

MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 16 juli 2013

Bladzijde : 1

1.NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxonur 0,2 mg, filmomhulde tabletten

Moxonur 0,3 mg, filmomhulde tabletten

Moxonur 0,4 mg, filmomhulde tabletten

2.KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 0,2 mg moxonidine.

Eén tablet bevat 0,3 mg moxonidine.

Eén tablet bevat 0,4 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3.FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

De tabletten zijn rond, met een diameter van ongeveer 6 mm.

De tablet van 0,2 mg is lichtroze, de tablet van 0,3 mg is roze en de tablet van 0,4 mg is donkerroze.

4.KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De behandeling dient aangevangen te worden met de laagste dosering moxonidine. Dit betekent een dagelijkse dosering van 0,2 mg moxonidine in de ochtend.

Indien het therapeutisch effect onvoldoende is kan de dosis na drie weken verhoogd worden tot 0,4 mg. Deze dosis kan als enkelvoudige dosis ('s ochtends) of verdeeld over de dag ('s ochtends en 's avonds) gegeven worden.

Indien na nogmaals drie weken de resultaten nog steeds onvoldoende zijn, kan de dosering verder

**MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juli 2013

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 2

verhoogd worden tot een maximum van 0,6 mg, verdeeld over de ochtend en de avond. Een enkelvoudige dosis van 0,4 mg moxonidine en een dagelijkse dosis van 0,6 mg moxonidine dienen niet overschreden te worden.

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

Pediatrische patiënten

Moxonidine dient niet gegeven te worden aan kinderen en adolescenten onder de 16 jaar, daar hiervoor onvoldoende therapeutische gegevens beschikbaar zijn.

Ouderen

Op voorwaarde dat de nierfunctie niet verminderd is, dient de dosering hetzelfde te zijn als voor volwassenen.

De behandeling dient niet abrupt te worden gestopt, maar over een periode van twee weken te worden afgebouwd (zie tevens rubriek 4.4).

Wijze van gebruik

Omdat het gelijktijdig innemen van voedsel de farmacokinetiek van moxonidine niet beïnvloedt kan moxonidine worden ingenomen voor, tijdens of na een maaltijd. De tabletten dienen met voldoende vloeistof ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moxonidine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- sick-sinussyndroom of sino-atriaal blok
- bradycardie (hartritme tijdens rust < 50 slagen/min)
- 2^e of 3^e graads atrioventriculair blok
- hartfalen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gevallen van verschillende graden van AV-blok zijn gemeld in de post-marketing setting met patiënten die moxonidine gebruiken. Op basis van deze case reports, kan de oorzakelijke rol van moxonidine in het uitstellen van de atrioventriculaire geleiding niet volledig worden uitgesloten.

Daarom is voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met een mogelijke aanleg voor het ontwikkelen van een AV-blok.

Extra voorzichtigheid is geboden indien moxonidine toegepast wordt bij patiënten met een 1^e graads AV-blok om bradycardie te voorkomen. Moxonidine mag niet gebruikt worden bij een hogere graad AV blok (zie rubriek 4.3).

**MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juli 2013

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 3

Extra voorzichtigheid is geboden indien moxonidine toegepast wordt bij patiënten die lijden aan ernstig kransslagaderziekte of een instabiele angina pectoris omdat er beperkte gegevens bekend zijn binnen deze patiënten populatie.

Geadviseerd wordt om moxonidine voorzichtig bij patiënten met nierfunctiestoornis toe te passen, omdat moxonidine voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Bij deze patiënten is voorzichtige titratie van de dosis aanbevolen, vooral bij aanvang van de therapie. De dosering dient te worden gestart met 0,2 mg éénmaal daags en kan worden verhoogd naar een maximum van 0,4 mg per dag voor patiënten met een milde nierfunctiestoornis (GFR >30ml/min maar <60 ml/min) en tot een maximum van 0.3 mg per dag voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR <30 ml/min) als het klinisch is geïndiceerd en goed wordt verdragen.

Indien moxonidine gebruikt wordt in combinatie met een bètablokker, dient bij stopzetting van de behandeling eerst gestopt te worden met de bètablokker en pas enkele dagen later met moxonidine.

Zover nu bekend is er geen rebound-effect waargenomen van de bloeddruk na staken van de behandeling met moxonidine. Echter, een plotseling stopzetting van de moxonidine behandeling is niet aan te raden: in plaats hiervan moet de dosering geleidelijk over een periode van twee weken worden verlaagd.

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

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase tekort of glucose-galactose malabsorptie syndroom dienen dit medicijn niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van moxonidine en andere antihypertensie middelen heeft een versterkend effect.

Aangezien tricyclische antidepressiva het effect van centraal werkende antihypertensiva mogelijk verlagen, wordt het niet aanbevolen gelijktijdig tricyclische antidepressiva met moxonidine toe te dienen.

Moxonidine kan het verdovende effect van tricyclische antidepressiva (vermijd gelijktijdig voorschrijven), tranquillizers, alcohol en hypnotica versterken.

Moxonidine vermindert het cognitieve vermogen enigszins bij patiënten die gelijktijdig lorazepam gebruiken. Moxonidine kan het sedatieve effect van benzodiazepines versterken als zij gelijktijdig worden voorgeschreven.

Moxonidine wordt via tubulaire secretie uitgescheiden. Interacties met andere middelen die

**MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juli 2013

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 4

uitgescheiden worden via tubulaire secretie kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot het gebruik van moxonidine bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft embryotoxische effecten aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Moxonidine dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Moxonidine wordt uitgescheiden in de moedermelk en dient daarom niet gedurende de periode van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer behandeling met moxonidine absoluut noodzakelijk is, moet de borstvoeding worden gestopt.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op het besturen van motorvoertuigen of het bedienen van machines. Slaperigheid en duizeligheid zijn gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het verrichten van dit soort werkzaamheden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen gerapporteerd bij diegene die moxonidine gebruiken omvatten droge mond, duizeligheid, zwakte en slaperigheid. Deze symptomen nemen meestal af na de eerste weken van behandeling.

Lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen per orgaanklasse (waargenomen gedurende placebo gecontroleerde klinische studies met n=886 patiënten ten opzichte van moxonidine resulteerde in de frequenties zoals beneden aangegeven).

	zeer vaak (≥1/10)	vaak (≥1/100 tot <1/10)	soms (≥1/1,000 tot <1/100)
Endocriene aandoeningen			Gynaecomastie, impotentie en libidoverlies
Psychische stoornissen		Insomnia, gespleten persoonlijkheid	Nervositeit

**MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juli 2013

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 5

Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn*, duizeligheid, draaierigheid, slaperigheid	Syncope*, paresthesie aan de extremiteten
Evenwichtsorgaan-en ooraandoeningen			Tinnitus
Hartaandoeningen			Bradycardie
Bloedvataandoeningen			Hypotensie*, (inclusief orthostatische)
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree, constipatie, nausea, braken, dyspepsie*	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties inclusief huiduitslag, pruritus	Angia-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn	Nekpijn
Algemeen aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie	Oedeem

*hier was geen verhoging in frequentie vergeleken 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

In de paar gevallen van overdosering die zijn gerapporteerd, bleek een dosis van 19,6 mg acut ingenomen zonder fatale gevolgen. Signalen en symptomen die gerapporteerd zijn omvatten: hoofdpijn, sedatie, slaperigheid, hypotensie, duizeligheid, asthenie, bradycardie, droge mond, braken, vermoeidheid en hooggelegen buikpijn. In het geval van ernstige overdosering wordt geadviseerd om in het bijzonder afwijkingen met betrekking tot het bewustzijn en ademhalingsdepressie nauwlettend te

MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 16 juli 2013

Bladzijde : 6

observeren.

Bij een 2 jaar oud kind is het volgende geval van onbedoelde overdosering beschreven: Het kind nam een onbekende hoeveelheid moxonidine in. De maximale dosis die ingenomen had kunnen worden was 14 mg. Het kind vertoonde de volgende symptomen: sedatie, coma, hypotensie, miosis en dyspnoe. Maagspoeling, infusie van glucose, mechanische ventilatie en rust zorgden ervoor dat de symptomen helemaal verdwenen binnen een periode van 11 uur.

Additioneel, gebaseerd op enkele studies met hoge doseringen in dieren kan ook tijdelijke hypertensie, tachycardie en hyperglycemie voorkomen.

Behandeling van een overdosering

Een specifiek antidotum is niet bekend. In geval van hypotensie kunnen ondersteunende maatregelen, zoals vocht en dopamine toediening overwogen worden. Bradycardie kan met atropine worden behandeld.

Alfareceptor antagonisten kunnen de paradoxale hypertensieve effecten van een moxonidine overdosis verminderen of teniet doen.

5.FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antihypertensiva, anti-adrenerge middelen, centraalwerkend
ATC code: C02AC05

In verschillende diermodellen is aangetoond dat moxonidine een sterk hypotensief effect heeft. Beschikbare experimentele gegevens laten zien dat het aangrijpingspunt van moxonidine in het centraal zenuwstelsel (CZS) gelokaliseerd is.

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

Moxonidine wijkt af van andere centraalwerkende antihypertensiva omdat het, in vergelijking met de affiniteit voor I_1 -imidazoline receptoren, slechts een lage affiniteit heeft voor de centrale α_2 -adrenerge receptoren. Het wordt verondersteld dat α_2 -adrenerge receptoren de intermediair zijn die sedatie en droge mond veroorzaken, de meest waargenomen bijwerkingen van centraalwerkende antihypertensiva.

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

MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 16 juli 2013

Bladzijde : 7

De effecten van moxonidine op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Moxonidine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. In mensen wordt ongeveer 90% van een orale dosis geabsorbeerd. Inname van voedsel heeft geen effect op de farmacokinetiek van moxonidine. Er bestaat geen "first-pass" metabolisme en de biologische beschikbaarheid bedraagt 88%.

Distributie

Slechts ongeveer 7% van de hoeveelheid moxonidine wordt gebonden aan humane plasma eiwitten ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Maximale plasmaconcentraties worden 30-180 minuten na toediening van een filmomhulde tablet bereikt.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Moxonidine en zijn metabolieten worden vrijwel geheel door de nieren uitgescheiden. Meer dan 90% van de dosis wordt binnen de eerste 24 uur uitgescheiden door de nieren, terwijl ongeveer 1% wordt uitgescheiden in de feces. De cumulatieve excretie van onveranderd moxonidine bedraagt ongeveer 50-75%. De gemiddelde plasma eliminatie-halfwaardetijd is 2,2-2,3 uur en de renale halfwaardetijd bedraagt 2,6-2,8 uur.

In patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR 30 - 60 ml/min) was de AUC met 85% toegenomen en de klaring met 52% afgenomen. Bij deze patiënten dient de dosis te worden aangepast zodat de maximale dagelijkse dosis niet meer bedraagt dan 0,4 mg en de maximale enkelvoudige dosis 0,2 mg is.

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min) is de klaring met 68% afgenomen en de eliminatie halfwaardetijd toegenomen tot maximaal 7 uur. Bij deze patiënten dient de dosis te worden gestart met 0.2 mg per dag en kan worden verhoogd tot een maximum van 0.3 mg per dag, als het klinisch is geïndiceerd en goed wordt verdragen.

Farmacokinetiek bij kinderen

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

**MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juli 2013

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 8

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij herhaald gebruik, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duiden niet op een extra risico voor mensen. Voortplantingstoxicologische studies toonden geen effecten aan op de vruchtbaarheid en geen teratogeen potentieel. Embryotoxische effecten zijn waargenomen in ratten bij doseringen boven 3 mg/kg per dag en in konijnen bij doseringen boven 0,7 mg/kg per dag. In perinatale en postnatale studies bij ratten werd zowel de ontwikkeling als de levensvatbaarheid van de vrucht beïnvloed bij doseringen boven 1 mg/kg per dag.

6.FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactose monohydraat
crospovidon
povidon K25
magnesiumstearaat

Filmomhulling:

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40, alleen als ziekenhuisverpakking)
filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Al doordrukstrip.

MOXONUR 0,2 MG
MOXONUR 0,3 MG
MOXONUR 0,4 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 16 juli 2013

Bladzijde : 9

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Duitsland

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

RVG 27261 - Moxonur 0,2 mg, filmomhulde tabletten

RVG 27262 - Moxonur 0,3 mg, filmomhulde tabletten

RVG 27263 - Moxonur 0,4 mg, filmomhulde tabletten

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

20 december 2002 / 5 augustus 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst volledige herziening: 19 april 2011

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, en 4.8: 13 september 2013.

0713.5v.ES