal werkend
ATC-code: C02AC05

In verschillende dierenmodellen werd aangetoond dat moxonidine een sterk hypotensief effect heeft. Beschikbare experimentele gegevens tonen aan dat de werkingsplaats van moxonidine in het centrale zenuwstelsel gelegen is.

In de hersenstam bindt moxonidine selectief met I_1 -imidazoline receptoren. Deze I_1 -imidazoline-gevoelige receptoren liggen voornamelijk in de rostrale ventrolaterale medulla, een gebied dat een belangrijk rol speelt bij de centrale controle van het sympathische zenuwstelsel. Het effect van deze interactie met deze I_1 -imidazoline receptoren lijkt een vermindering van de activiteit van de sympathische zenuwen te zijn. Dit is aangetoond voor cardiale, splanchnische en renale sympathische zenuwen.

Moxonidine onderscheidt zich van andere centraal werkende antihypertensiva door, in vergelijking met de affiniteit voor I_1 -imidazoline receptoren, slechts een lage affiniteit voor de centrale α_2 -adrenerge receptoren te vertonen. α_2 -adrenerge receptoren worden beschouwd als de intermediaire weg via welke sedatie en droge mond (de meest voorkomende bijwerkingen van centraal werkende antihypertensiva) worden veroorzaakt.

De gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk worden beiden zowel in rust als tijdens inspanning verlaagd.

De effecten van moxonidine op het sterftecijfer en cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel ongekend.

Bij de mens leidt moxonidine tot een daling van de systemische vaatweerstand en bijgevolg de arteriële bloeddruk. Het antihypertensieve effect van moxonidine is aangetoond in dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken. De gepubliceerde gegevens leren dat een gecombineerd gebruik van een angiotensine II-receptorantagonist (ARB) en moxonidine bij patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie (LVH), voor dezelfde bloeddrukverlaging, de LVH beter doet regresseren dan een vrije combinatie van een thiazide en een calciumantagonist. In een therapeutische studie van twee maanden verbeterde moxonidine, in vergelijking met placebo, de insulinegevoeligheidsindex met 21% bij obese en insulineresistente patiënten met matige hypertensie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Moxonidine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd (t_{max} ongeveer 1 u.) en vrijwel volledig in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel geabsorbeerd. In mensen wordt ongeveer 90% van een orale dosis geabsorbeerd. Voedselinname heeft geen invloed op de farmacokinetiek van moxonidine. Er is geen first-pass metabolisme en de biologische beschikbaarheid is 88%.

Distributie

Slechts ongeveer 7% van moxonidine wordt gebonden aan humane plasma eiwitten ($Vd_{ss} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Biotransformatie

Moxonidine wordt voor 10-20% gemetaboliseerd, voornamelijk tot 4,5-dehydromoxonidine en tot een aminomethanamide derivaat door opening van de imidazoline-ring. Het hypotensieve effect van 4,5-dehydromoxonidine is slechts 1/10 van dat van moxonidine; het hypotensieve effect van het aminomethanamide derivaat minder dan 1/100.

Eliminatie

Moxonidine en zijn metabolieten worden bijna geheel door de nier uitgescheiden. Meer dan 90% van de dosis wordt in de eerste 24 uur door de nier uitgescheiden, terwijl ongeveer 1% met de feces wordt uitgescheiden. De cumulatieve excretie van onveranderd moxonidine is ongeveer 50-75%. De gemiddelde plasma eliminatie halfwaardetijd is 2.2-2.3 uur en de renale halfwaardetijd 2.6-2.8 uur.

Farmacokinetiek bij nierfunctiestoornis:

De uitscheiding van moxonidine hangt in grote mate samen met de creatinineklaring. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-60 ml/min.) liggen de steady-state plasmaconcentraties en terminale halfwaardetijd respectievelijk ongeveer 2 en 1,5 maal hoger dan bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctie (GFR > 90 ml/min.).

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min.) liggen de steady-state plasmaconcentraties en terminale halfwaardetijd ongeveer 3 maal hoger. Bij deze patiënten werd na herhaalde doseringen geen onverwachte accumulatie van het geneesmiddel waargenomen. Bij patiënten met een nieraandoening in het eindstadium (GFR < 10 ml/min.) die hemodialyse ondergaan, lagen de AUC en terminale halfwaardetijd respectievelijk 6 en 4 maal hoger dan bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis liggen de maximale moxonidineplasmaconcentraties slechts 1,5-2 maal hoger.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet daarom de dosering worden getitreerd volgens de persoonlijke behoefte.

Moxonidine wordt in geringe mate door hemodialyse uitgescheiden.

Farmacokinetiek bij kinderen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd inzake de farmacokinetiek bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data wezen niet op speciale risico's voor mensen gebaseerd op conventionele studies van herhaalde toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

Uit dieronderzoek is een embryotoxisch effect gebleken bij doses met een maternale toxiciteit.

Toxicologisch onderzoek op gebied van reproductie toonde geen effecten aan van moxonidine op de fertiliteit en geen teratogene eigenschappen. Er werden embryotoxische effecten waargenomen bij ratten bij een dosering boven 9mg/kg/dag en bij konijnen bij een dosering boven 0,7 mg/kg/dag. In peri-

en postnatale studies bij ratten werd de ontwikkeling en levensvatbaarheid van de foetus beïnvloed bij doseringen boven 3 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Crospovidone

Povidone K25

Magnesiumstearaat

Film-coating:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al blisterverpakking met 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 filmomhulde tabletten (20 × 20 en 10 × 40 enkel als ziekenhuisverpakkingen).

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
2610 WILRIJK
België

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

Moxonidine Teva 0,2 mg filmomhulde tabletten : BE255981
Moxonidine Teva 0,4 mg filmomhulde tabletten : BE256006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: Oktober 2003
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 04/2022.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 04/2022.