

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Moxonidin Actavis 0,2 mg filmdrasjerte tabletter
Moxonidin Actavis 0,4 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 0,2 mg moksonidin
Hver tablett inneholder 0,4 mg moksonidin

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,2 mg: 89,8 mg laktose

0,4 mg: 89,6 mg laktose

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Utseende: Alle tablettene er runde og har en diameter på ca. 6 mm.

0,2 mg tablettene er lys rosa.

0,4 mg tablettene er mørk rosa.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mild til moderat essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne:

Behandlingen må innledes med den laveste dosen moksonidin. Det innebærer at man tar en daglig dose på 0,2 mg moksonidin om morgenen. Hvis behandlingseffekten ikke er tilstrekkelig, kan dosen økes til 0,4 mg etter tre uker. Denne dosen kan tas som en enkeltdose (som tas om morgenen) eller fordeles på to doser daglig (morgen og kveld). Hvis behandlingsresultatene fortsatt ikke er tilfredsstillende etter ytterligere tre uker, kan dosen økes til maksimalt 0,6 mg. Den deles i én dose om morgenen og én om kvelden. Doseringen bør ikke overstige en enkeltdose på 0,4 mg moksonidin eller en daglig dose på 0,6 mg moksonidin.

Siden samtidig inntak av mat ikke påvirker moksonidins farmakokinetiske egenskaper, kan moksonidin tas før, under eller etter måltider. Tablettene bør tas sammen med tilstrekkelig væske.

Pediatrisk populasjon:

Moksonidin skal ikke gis til barn og ungdom under 16 år, da det ikke foreligger tilstrekkelig terapeutiske data for denne pasientgruppen.

Eldre:

Forutsatt at nyrefunksjonen ikke er nedsatt, er doseringsanbefalingene de samme som for voksne.

Nedsatt nyrefunksjon:

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} > 30 \text{ ml/min}$, men $< 60 \text{ ml/min}$) skal starte behandlingen med en dose på 0,2 mg daglig, og den daglige dosen skal ikke overstige 0,4 mg moksonidin. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) kan også starte behandlingen med en daglig dose på 0,2 mg, men den daglige dosen skal ikke overstige 0,3 mg, hvis dette er klinisk indisert og godt tolerert.

Nedsatt leverfunksjon:

Det foreligger ingen studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Men siden moksonidin bare i liten grad gjennomgår metabolisering i leveren, er det ikke forventet noen betydelig påvirkning av farmakokinetikken. Doseanbefalingene er de samme for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon som for andre voksne.

Behandlingen bør ikke avsluttes brått, men trappes ned over en periode på to uker (se også pkt. 4.4.).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- syk sinus-syndrom
- bradykardi (under 50 slag/min ved hvile)
- atrioventrikulær blokk grad II eller III
- hjerteinsuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ulike grader av AV blokk er observert ved behandling med moxonidin etter markedsføring. Basert på disse tilfellene kan årsakssammenhengen, at moxonidin forsinker den atrioventrikulære ledeevnen, ikke utelukkes. Forsiktighet anbefales derfor ved behandling av pasienter som kan være disponert for å utvikle AV-blokk.

Når moksonidin brukes av pasienter med AV blokk grad I, bør særskilt forsiktighet utøves for å unngå bradykardi. Moksonidin må ikke brukes i høyere grads AV-blokk (se pkt. 4.3).

Når moksonidin brukes av pasienter med alvorlig koronarsykdom eller ustabil angina pectoris, bør særskilt forsiktighet utøves på grunn av begrenset erfaring i denne pasientgruppen.

Det anbefales forsiktighet ved behandling med moksonidin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon da moksonidin utskilles hovedsakelig via nyrene. Forsiktig titrering av dosen anbefales hos disse pasientene, spesielt ved start av behandlingen. Behandlingen innledes med 0,2 mg daglig og kan økes til maksimum 0,4 mg daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} > 30 \text{ ml/min}$, men $< 60 \text{ ml/min}$, serumkreatininkonsentrasjon $> 105 \mu\text{mol/l}$, men $< 160 \mu\text{mol/l}$) og inntil maksimalt 0,3 mg daglig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$), hvis det er klinisk indisert og veltolerert.

Hvis moksonidin brukes sammen med en betablokker og behandlingen skal seponeres, skal man først gradvis seponere betablokkeren, og så seponere moksonidin noen dager etterpå.

Foreløpig er det ikke observert noen “rebound”-effekt på blodtrykket etter seponering av moksonidin. Likevel anbefales det ikke å avbryte behandlingen med moksonidin brått, men å trappe ned gradvis over en 2-ukersperiode.

Den eldre populasjonen kan være mer mottakelig overfor CV-effekten av blodtrykkssenkende legemidler. Behandling bør derfor startes med laveste dose og doseringsinkremerter bør innføres forsiktig for å unngå de alvorlige konsekvensene som disse reaksjonene kan føre til.

Pasienter med sjeldne arvelige tilstander med galaktoseintoleranse, en sjelden form for laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta legemidlet.

Se også pkt. 4.2 og 4.5.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av moksonidin og andre antihypertensiva fremmer den antihypertensive effekten av moksonidin.

Da tricykliske antidepressiva kan redusere effekten av sentralvirkende antihypertensiva, anbefales det ikke at tricykliske antidepressiva gis samtidig med moksonidin.

Moksonidin kan forsterke den sedative effekten av trisykliske antidepressiva (unngå samtidig forskrivning), beroligende midler, alkohol, sedativa og hypnotika.

Moxonidine kan moderat forsterke den reduserte kognitive funksjon hos personer som tar lorazepam. Samtidig bruk av moxonidine og benzodiazepiner kan forsterke den sedative effekten av benzodiazepiner.

Moksonidin skilles ut via tubulær sekresjon. Interaksjoner med andre medikamenter som skilles ut via tubulær sekresjon kan ikke utelukkes.

Tolazolin kan alt etter dosen redusere effekten av moksonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av moksonidin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryotoksiske effekter (se punkt 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Moksonidin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Moksonidin går over i morsmelken og skal derfor ikke brukes av ammende. Hvis behandling med moksonidin er helt nødvendig, må ammingen avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert om tilfeller av søvnighet, sløvhhet og svimmelhet. Dette må det tas hensyn til ved slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er munntørrehet, svimmelhet, asteni og søvnighet. Disse symptomene avtar som regel i løpet av de første ukene av behandlingen. Bivirkninger organisert etter system-organklasse (observert i placebo-kontrollerte studier med n=886 pasienter eksponert for moksonidin, resulterte i nedenstående frekvenser).

	svært vanlige ($\geq 1/10$)	vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	svært sjeldne ($< 1/10\ 000$, inkludert enkeltilfeller)
Endokrine sykdommer			gynekomasti, impotens og nedsatt libido	
Psykiatriske lidelser		endrede tankeprosesser, søvnløshet	depresjoner, anspenhet nervøsitet	

Nevrologiske sykdommer		døsighet hodepine* ørhet søvnighet svimmelhet søvnforstyrrelser	sedasjon synkope*	
Øyesykdommer			tørr, kløende eller brennende følelse i øyet	
Sykdommer i øre- og labyrint			tinnitus	
Hjertesykdommer			bradykardi	
Karsykdommer		vasodilatasjon	hypotensjon* ortostatisk hypotensjon, parestesier i ekstremitetene, Raynaud`s syndrom, perifere sirkulasjonsforstyrrelser	
Gastrointestinale sykdommer	munntørrhet	diare, kvalme, oppkast, dyspepsi*, konstipasjon og andre gastrointestinale lidelser		
Sykdommer i lever og galleveier				leverreaksjoner (hepatitt, kolestase)
Hud- og underhudssykdommer		utslett, kløe	allergiske hudreaksjoner, angioødem	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmerte	nakkesmerte	
Sykdommer i nyre og urinveier			urinretensjon eller inkontinens	
Generelle lidelser	munntørrhet	asteni	ødemer på ulike deler av kroppen, svakhetsfølelse i beina, angioødem, synkope, væskeretensjon, anoreksi, smerte i glandula parotis	

* Ingen økt frekvens sammenlignet med placebo

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdose

Det har vært rapportert om følgende tilfelle av overdosering av et 2-årig barn:

Barnet inntok en ukjent mengde moksonidin. Barnet kan maksimalt ha fått i seg 14 mg. Barnet fikk følgende symptomer:

Sedasjon, koma, hypotensjon, miose og dyspné. Mageskylning, glukoseinfusjon, mekanisk ventilasjon og hvile førte til at symptomene forsvant helt i løpet av 11 timer.

På bakgrunn av de farmakodynamiske egenskapene til moksonidin kan følgende symptomer forventes hos voksne: sedasjon, hypotensjon, mangelfull ortostatisk regulering, bradykardi, munntørrehet. I sjeldne tilfeller kan man se kvalme og paradoksal hypertensjon.

Ved alvorlig overdosering er det spesielt viktig å følge med på bevissthetstilstanden og eventuelle respirasjonsproblemer. Behandlingen rettes mot å hindre absorpsjon, for eksempel ved mageskylning (kort tid etter inntak), administrering av aktivt kull og laksativa, og ellers symptomatisk behandling. Blant de få tilfellene som er rapportert om overdosering er en dose på 19,6 mg inntatt uten fatalt utfall. Tegn og symptomer som er rapportert inkluderer: hodepine, sedasjon, søvnighet, hypotensjon, svimmelhet, asteni, bradykardi, munntørrehet, oppkast, tretthet og smerter i øvre del av buken. I tilfeller med alvorlig overdosering anbefales nøye overvåking, spesielt av bevissthetsforstyrrelser og respiratorisk depresjon.

I tillegg, basert på et fåtall høydosestudier hos dyr er det mulig at følgende symptomer kan oppstå: forbigående hypertensjon, takykardi og hyperglykemi.

Behandling av overdose

Intet spesifikt antidot er kjent. Hvis hypotensjon oppstår, kan sirkulasjonstøtte som administrering av væsker og dopamin vurderes. Bradykardi kan behandles med atropin. I tillegg til generell symptomatisk behandling (intravenøs væske, katekolaminer) kan fentolamin (α_2 -blokker), avhengig av dosen, reversere noen av symptomene i forbindelse med overdoseringen av moksonidin. Ved alvorlig bradykardi anbefales det å gi atropin.

α -receptor-antagonister kan redusere eller avskaffe paradoksale hypertensive effekter av en moksonidinoverdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Imidazolinreseptoragonister, ATC-kode: C02AC05

I ulike dyremodeller har det vært påvist at moksonidin har en sterk hypotensiv effekt. Tilgjengelige forsøksdata tyder på at effektstedet for moksonidin er plassert i sentralnervesystemet (CNS). Moksonidin interagerer selektivt med I_1 -imidazolin-reseptorer i hjernestammen. Disse imidazolinfølsomme reseptorene er hovedsakelig konsentrert i rostral ventrolateral medulla, et område som er viktig for den sentrale kontrollen av det perifere sympatiske nervesystemet. Effekten av denne interaksjonen med I_1 -imidazolin reseptorer synes å være en redusert aktivitet i sympatiske nerver.

Dette er vist på sympatiske nerver i hjertet, innvoller og nyre.

Moksonidin skiller seg fra andre sentralt virkende antihypertensiva ved lav affinitet til sentrale α_2 -reseptorer sammenlignet med affiniteten til I_1 -imidazolin reseptorer. α_2 -reseptorer anses å være molekylært mål for mediering av bl. a. munntørrehet som er den mest alminnelige bivirkning for sentralt virkende antihypertensive midler.

Det gjennomsnittlige systoliske og diastoliske blodtrykket går ned både under hvile og belastning.

Effekten av moksonidin på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er på nåværende tidspunkt ikke kjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Moksonidin absorberes hurtig etter oral administrasjon. Hos mennesker absorberes omtrent 90 % av en oral dose. Inntak av mat har ingen effekt på de farmakokinetiske egenskapene til moksonidin. Moksonidin gjennomgår ikke first-pass metabolisme i leveren og biotilgjengeligheten er 88%.

Distribusjon

Kun ca. 7 % av moksonidin bindes til humane plasmaproteiner ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Maksimal plasmakonsentrasjon for moksonidin oppnås 30-180 minutter etter administrering av en filmdrasjert tablett.

Biotransformasjon

10 – 20 % av moksonidin omdannes hovedsakelig til 4,5-dehydromoksonidin og til et aminomtanamidinderivat ved åpning av imidazolringen. Den hypotensive effekten av 4,5-dehydromoksonidin og aminomtanamidderivatet er henholdsvis 1/10 og 1/100 av moksonidins effekt.

Eliminasjon

Både moksonidin og dets hovedmetabolitter skilles hovedsakelig ut via nyrene. Mer enn 90 % av dosen utskilles via nyrene i løpet av de første 24 timene etter tablettinntaket, mens ca. 1 % utskilles via fæces. Kumulativ renal utskillelse av uendret moksonidin er ca. 50 – 75 %. Gjennomsnittlig halveringstid for moksonidin i plasma er 2,2 - 2,3 timer. Renal eliminasjonstid er 2,6 - 2,8 timer.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30 – 60 ml/min) økte AUC med 85 % og clearance redusert med 52 %. Til disse pasientene må dosen tilpasses slik at den maksimale daglige dosen ikke blir mer enn 0,4 mg og den maksimale enkeltdose er 0,2 mg.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml) er clearance redusert med 68 % og halveringstiden er forlenget med opptil 7 timer. Til disse pasientene må dosen tilpasses slik at den maksimale daglige dosen ikke overstiger 0,3 mg.

Farmakokinetikk hos barn

Det er ikke utført farmakokinetiske studier på bruk hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gjentatt toksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste ingen effekt på fertilitet eller fosterutvikling.

Det ble heller ikke observert noen embryotoksisk effekt hos rotter i doser opptil 3 mg/kg/d og hos kaniner opp til 0,7 mg/kg/d. Det ble heller ikke sett påvirkning av peri- eller postnatal utvikling hos rotter etter oral dose opp til 1 mg/kg/d.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

laktosemonohydrat
krospovidon
povidon K25
magnesiumstearat

Drasjering:

hypromellose
titandioksid (E171)
makrogol 400
rød jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Oppbevaring

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Al blisterpakning med 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40, som sykehuspakninger) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

0,2 mg tabletter: 06-4231

0,4 mg tabletter: 06-4233

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2007

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2011

10. OPPDATERINGSDATO

06.07.2023