

## 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

*Moxonidine Sandoz 0,2 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 0,2 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect:

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

*Moxonidine Sandoz 0,3 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 0,3 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect:

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

*Moxonidine Sandoz 0,4 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 0,4 mg moxonidine.

Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Moxonidine Sandoz 0,2 mg:*

Lichtroze, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm.

*Moxonidine Sandoz 0,3 mg:*

Roze, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm.

*Moxonidine Sandoz 0,4 mg:*

Donkerroze, ronde filmomhulde tabletten 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 dient aangevangen te worden met de laagste dosering moxonidine. Dit betekent een dagelijkse dosering van 0,2 mg moxonidine in de ochtend. Indien het therapeutische effect onvoldoende is, kan na drie weken de dosis 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 de resultaten na opnieuw drie weken nog steeds onvoldoende zijn, kan de dosering verder 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.

#### *Pediatrische patiënten*

Aan kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 16 jaar dient Moxonidine Sandoz niet gegeven te worden, omdat hiervoor onvoldoende therapeutische gegevens bekend zijn.

#### *Ouderen*

Als de nierfunctie niet verminderd is, is de aanbevolen dosis hetzelfde als voor volwassenen.

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR > 30 ml/min, maar < 60 ml/min) dient de enkelvoudige dosis niet meer dan 0,2 mg en de dagelijkse dosis niet meer dan 0,4 mg moxonidine te bedragen.

#### *Verminderde leverfunctie*

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Omdat moxonidine echter geen uitgesproken hepatisch metabolisme heeft, is geen significant effect op de farmacokinetiek te verwachten en is de aanbevolen dosering voor patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie hetzelfde als die voor volwassenen.

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

#### Wijze van toediening

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

### **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-sinussyndroom
- bradycardie (hartslag in rust <50 slagen/min)
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (AV-blok)
- hartinsufficiëntie

### **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 1e graads AV-blok om bradycardie te voorkomen. Moxonidine mag niet gebruik worden bij een hogere graad AV-blok (zie rubriek 4.3).

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 patiëntenpopulatie.

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 matige nierfunctiestoornis (GFR >30 ml/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 cardiovasculaire 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.

#### Moxonidine Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel 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 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 geneesmiddelen die uitgescheiden worden via tubulaire secretie kan niet uitgesloten worden.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over 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 tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Moxonidine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Daarom dient moxonidine niet te worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven. Als behandeling met moxonidine strikt noodzakelijk is, dient de borstvoeding gestopt te worden.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Sufheid en duizeligheid zijn echter gemeld. Hier dient rekening mee gehouden te worden bij het uitvoeren van dit soort werkzaamheden.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest beschreven bijwerkingen tijdens de behandeling met moxonidine zijn een droge mond, duizeligheid, asthenie en slaperigheid. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na de eerste paar weken van de behandeling.

Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen (waargenomen gedurende placebo-gecontroleerde klinische studies met n=886 patiënten die moxonidine gebruikten resulteerde in onderstaande frequenties):

\* er was geen toename in frequentie vergeleken met placebo.

MedDRA systeem/orgaanklasse	zeer vaak (≥1/10)	vaak (≥1/100, <1/10)	soms (≥1/1.000, <1/100)
<b>Hartaandoeningen</b>			bradycardie
<b>Evenwichtsorgaan- en oor- aandoeningen</b>			tinnitus
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		hoofdpijn*, duizeligheid, slaperigheid, vertigo	syncope*
<b>Bloedvataandoeningen</b>			hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	droge mond	diarree, nausea, braken, dyspepsie	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		rash, pruritus	angio-oedeem
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		asthenie	oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		rugpijn	nekpijn
<b>Psychische stoornissen</b>		slapeloosheid	nervositeit

### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Onder de enkele gevallen van overdosering die zijn gemeld, werd een dosis van 19,6 mg acut ingenomen zonder dodelijke afloop. Tekenen 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 observeren.

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

#### Behandeling

Een specifiek antidotum is niet bekend. In geval van hypotensie kunnen ondersteunende maatregelen, zoals vocht- en dopaminetoediening overwogen worden. Bradycardie kan met atropine worden behandeld.  $\alpha$ -Receptorantagonisten 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, centraal werkend; imidazoline receptor agonisten.

ATC-code: C02A C05

In verschillende diermodellen is aangetoond dat moxonidine een sterk hypotensief effect heeft. Beschikbare experimentele gegevens wijzen erop dat het aangrijpingspunt van moxonidine in het centrale zenuwstelsel (CZS) gelokaliseerd is. In de hersenstam bindt moxonidine selectief aan  $I_1$ -imidazolinereceptoren. Deze imidazoline-gevoelige receptoren worden hoofdzakelijk gevonden 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  $I_1$ -imidazolinereceptoren lijkt een reductie van de activiteit van de sympathische zenuwen te zijn. Dit is aangetoond voor cardiale, splanchnische en renale sympathische zenuwen.

Moxonidine verschilt van andere centraal werkende antihypertensiva omdat het slechts een lage affiniteit voor de centrale  $\alpha_2$ -adrenerge receptoren heeft, in vergelijking met de affiniteit voor  $I_1$ -imidazolinereceptoren.

Alpha<sub>2</sub>-adrenerge receptoren worden beschouwd als de intermediaire pathway die sedatie en droge mond veroorzaakt, de meest waargenomen bijwerkingen van centraal werkende antihypertensiva. Bij de mens resulteert toediening van moxonidine in een verlaging van de systemische vasculaire weerstand en dus van de arteriële bloeddruk.

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

In mensen wordt ongeveer 90% van een orale dosis geabsorbeerd. Er is geen first-pass metabolisme en de biologische beschikbaarheid is 88%. Voedselinname heeft geen invloed op de farmacokinetiek van moxonidine.

#### Distributie

Maximale plasmaspiegels van moxonidine worden 30-80 minuten na toediening van een filmomhulde tablet bereikt.

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

#### 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 is slechts 1/10 en dat van het aminomethanamidine-derivaat minder dan 1/100 van dat van moxonidine.

#### Eliminatie

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

#### Farmacokinetiek bij ouderen

Kleine variaties in de farmacokinetische eigenschappen van moxonidine bij gezonde oudere patiënten en jong volwassenen zijn niet klinisch significant. Aangezien er geen accumulatie van moxonidine optreedt, is een doseringsaanpassing niet noodzakelijk, mits de nierfunctie normaal is.

#### Farmacokinetiek bij kinderen

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij kinderen.

#### Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij 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 het hypotensieve effect nauwkeurig te worden gecontroleerd, met name aan het begin van de behandeling. Bovendien 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.

### **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 (doseringen van 0,12-4 mg/kg) en honden (doseringen van 0,04-0,4 mg/kg) bleek significant effect van moxonidine alleen bij de hoogste doses. Geringe verstoring van de elektrolytenbalans (afname van het natrium in het bloed, toename van kalium, ureum en creatinine in het bloed) werd gevonden bij de ratten die een hoge dosering kregen en braken en speekselvloed alleen bij honden die de hoge dosering kregen. Daarnaast was er duidelijk sprake van een lichte toename van gewicht van de lever bij beide species die de hoge dosering kregen.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit toonde geen effecten aan op de fertiliteit en geen teratogeen potentieel.

Embryo-foetale toxiciteit werd waargenomen bij doses geassocieerd met toxiciteit bij de moeder.

Verhoogde embryo-foetale verlies en vertraagde foetale ontwikkeling is waargenomen bij ratten bij doses boven 2 mg/kg/dag en bij konijnen met doses boven 0,7 mg/kg/dag. In een peri- en postnataal

onderzoek bij ratten werd een verminderd puppygewicht, levensvatbaarheid en een vertraagde ontwikkeling opgemerkt bij doseringen boven 1 mg/kg/dag.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern:

crospovidon  
lactose monohydraat  
magnesiumstearaat  
povidon K25

Filmomhulling:

hypromellose  
macrogol 400  
titaandioxide (E171)  
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.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Aluminium-blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 400 (20x20, 10x40, alleen als ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere

Nederland

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

RVG 29264 (0,2 mg)

RVG 29265 (0,3 mg)

RVG 29266 (0,4 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2003

Datum van laatste verlenging: 5 augustus 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3, 4.4, 4.7, 4.8, 5.2, 6.1 en 6.5: 10 juli 2020.