

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Moxonidine 0,2 PCH bevat 0,2 mg moxonidine per tablet.
Moxonidine 0,3 PCH bevat 0,3 mg moxonidine per tablet.
Moxonidine 0,4 PCH bevat 0,4 mg moxonidine per tablet.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Moxonidine 0,2 PCH bevat 94,5 mg lactose monohydraat per tablet.
Moxonidine 0,3 PCH bevat 94,4 mg lactose monohydraat per tablet.
Moxonidine 0,4 PCH bevat 94,3 mg lactose monohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Uiterlijk: Alle 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.
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 therapeutische effect

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 2

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 verhoogd worden tot een maximum van 0,6 mg, verdeeld over de dag te geven ('s ochtends en 's avonds). Een enkelvoudige dosis van 0,4 mg moxonidine en een dagelijkse dosis van 0,6 mg moxonidine dienen niet overschreden te worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van moxonidine bij kinderen en jongeren onder de 16 is niet vastgesteld.

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR > 30 ml/min maar < 60 ml/min) dienen de behandeling te starten met een dosis van 0,2 mg per dag. De dagelijkse dosis kan worden verhoogd tot maximaal 0,4 mg. Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min) kunnen de behandeling ook starten met 0,2 mg per dag, maar zij kunnen de dagelijkse dosis verhogen tot maximaal 0,3 mg indien klinisch geïndiceerd en goed verdragen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Omdat de gelijktijdige inname van voedsel de farmacokinetiek van moxonidine niet beïnvloed, kan moxonidine voor, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen. De tabletten moeten met voldoende vloeistof 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-sinussyndroom
- bradycardie (hartslag onder de 50 slagen/min tijdens rust)
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok
- hartfalen (zie rubriek 4.4).

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.

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 3

Als moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met eerstegraads atrioventriculaire blok moet er speciale zorg gegeven worden om bradycardie te voorkomen. Moxonidine mag niet gebruik worden bij een hogere graad AV-blok (zie rubriek 4.3).

Als moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met ernstige coronaire hartaandoeningen of onstabiele angina pectoris men voorzichtig zijn omdat hierover nog weinig gegevens beschikbaar zijn binnen deze patiëntenpopulatie.

Vanwege gebrek aan klinisch bewijs dat veilig gebruik bij patiënten met matige hartinsufficiëntie ondersteunt, dient moxonidine bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden toegediend.

Voorzichtigheid wordt getracht bij de toediening van moxonidine bij patiënten met nierinsufficiëntie, omdat moxonidine wordt uitgescheiden door de nieren. Bij deze patiënten is een nauwkeurige titratie van de dosis aanbevolen, voornamelijk bij de start van de behandeling. De dosis moet bij het aanvangen van de behandeling 0,2 mg per dag zijn en kan worden verhoogd tot maximaal 0,4 mg per dag bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (GFR > 30 ml/min maar < 60 ml/min) en tot een maximum van 0,3 mg per dag bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min), zolang dit klinisch geïndiceerd is en goed wordt verdragen door de patiënt.

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

Een reboundeffect op de bloeddruk is niet geobserveerd na het beëindigen van de behandeling met moxonidine. Het plotseling stoppen van de moxonidinebehandeling is niet aangeraden. De dosis moet gelijkelijk worden afgebouwd gedurende een periode van 2 weken.

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.

Hulpstof(fen)

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als 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

Gelijktijdig gebruik van moxonidine en andere bloeddrukverlagende middelen resulteert in een bijkomend bloeddrukverlagend effect.

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 4

Omdat tricyclische antidepressiva de werking van centraalwerkende bloeddrukverlagende middelen verminderen is het niet aanbevolen om tricyclische antidepressiva gelijktijdig te gebruiken met moxonidine.

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

Moxonidine vergroot de verminderde werking van cognitieve functies bij patiënten die ook lorazepam gebruiken. Moxonidine kan het sedatieve effect van benzodiazepines vergroten als deze gelijktijdig worden gebruikt.

Moxonidine wordt via tubulaire secretie uitgescheiden. Interacties met andere geneesmiddelen die uitgescheiden worden via tubulaire secretie kan niet uitgesloten worden. Tolazoline kan het effect op moxonidine dosisafhankelijkheid verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van moxonidine bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren hebben embryo toxicologische effecten aangetoond bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

Moxonidine mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

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

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. Slaperigheid en duizeligheid zijn gemeld. Dit dient in overweging te worden genomen bij het verrichten van dit soort werkzaamheden.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die voorkomen bij patiënten die moxonidine gebruiken zijn droge mond, duizeligheid, asthenie en slaperigheid. Deze symptomen verminderen vaak na de eerste paar weken van de behandeling.

De bijwerkingen gesorteerd bij systeem/orgaanklasse (geobserveerd tijdens placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met n=886 patiënten die moxonidine gebruikten resulteerde in de onderstaande frequenties):

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 5

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)
Hartaandoeningen			Bradycardie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus
Zenuwstelsel-aandoeningen	Futloos	Hoofdpijn*, duizeligheid/vertigo, slaperigheid	Syncope*
Bloedvat-aandoeningen		Vasodilatatie	Hypotensie* (inclusief orthostatische hypotensie), paresthesie van de ledematen, perifere circulatiestoornissen
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Droge mond	Diarree, misselijkheid/braken/ dyspepsie*	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag/pruritus	Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Oedeem, zwakte in de benen, vochtvasthouden, anorexie, pijn in de speekselklier
Oogaandoeningen			Droge jeuk of brandend gevoel in het oog
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn	Nekpijn
Psychische stoornissen		Slapeloosheid, gewijzigde denkprocessen	Nervositeit, angst
Endocriene aandoeningen			Gynaecomastie, impotentie en verlies van libido

* er was geen stijging in 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering

Bij de beperkte gevallen van een overdosering die zijn voorgekomen was een dosis van 19,6 mg acuut

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 6

ingenomen zonder fatale gevolgen. Klachten en symptomen die voorkwamen zijn: hoofdpijn, sedatie, slaperigheid, hypotensie, duizeligheid, asthenie, bradycardie, droge mond, braken, vermoeidheid en buikpijn in het bovenste deel van de buik. In het geval van een ernstige overdosering is nauwkeurige controle van voornamelijk het bewustzijn en respiratoire depressie aangeraden.

Additioneel, gebaseerd op een aantal dierstudies met hoge doseringen, kunnen voorbijgaande hypertensie, tachycardie en hyperglykemie voorkomen.

Het volgende geval van inadvertente overdosering bij een tweejarig kind is als volgt beschreven: Het kind heeft een onbekende hoeveelheid moxonidine ingeslikt. De maximale dosis die ingenomen kan zijn is 14 mg. Het kind heeft last van de volgende symptomen: verdoving, coma hypotensie, miosis, dyspneu. Een maagspoeling, glucose infuus, beademen en rust zorgde ervoor dat de symptomen verdwenen binnen 11 uur.

Gebaseerd op de farmacodynamische eigenschappen van moxonidine kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen bij volwassenen: verdoving, hypotensie, orthostatische dysregulatie, bradycardie, droge mond. In zeldzame gevallen komt emesis en paradoxiële stijging van de bloeddruk voor.

Behandeling van een overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend. In het geval van hypotensie moet circulaire ondersteuning zoals het toedienen van vocht en dopamine worden overwogen. Bradycardie kan behandeld worden met atropine.

α -receptorantagonisten kunnen het paradoxiële hypertensieve effect van een moxonidine overdosering verlagen of doen verdwijnen.

Behandeling bestaat uit absorptieverlagende maatregelen zoals een maagspoeling (vlak na de inname), toediening van actief kool en laxantia en anders een symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, anti-adrenerge middelen, centraalwerkend, ATC-code: C02AC05.

In verschillende diersystemen 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

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 7

deze I₁-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 I₁-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.

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

Bij mensen veroorzaakt moxonidine een verlaging van de systemische vasculaire vaatweerstand en als bijgevolg bloeddruk. Het antihypertensieve effect van moxonidine is aangetoond in gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken. Uit gepubliceerde gegevens blijkt dat bij hypertensieve patiënten met ventriculaire hypertrofie (LVH), voor dezelfde bloeddrukverlaging, het gecombineerde gebruik van een angiotensine II-receptorantagonist met moxonidine resulteerde in een betere regressie van LVH dan bij een vrije combinatie van een thiazide en een calciumantagonist. In een therapeutisch onderzoek van twee maanden bij obese, insulineresistente patiënten met matige hypertensie verbeterde moxonidine de insulinegevoeligheidsindex met 21% in vergelijking met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Moxonidine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd (t_{max} ongeveer 1 uur) en bijna volledig geabsorbeerd vanuit het bovenste deel van het maagdarmkanaal. 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 ($V_{dss} = 1,8 \pm 0,4$ 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 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

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 8

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.

Farmacokinetiek bij nierfunctiestoornis

Eliminatie van moxonidine is significant gerelateerd aan de creatinineklaring. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-60 ml/min) zijn de steady-state plasmaconcentraties en de terminale halfwaardetijd respectievelijk ongeveer 2 maal 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) zijn de steady-state plasmaconcentraties en de terminale halfwaardetijd ongeveer 3 maal hoger. Bij deze patiënten werd na herhaalde toedieningen geen onverwachte accumulatie van het geneesmiddel waargenomen. Bij patiënten met terminale nierziekte (GFR < 10 ml/min) die hemodialyse ondergaan, zijn de AUC en de terminale halfwaardetijd respectievelijk 6 maal en 4 maal hoger dan bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis zijn de piekplasmaconcentraties van moxonidine slechts 1,5 tot 2 maal hoger.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosis daarom worden getitreerd op basis van de individuele behoeften.

Moxonidine wordt slecht geëlimineerd door hemodialyse.

Farmacokinetiek bij kinderen

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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.

Dierstudies hebben embryonale toxiciteit aangetoond bij maternale toxische doses.

Voortplantingstoxicologische studies toonden geen effecten aan op de vruchtbaarheid en geen teratogene effecten. Embryotoxische effecten zijn waargenomen in ratten bij doseringen boven 9 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 beïnvloedt bij doseringen boven 3 mg/kg per dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose monohydraat

Crospovidon

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 9

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.
De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/PVdC-Aluminium blisters.

Moxonidine PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 en 400 filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen à 20x20 en 10x40 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

MOXONIDINE 0,2 – 0,3 – 0,4 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 juni 2022

Bladzijde : 10

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

RVG 29270, filmomhulde tabletten 0,2 mg

RVG 29271, filmomhulde tabletten 0,3 mg

RVG 29272, filmomhulde tabletten 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, 4.2 t/m 4.4, 4.7, 5.1 t/m 5.3 en 6.6: 25 april 2022

0622.12v.LD