

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten
Moxonidin AbZ 0,3 mg Filmtabletten
Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 0,2 mg Moxonidin.

Moxonidin AbZ 0,3 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 0,3 mg Moxonidin.

Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 0,4 mg Moxonidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Alle Filmtabletten sind rund und ungefähr 6 mm im Durchmesser. Die Farbe der 0,2 mg Filmtablette ist hellrosa, die der 0,3 mg Filmtablette rosa und die der 0,4 mg Filmtablette dunkelrosa.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere essentielle Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Die Behandlung muss mit der niedrigsten Dosierung Moxonidin begonnen werden. Dies bedeutet eine Tagesdosis von 0,2 mg Moxonidin morgens. Ist die therapeutische Wirkung unzureichend, kann die Dosis nach 3 Wochen auf 0,4 mg erhöht werden. Diese Dosis kann als Einzeldosis morgens oder verteilt auf 2 Dosen am Tag (morgens und abends) gegeben werden. Sind die Ergebnisse nach weiteren 3 Wochen immer noch unzureichend, kann die Dosierung auf maximal 0,6 mg erhöht werden, wobei diese auf 2 Anwendungen am Morgen und Abend zu verteilen ist. Eine Einzeldosis von 0,4 mg Moxonidin und eine Tagesdosis von 0,6 mg Moxonidin dürfen nicht überschritten werden.

Da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Pharmakokinetik von Moxonidin nicht beeinflusst, kann Moxonidin vor, während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden.

Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren sollte Moxonidin nicht gegeben werden, da hierzu nicht ausreichend therapeutische Daten verfügbar sind.

Ältere Menschen

Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, gilt für die Dosierung dieselbe Empfehlung wie bei Erwachsenen.

Die Behandlung sollte nicht abrupt abgebrochen werden, sondern über einen Zeitraum von 2 Wochen ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Moxonidin ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sick-Sinus-Syndrom oder sinuatrialem Block
- Bradykardie (unter 50 Schläge/min in Ruhe)
- atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades
- Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um Bradykardie zu verhindern, ist bei der Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit AV-Block 1. Grades besondere Vorsicht geboten.

Moxonidin sollte bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Aufgrund fehlender klinischer Sicherheitsdaten bei Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer Herzinsuffizienz, sollte Moxonidin hier mit Vorsicht angewendet werden.

Da Moxonidin primär über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Dosistitration empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Die Dosierung sollte mit einer Tagesdosis von 0,2 mg begonnen werden. Falls klinisch angezeigt und bei guter Verträglichkeit kann die Tagesdosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR >30 ml/min und <60 ml/min) auf maximal 0,4 mg und bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) auf maximal 0,3 mg erhöht werden.

Wird Moxonidin in Kombination mit einem β -Blocker gegeben, muss beim Abbruch der Behandlung zuerst der β -Blocker abgesetzt werden und erst dann, im Abstand von einigen Tagen, Moxonidin.

Obwohl ein überschießender Anstieg des Blutdrucks (Rebound) nach Absetzen von Moxonidin bisher nicht beobachtet wurde, sollte die Einnahme von Moxonidin nicht abrupt, sondern schrittweise innerhalb eines Zeitraums von zwei Wochen abgesetzt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Moxonidin AbZ Filmtabletten* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Moxonidin und anderen Antihypertensiva verstärkt die Wirkung.

Da trizyklische Antidepressiva die Wirkung von zentral wirksamen Antihypertensiva mindern können, wird eine gleichzeitige Verabreichung mit Moxonidin nicht empfohlen.

Moxonidin kann die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (eine gleichzeitige Verschreibung ist zu vermeiden), Tranquillizern, Alkohol, Sedativa und Hypnotika verstärken.

Moxonidin führt bei gleichzeitiger Gabe mit Lorazepam zu einer mäßigen Verstärkung der Lorazepam-bedingten Einschränkung kognitiver Funktionen. Die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Anwendung von Moxonidin verstärkt werden.

Moxonidin wird durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, können nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Moxonidin bei schwangere Frauen vor. In tierversimentellen Studien wurde eine embryotoxische Wirkung nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko bei Menschen ist nicht bekannt. Moxonidin darf in der Schwangerschaft nur eingenommen werden, falls unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Moxonidin geht in die Muttermilch über. Deshalb sollte Moxonidin nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Wenn die Therapie mit Moxonidin unbedingt erforderlich ist, sollte die Stillzeit abgebrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durchgeführt. Es wurde über Somnolenz und Schwindel berichtet. Dies sollte bei der Durchführung derartiger Tätigkeiten berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten bei der Einnahme von Moxonidin gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Mundtrockenheit, Schwindel, Schwäche und Somnolenz. Diese Beschwerden klingen häufig wenige Wochen nach Behandlungsbeginn ab. Nebenwirkungen nach Organklassensystem (beobachtet während placebokontrollierter Studien mit n = 886 Patienten, denen Moxonidin verabreicht wurden, ergaben folgende Häufigkeiten).

Siehe Tabelle auf Seite 2

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

In den wenigen Fällen einer Überdosierung, die berichtet wurden, gab es bei akuter Überdosierung (Einnahme einer Dosis von 19,6 mg) keinen tödlichen Ausgang. Anzeichen und Symptome, über die berichtet wurden schlossen ein: Kopfschmerzen, Sedierung, Somnolenz, Hypotonie, Schwindel, Asthenie, Bradykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Müdigkeit und Schmerzen im Oberbauch. Bei schwerer Überdosierung ist eine Überwachung, vor allem hinsichtlich

	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)
Endokrine Erkrankungen			Gynäkomastie, Impotenz und Libidoverlust	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, gestörte Denkprozesse	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*, Benommenheit/Schwindel, Somnolenz	Synkope*, Gefühlsstörungen in den Extremitäten	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzerkrankungen			Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie*, (einschließlich orthostatische Hypotonie)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Durchfall, Obstipation, Übelkeit/Erbrechen/Dyspepsie*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen einschließlich Ausschlag/Pruritus	Angioödem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Nackenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Ödem	

* es gab keinen Anstieg der Häufigkeit im Vergleich zu dem Placebo

Bewusstseinsstörungen und Atemdepression, ratsam.

Es wurde über den folgenden Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung bei einem 2-jährigen Kind berichtet:

Das Kind hatte eine unbekannte Menge Moxonidin eingenommen. Die potentiell aufgenommene Dosis betrug maximal 14 mg. Das Kind zeigte die folgenden Symptome: Sedierung, Koma, Hypotonie, Miosis und Dyspnoe. Eine Magenspülung, Glukoseinfusionen, kontrollierte Beatmung und Ruhigstellung führten zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome innerhalb von 11 Stunden.

Basierend auf ein paar Hochdosis-Tierstudien, können zudem auch vorübergehende Hypertonie, Tachykardie und Hyperglykämie auftreten.

Behandlung einer Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Bei Hypotonie, kann eine Unterstützung des Kreislaufs, z. B. durch Verabreichung von Flüssigkeit und Dopamin in Betracht gezogen werden. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

α -Rezeptorantagonisten können die paradoxe blutdrucksteigernde Wirkung einer Moxonidin-Überdosis verringern oder aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, zentral wirksame antiadrenerge Substanzen

ATC-Code: C02AC05

In verschiedenen Tiermodellen hat Moxonidin eine starke blutdrucksenkende Wirkung

gezeigt. Die verfügbaren experimentellen Daten deuten darauf hin, dass der Wirkungsort von Moxonidin im Zentralnervensystem (ZNS) liegt.

Im Hirnstamm bindet Moxonidin selektiv an I_1 -Imidazolin-Rezeptoren. Diese Imidazolinempfindlichen Rezeptoren liegen insbesondere in der rostralen, ventrolateralen Medulla oblongata, einem Gebiet, das in der zentralen Kontrolle des sympathischen Nervensystems eine wesentliche Rolle spielt. Die Wirkung dieser Interaktion mit diesen I_1 -Imidazolin-Rezeptoren ist offenbar eine Aktivitätsverminderung der sympathischen Nerven. Dies wurde für die sympathischen Nerven von Herz, Eingeweide und Nieren nachgewiesen.

Moxonidin unterscheidet sich von anderen zentral wirksamen Antihypertensiva durch seine im Vergleich zur Affinität zu I_1 -Imidazolin-Rezeptoren nur geringe Affinität zu zentralen α_2 -Adrenozeptoren. Man nimmt an, dass Sedierung und Mundtrockenheit, die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zentral wirkender Antihypertensiva, durch Wirkung an α_2 -Adrenozeptoren verursacht werden.

Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck wird sowohl in Ruhe als auch bei Anstrengung gesenkt.

Über die Auswirkungen von Moxonidin auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität liegen derzeit keine Erkenntnisse vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Moxonidin wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Beim Menschen werden ca. 90 % einer oralen Dosis resorbiert. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Moxonidin.

Es gibt keinen First-pass-Metabolismus, und die Bioverfügbarkeit beträgt 88 %.

Verteilung

Nur etwa 7 % von Moxonidin werden an humane Plasmaproteine gebunden ($V_{dss} = 1,8 \pm 0,4 \text{ l/kg}$). Die maximalen Plasmawerte von Moxonidin werden 30–180 min nach Einnahme einer Filmtablette erreicht.

Metabolismus

Moxonidin wird zu 10–20 % metabolisiert, hauptsächlich zu 4,5-Dehydromoxonidin sowie durch Öffnung des Imidazolinrings zu einem Aminomethanamidin-Derivat. Die blutdrucksenkende Wirkung von 4,5-Dehydromoxonidin beträgt nur $1/10$, die des Aminomethanamidin-Derivats weniger als $1/100$ jener von Moxonidin.

Ausscheidung

Moxonidin und seine Metaboliten werden nahezu vollständig über die Nieren ausgeschieden. Mehr als 90 % der Dosis werden in den ersten 24 Stunden renal eliminiert, während ungefähr 1 % mit den Faeces ausgeschieden wird. Die kumulative Ausscheidung von unverändertem Moxonidin beträgt ungefähr 50–75 %.

Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 2,2–2,3 h und die renale Halbwertszeit 2,6–2,8 h.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–60 ml/min) nahm die AUC um 85 % zu und die Clearance um 52 % ab. Bei diesen Patienten ist eine Dosisanpassung erforderlich, mit einer maximalen Tagesdosis von höchstens 0,4 mg und einer maximalen Einzeldosis von 0,2 mg.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml) ist die Clearance um 68 % verringert und die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 7 Stunden verlängert. Bei diesen Patienten sollte mit einer Tagesdosis von 0,2 mg begonnen werden. Falls klinisch angezeigt und bei guter Ver-

träglichkeit kann die Tagesdosis auf maximal 0,3 mg erhöht werden.

Pharmakokinetik bei Kindern:
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Kindern durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten weder Auswirkungen auf die Fertilität noch ein teratogenes Potenzial. Es wurden embryotoxische Effekte an Ratten bei Dosierungen über 3 mg/kg/d und an Kaninchen bei Dosierungen über 0,7 mg/kg/d festgestellt. In einer perinatalen und postnatalen Studie an Ratten wurde die Entwicklung sowie die Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen über 1 mg/kg/d beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Povidon K25
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmhülle

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Blisterverpackungen
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten
57387.00.00

Moxonidin AbZ 0,3 mg Filmtabletten
57387.01.00

Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten
57387.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
4. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Moxonidin AbZ Filmtabletten

Bioverfügbarkeit

Moxonidin AbZ 0,3 mg Filmtabletten

Für **Moxonidin AbZ 0,3 mg Filmtabletten** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt.

Nachfolgend werden Bioverfügbarkeitsuntersuchungen von 0,2- und 0,4-mg-Testformulierungen dokumentiert, welche im Jahr 2000 bzw. 2001 an 13 bzw. 19 Probanden im Vergleich zu Cynt® 0,2 bzw. Cynt® 0,4 durchgeführt wurden. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten

Für **Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2001 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 19 Probanden im Vergleich zu Cynt® 0,2 durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Moxonidin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten** bzw. Cynt® 0,2:

	Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Cynt® 0,2 (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	1993 ± 472	1854 ± 411
t_{max} [h]	0,5	0,5
AUC [h × pg/ml]	4883 ± 755	4951 ± 901

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten** im Vergleich zu Cynt® 0,2 beträgt 98,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Cynt® 0,2.

Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten

Für **Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 13 Probanden im Vergleich zu Cynt® 0,4 durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

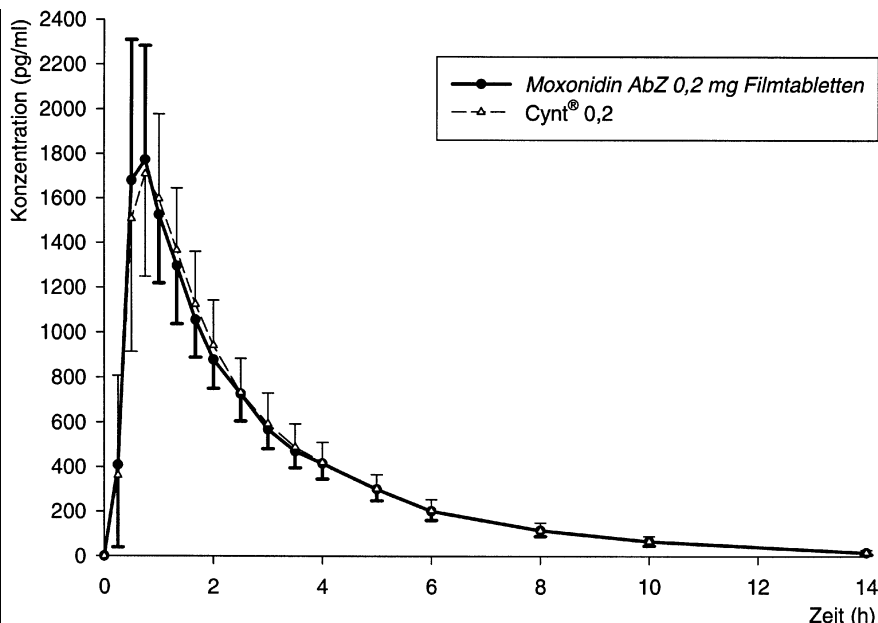


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Moxonidin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Moxonidin AbZ 0,2 mg Filmtabletten** bzw. Cynt® 0,2.

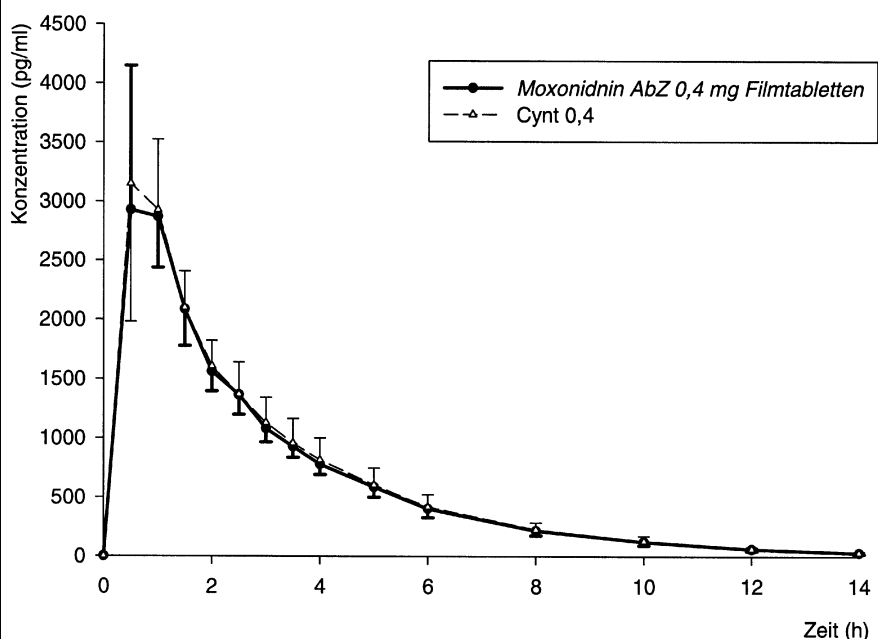


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Moxonidin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten** bzw. Cynt® 0,4.

Pharmakokinetische Parameter von Moxonidin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten** bzw. Cynt® 0,4:

	Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Cynt® 0,4 (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	3450 ± 698	3662 ± 595
t_{max} [h]	0,5	0,5
AUC [h × pg/ml]	9110 ± 1076	9422 ± 1354

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Moxonidin AbZ 0,4 mg Filmtabletten** im Vergleich zu Cynt® 0,4 beträgt 96,7 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Cynt® 0,4.