

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Moxonidin Actavis 0,2 mg filmdragerad tablett.

Moxonidin Actavis 0,4 mg filmdragerad tablett.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,2 mg respektive 0,4 mg moxonidin.

Hjälpämnen med känd effekt:

0,2 mg: laktos 89,8 mg

0,4 mg: laktos 89,6 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Utseende: Alla tabletter är runda, ca 6 mm i diameter.

0,2 mg-tabletten är ljusrosa. 0,4 mg-tabletten är mörkrosa.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mild till måttlig essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna:

Behandlingen inleds med lägsta dos av moxonidin, d v s en dygnsdos på 0,2 mg som ges på morgonen. Vid otillräcklig terapeutisk effekt kan dosen ökas till 0,4 mg efter 3 veckor. Denna dos kan ges som enkeldos (ska tas på morgonen) eller fördelas på två dostillfällen (morgon och kväll). Vid fortsatt otillräcklig terapeutisk effekt efter ytterligare tre veckor, kan dosen ökas till maximalt 0,6 mg uppdelat på morgon och kväll. En enkeldos på 0,4 mg moxonidin och en dygnsdos på 0,6 mg moxonidin bör ej överskridas.

Eftersom samtidigt intag av mat inte påverkar moxonidins farmakokinetiska egenskaper kan moxonidin tas före, under eller efter måltid. Tabletterna ska tas med riklig mängd vätska.

Pediatrisk population

Moxonidin bör ej ges till barn och ungdomar under 16 år, eftersom terapeutiska data för denna grupp är otillräckliga.

Äldre:

Förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt rekommenderas samma dos som för övriga vuxna.

Nedsatt njurfunktion:

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($GFR > 30$ ml/min men < 60 ml/min) bör starta behandlingen med en dos på 0,2 mg dagligen, och dygnsdosen kan ökas till maximalt 0,4 mg moxonidin. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30$ ml/min) kan även starta behandling med 0,2 mg dagligen, men de kan öka den dagliga dosen till maximalt 0,3 mg, om det är kliniskt indicerat och väl tolererat.

Nedsatt leverfunktion:

Inga studier på patienter med nedsatt leverfunktion finns tillgängliga. Eftersom moxonidin saknar betydande levermetabolism förväntas dock ingen större påverkan på farmakokinetiken och den rekommenderade dosen är densamma för patienter med nedsatt leverfunktion som för vuxna.

Behandlingen bör inte avbrytas tvärt, utan sättas ut under en period på 2 veckor (se även avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- sick sinus syndrom
- bradykardi (under 50 slag/minut vid vila)
- AV-block grad II eller III
- hjärtsvikt

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Olika grader av AV-block har observerats vid behandling med moxonidin efter godkännandet. Baserat på dessa fallrapporter, kan orsakssambandet att moxonidin fördröjer den atrio-ventrikulära ledningsförmågan inte fullständigt uteslutas. Försiktighet rekommenderas därför vid behandling av patienter som har en möjlig predisposition för att utveckla ett AV-block.

Särskild försiktighet ska iakttas när moxonidin ges till patienter med AV-block grad I. Detta för att undvika bradykardi. Moxonidin får inte användas vid högre grader av AV-block (se avsnitt 4.3).

Särskild försiktighet ska iakttas när moxonidin ges till patienter med svår kranskärlsjukdom eller instabil angina pectoris eftersom erfarenhet av behandling av denna patientgrupp är begränsad.

Försiktighet rekommenderas vid administrering av moxonidin till patienter med nedsatt njurfunktion då moxonidin främst utsöndras via njurarna. Hos dessa patienter rekommenderas försiktig titrering av dosen, särskilt i behandlingens början. Dosering bör inledas med 0,2 mg dagligen och kan ökas till maximalt 0,4 mg dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($GFR > 30$ ml/min men < 60 ml/min, serumkreatinin > 105 mikromol/l men < 160 mikromol/l) och till maximalt 0,3 mg dagligen för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30$ ml/min), om det är kliniskt indicerat och väl tolererat.

Om moxonidin ges i kombination med β -blockerare och behandlingen ska avbrytas, ska β -blockeraren sättas ut först. Efter ytterligare några dagar avslutas behandlingen med moxonidin.

Hitintills har ingen rebound-effekt observerats på blodtrycket efter utsättning av moxonidin men ett plötsligt avbrott i behandlingen med moxonidin är likväl inte att rekommendera. Istället bör dosen trappas ned gradvis under två veckor.

Äldre personer kan vara mer mottagliga för de kardiovaskulära effekterna av blodtryckssänkande läkemedel. Därför bör behandlingen påbörjas med lägsta dos och ökning av dosen bör införas med försiktighet för att förhindra de allvarliga konsekvenser dessa reaktioner kan leda till.

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Se också avsnitt 4.2 och 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt intag av andra antihypertensiva läkemedel förstärker den hypotensiva effekten av moxonidin.

Eftersom tricykliska antidepressiva läkemedel kan minska effekten av centralt verkande antihypertensiva läkemedel, rekommenderas inte att tricykliska antidepressiva läkemedel administreras samtidigt med moxonidin.

Moxonidin kan förstärka den sedativa effekten av tricykliska antidepressiva läkemedel (undvik samtidig förskrivning), lugnande medel, alkohol, sedativa och hypnotika.

Moxonidin kan måttligt förstärka den nedsatta kognitiva funktionen hos personer som får lorazepam. Samtidigt intag av moxonidin och bensodiazepiner kan förstärka den sedativa effekten av bensodiazepiner.

Moxonidin utsöndras genom tubulär sekretion. Interaktioner med andra läkemedel som utsöndras genom tubulär sekretion kan inte uteslutas.

Tolazolin kan dosberoende reducera effekten av moxonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med moxonidin saknas. Djurstudier har visat embryotoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Moxonidin ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Moxonidin passerar över i modersmjölk och bör därför inte användas under amning. Om terapi med moxonidin anses absolut nödvändig ska amningen upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Sömnighet, dåsigheit och yrsel har dock rapporterats. Detta bör beaktas vid utförandet av sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Vanligast rapporterade biverkningar är muntorrhet, yrsel, asteni och sömnighet. Dessa symtom brukar mildras efter några veckors behandling. Biverkningar sorterat efter organsystem (som observerats under placebo-kontrollerade kliniska studier, n=886 patienter exponerade för moxonidin, resulterade i nedanstående frekvenser):

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Mycket sällsynta (<1/10 000, inklusive enskilda rapporter)
Endokrina systemet			gynekomasti, impotens och minskad libido	
Psykiska störningar		förändrade tankeprocesser, sömnlöshet	depression, ångest, oro	
Centrala och perifera nervsystemet		dåsigheit, huvudvärk*, yrsel, somnolens, svindel, sömnstörningar	Sedation, synkope*	
Ögon			torr, kliande eller brännande känsla i ögat	
Öron och balansorgan			tinnitus	
Hjärtat			bradykardi	
Blodkärl		vasodilatation	Hypotoni*, ortostatisk hypotoni, parestesi i extremiteterna, Raynauds syndrom, perifera cirkulations störningar	
Magtarmkanalen	muntorrhet	diarré, illamående, kräkningar,		

		dyspepsi*, förstoppning och andra störningar i magtarmkanalen		
Lever och gallvägar				leverreaktioner, (hepatit, kolestas)
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	allergiska hudreaktioner, angioödem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggvärk	nacksmärta	
Njurar och urinvägar			urinretention eller inkontinens	
Allmänna symtom	muntorrhet	asteni	ödem med varierande lokalisering, svaghet i benen, angioödem, synkope, vätskeretention, anorexi, smärta i öronspottkörteln	

* ingen ökning i frekvens i jämförelse med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala.

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Följande fall av oavsiktlig överdosering hos ett 2 år gammalt barn har beskrivits: Barnet intog en okänd mängd moxonidin. Dosen kan maximalt ha varit 14 mg. Barnet fick följande symtom: sedation, koma, hypotoni, mios och dyspné. Ventrikelsköljning, glukosinfusion, mekanisk ventilation och vila upphävde symtomen fullständigt inom 11 timmar.

Baserat på moxonidins farmakodynamiska egenskaper kan följande symtom förväntas uppstå vid överdosering hos vuxna: sedation, hypotoni, bristande ortostatisk reglering, bradykardi och muntorrhet. I sällsynta fall kan även kräkningar och paradoxal hypertension uppstå. I fall av kraftig överdosering tillråds särskilt observation av förändringar i medvetandegraden och andningsdepression. Behandlingen omfattar absorptionsreducerande åtgärder såsom

ventrikelsköljning (vid kort tid efter intag), tillförsel av aktivt kol och laxantia och är i övrigt symtomatisk.

I de få fall av överdosering som har rapporterats har en dos på 19,6 mg som intagits vid samma tillfälle inte resulterat i dödlig utgång. Tecken och symtom som rapporterats inkluderar: huvudvärk, sedation, somnolens, hypotension, yrsel, asteni, bradykardi, muntorrhet, kräkningar, trötthet och smärta i övre delen av buken. I fall av allvarlig överdosering rekommenderas noggrann övervakning, särskilt av medvetanderubbningar och andningsdepression.

Baserat på ett fåtal högdosstudier på djur kan även övergående hypertension, takykardi och hyperglykemi uppstå.

Behandling av överdosering

Ingen specifik antidot är känd. Vid hypotension kan cirkulationsstöd såsom administrering av vätskor och dopamin övervägas. Bradykardi kan behandlas med atropin. Utöver generella stödåtgärder (intravenösa lösningar, katekolaminer) kan fentolamin (α_2 -blockerare), beroende på dos, upphäva vissa av symtomen på moxonidinöverdosering. Vid allvarlig bradykardi rekommenderas atropin. α -receptorantagonister kan minska eller upphäva de paradoxala hypertensiva effekterna av en överdos av moxonidin.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Imidazolinreceptoragonister
ATC-kod: C02AC05

I olika djurmodeller är det visat att moxonidin har en kraftig hypotensiv effekt. Tillgängliga experimentella data indikerar att moxonidin utövar sin effekt i det centrala nervsystemet (CNS).

Moxonidin binds selektivt till I_1 -imidazolinreceptorer i hjärnstammen. Dessa imidazolin-känsliga receptorer återfinns framför allt i rostrala ventrolaterala medulla, ett område som spelar en viktig roll i den centrala kontrollen av det sympatiska nervsystemet. Effekten av denna interaktion med I_1 -imidazolinreceptorerna tycks vara en minskning i de sympatiska nervernas aktivitet. Detta har visats på sympatiska nerver i hjärta, splanknikusområde och njure.

Moxonidin skiljer sig från andra centralt verkande antihypertensiva läkemedel genom sin lägre affinitet till centrala α_2 -adrenerga receptorer i jämförelse med affiniteten till I_1 -imidazolin-receptorer. α_2 -adrenerga receptorer anses mediera sedation och muntorrhet som är de vanligaste biverkningarna hos centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck reduceras både i vila och vid aktivitet.

Moxonidins verkan på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okänd.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Moxonidin absorberas snabbt efter peroral administrering. Hos människa absorberas ca 90 % av en peroral dos. Födointag påverkar inte moxonidins farmakokinetik. Moxonidin genomgår

inte första-passage-metabolism och biotillgängligheten är 88 %.

Distribution

Endast ca 7 % av moxonidin binds till plasmaproteiner ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ liter/kg). Maximala plasmanivåer av moxonidin uppnås 30 – 180 minuter efter administrering av en filmdragerad tablett.

Metabolism

10-20 % av moxonidin metaboliseras, huvudsakligen till 4,5-dehydromoxonidin samt till ett aminometanamidinderivat genom öppning av imidazolringen. Den antihypertensiva effekten av 4,5-dehydromoxonidin och aminometanamidinderivat är endast 1/10 respektive mindre än 1/100 av moxonidins effekt.

Eliminering

Moxonidin och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Mer än 90 % av dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar efter tablettintaget, medan ca 1 % utsöndras via faeces. Den kumulativa utsöndringen i urin av oförändrat moxonidin är ca 50 – 75 %. Genomsnittlig halveringstid för eliminationen i plasma är 2,2 – 2,3 timmar och renal eliminationshalveringstid är 2,6 – 2,8 timmar.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 – 60 ml/min) ökar AUC med 85 % och clearance reduceras med 52 %. Dosen måste anpassas hos dessa patienter så att maximal daglig dos inte överskrider 0,4 mg och maximal enkeldos är 0,2 mg.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml) reduceras clearance med 68 % och eliminationshalveringstiden är förlängd upp till 7 timmar. Dosen måste anpassas hos dessa patienter så att den maximala dagliga dosen inte överstiger 0,3 mg.

Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetiska studier har inte utförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier visade ingen effekt på fertilitet och ingen teratogen potential.

Embryotoxiska effekter sågs hos råttor vid dosering över 3 mg/kg/dygn och hos kaniner vid doser över 0,7 mg/kg/dygn. I en peri-och postnatal studie på råttor noterades påverkan på utveckling och livsduglighet med doser över 1mg/kg/dygn.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat

krospovidon
povidon K25
magnesiumstearat

Filmdragering:
hypromellos
titandioxid (E171)
makrogol 400
järnoxid, röd (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC//PVDC/Al-blisters förpackningar

10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40 som sjukhusförpackning) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,2 mg: 24087

0,4 mg: 24089

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-09-07/2011-10-17

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-10