

1. Bezeichnung der Arzneimittel

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Moxonidin AL 0,2 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 0,2 mg Moxonidin.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Filmtablette enthält 89,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Moxonidin AL 0,3 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 0,3 mg Moxonidin.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Filmtablette enthält 89,6 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Moxonidin AL 0,4 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 0,4 mg Moxonidin.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Filmtablette enthält 89,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Moxonidin AL 0,2 mg Filmtabletten
 Runde, hellrosafarbene Filmtablette.
 Sie hat einen Durchmesser von ca. 6 mm.

Moxonidin AL 0,3 mg Filmtabletten
 Runde, rosafarbene Filmtablette.
 Sie hat einen Durchmesser von ca. 6 mm.

Moxonidin AL 0,4 mg Filmtabletten
 Runde, dunkelrosafarbene Filmtablette.
 Sie hat einen Durchmesser von ca. 6 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere essentielle Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Behandlung muss mit der niedrigsten Moxonidin-Dosis begonnen werden. Das bedeutet täglich 0,2 mg Moxonidin morgens. Die Dosierung kann nach einem 3-Wochen-Intervall auf 0,4 mg angepasst und als Einzeldosis (morgens) oder aufgeteilt in 2 Dosen (morgens und abends) eingenommen werden bis ein zufrieden stellendes Ansprechen erreicht ist. Bei unzureichendem Ansprechen nach weiterer 3-wöchiger Behandlung kann die Dosierung auf maximal 0,6 mg erhöht werden falls die Einnahme aufgeteilt in 2 Dosen morgens und abends erfolgt.

Eine Einzeldosis von 0,4 mg Moxonidin und eine Tagesdosis von 0,6 mg darf nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR >30 ml/min, aber

<60 ml/min) darf die Einzeldosis von 0,2 mg Moxonidin und die Tagesdosis von 0,4 mg Moxonidin nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion sind die Dosisempfehlungen die gleichen wie bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollte Moxonidin bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Moxonidin. Die Einnahme kann vor, während oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Die Filmtabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Moxonidin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Sick-Sinus-Syndrom
- AV-Block 2. und 3. Grades
- Bradykardie (weniger als 50 Schläge/Minute in Ruhe)
- Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit AV-Block 1. Grades erfordert besondere Vorsicht, um das Auftreten einer Bradykardie zu vermeiden.

Bei Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris ist besondere Vorsicht erforderlich, da nur begrenzte Erfahrungen zur Behandlung dieser Patientengruppen vorliegen.

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger Herzinsuffizienz erforderlich, da die Sicherheit der Anwendung von Moxonidin bei solchen Patienten bisher nicht ausreichend belegt ist.

Die Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz erfordert aufgrund der vorwiegend renalen Exkretion von Moxonidin besondere Vorsicht. Bei diesen Patienten wird insbesondere zu Behandlungsbeginn eine vorsichtige Dosistitration empfohlen. Die Behandlung soll mit 0,2 mg pro Tag begonnen werden und kann – falls dies klinisch erforderlich ist und vom Patienten gut vertragen wird – auf maximal 0,4 mg pro Tag gesteigert werden.

Falls bei kombinierter Behandlung mit einem β -Blocker eine Unterbrechung der Behandlung mit beiden Antihypertensiva notwendig wird, muss zuerst der β -Blocker stufenweise (ausschleichend) abgesetzt werden und erst einige Tage später Moxonidin.

Bis jetzt wurde nach dem Absetzen von Moxonidin keine Gegenregulation des Blut-

drucks (Rebound-Effekt) festgestellt. Trotzdem wird ein plötzliches Absetzen von Moxonidin nicht empfohlen. Moxonidin sollte ausschleichend über einen Zeitraum von 2 Wochen abgesetzt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Moxonidin mit anderen **Antihypertensiva** verstärkt die Wirkung von Moxonidin.

Da **tricyclische Antidepressiva** die Wirkung von zentral wirksamen Antihypertensiva mindern können, wird die gleichzeitige Anwendung von tricyclischen Antidepressiva mit Moxonidin nicht empfohlen.

Moxonidin kann die Wirkung von **tricyclischen Antidepressiva, Tranquilizern, Alkohohl, Beruhigungsmitteln und Hypnotika** (gleichzeitige Anwendung vermeiden!) verstärken.

Moxonidin führt bei gleichzeitiger Gabe mit **Lorazepam** zu einer mäßigen Verstärkung der Lorazepam-bedingten Einschränkung kognitiver Funktionen.

Die sedierende Wirkung von **Benzodiazepinen** kann nach gleichzeitiger Anwendung von Moxonidin verstärkt werden.

Moxonidin wird tubulär sezerniert, daher können Wechselwirkungen mit anderen **Wirkstoffen, die ebenfalls durch tubuläre Sekretion eliminiert werden**, nicht ausgeschlossen werden.

Tolazolin kann dosisabhängig die Wirkung von Moxonidin abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Moxonidin bei schwangere Frauen. Tierversuche ergaben Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Moxonidin darf in der Schwangerschaft nur bei zwingender Notwendigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Moxonidin sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, da es in die Muttermilch übergeht. Ist eine Behandlung mit Moxonidin zwingend erforderlich, soll abgestillt werden.

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

Die Auswirkungen von Moxonidin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Da aber Berichte über Benommenheit und Schwindel vorliegen, müssen Patienten beim Führen von Kraftfahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen unter einer Moxonidin-Behandlung schließen Mundtrockenheit, Schwindel, Schwäche und Somnolenz ein. Diese Symptome klingen häufig nach den ersten Behandlungswochen ab.

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Es wurde über den folgenden Fall einer akzidentellen Überdosierung bei einem 2-jährigen Kind berichtet: Das Kind hatte eine unbekannte Menge Moxonidin eingenommen. Die potenziell aufgenommene Dosis betrug maximal 14 mg. Das Kind zeigte die folgenden Symptome: Sedierung, Koma, Hypotonie, Miosis und Dyspnoe. Eine Ma-

genspülung, Glukoseinfusionen, kontrollierte Beatmung und Ruhigstellung führten zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome innerhalb von 11 Stunden.

In einigen Fällen wurden Einnahmen mit akuten Dosierungen bis zu 19,6 mg, jedoch ohne tödlichen Verlauf berichtet. Die berichteten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung waren: Kopfschmerzen, Sedierung, Somnolenz, Blutdruckabfall, Schwindel, Asthenie, Bradykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Müdigkeit und Oberbauchschmerzen.

Bei schwerer Intoxikation wird eine engmaschige Überwachung insbesondere hinsichtlich eventueller Bewusstseinsstörungen und Atemdepression empfohlen.

Außerdem können, basierend auf einigen Untersuchungen an Tieren, denen hohe Dosen verabreicht wurden, vorübergehende Hypertonie, Tachykardie und Hyperglykämie auftreten.

Therapie einer Intoxikation

Es existiert kein spezifisches Antidot. Wenn ein Blutdruckabfall auftritt, kann eine Kreislaufunterstützung mit z.B. Flüssigkeitsgabe und Dopaminverabreichung angezeigt sein. Eine auftretende Bradykardie kann mittels Atropin behandelt werden.

α -Rezeptor-Antagonisten können den paradoxen hypertensiven Effekt einer Moxonidin-Überdosierung verringern oder aufheben.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klassifizierung
Antihypertonika, zentralwirkende antiadrenerge Mittel

ATC-Code: C02AC05

In verschiedenen Tierversuchen hat sich Moxonidin als gut wirksames Antihypertensivum erwiesen. Die vorliegenden Daten aus experimentellen Studien zeigen, dass der Angriffspunkt für die Wirkung von Moxonidin das zentrale Nervensystem (ZNS) ist. Moxonidin bindet im Hirnstamm selektiv an I_1 -Imidazolin-Rezeptoren. Diese Imidazolin-Rezeptoren sind in der rostralen, ventrolateralen Medulla konzentriert – eine Region, die von entscheidender Bedeutung für die zentrale Kontrolle des peripheren sympathischen Nervensystems ist. Offensichtlich bewirkt die Bindung von Moxonidin an den I_1 -Imidazolin Rezeptor eine Hemmung der Sympathikus-Aktivität (gezeigt an sympathischen Nervenendigungen des Herzens, der Eingeweide und der Nieren).

Moxonidin unterscheidet sich von anderen zentralwirksamen Antihypertensiva durch eine nur geringe Affinität zu zentralen Alpha-2-Rezeptoren im Vergleich zu den I_1 -Imidazolin-Rezeptoren. Der Interaktion mit Alpha-2-Rezeptoren werden die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen zentralwirksamer Antihypertensiva – wie Benommenheit und Mundtrockenheit – zugeschrieben. Der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck wird sowohl in Ruhe als auch unter Belastung reduziert. Die

Nebenwirkungen geordnet nach System-Organklasse, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit 886 mit Moxonidin behandelten Probanden beobachtet wurden:

MedDRA System-Organklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention, Anorexie.
Herzerkrankungen			Bradykardie.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus.
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*, Schwindel/Vertigo, Somnolenz, Benommenheit.	Synkope*, Sedierung, Parästhesien an den Extremitäten.
Augenerkrankungen			Trockener Juckreiz oder brennendes Gefühl am Auge.
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation.	Hypotonie* (inklusive orthostatischer Hypotonie), periphere Durchblutungsstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit.	Durchfall, Obstipation, Übelkeit/Erbrechen, Dyspepsie* und andere gastrointestinale Störungen.	Parotisschmerz.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag/ Pruritus.	Allergische Hautreaktionen, Angioödem.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie.	Ödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen.	Nackenschmerzen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, Impotenz.
Psychiatrische Erkrankungen		Denkstörungen, Schlafstörungen einschließlich Insomnie.	Depression, Angst, Libidoverlust, Nervosität.

* Es konnte kein Anstieg der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo festgestellt werden

Wirkungen von Moxonidin auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sind zurzeit unbekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Moxonidin wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert. Bei Menschen werden ca. 90% einer oralen Dosis von Moxonidin resorbiert. Nahrungsaufnahme beeinflusst Moxonidin nicht. Moxonidin unterliegt keinem *First-pass*-Effekt und die Bioverfügbarkeit beträgt 88%.

Verteilung

Moxonidin wird nur zu etwa 7% an Plasmaproteine gebunden ($VD_{ss} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Die Spitzenkonzentration von Moxonidin im Plasma wird nach oraler Gabe einer Filmtablette innerhalb von 30–180 Minuten erreicht.

Biotransformation

Moxonidin wird zu 10–20% vorwiegend zu 4,5-Dehydromoxonidin und, durch Öffnen des Imidazolrings, zu einem Guanidinderivat metabolisiert. Die blutdrucksenkende Wirkung von 4,5-Dehydromoxonidin beträgt nur 1/10, die des Guanidinderivats weniger als 1/100 derjenigen von Moxonidin.

Elimination

Moxonidin und seine Metaboliten werden annähernd vollständig renal eliminiert. Über 90% einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung über die Nieren ausgeschieden, nur ca. 1% wird mit den Fäeces ausgeschieden. Die kumulative Elimination von unverändertem Moxonidin über die Nieren beträgt ca. 50–75%. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,2–2,3 h, die renale Halbwertszeit beträgt 2,6–2,8 h.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–60 ml/min) nimmt die AUC um 85% zu, die Clearance ist um 52% vermindert. Bei diesen Patienten muss die Dosis so angepasst werden, dass die maximale Tagesdosis 0,4 mg und die Einzeldosis 0,2 mg nicht überschreitet.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml) ist die Clearance um 68% vermindert und die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 7 Stunden verlängert. Bei diesen Patienten ist Moxonidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pharmakokinetik bei Kindern

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Kindern durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den herkömmlichen Studien zur wiederholten Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigten präklinische Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen. Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keine Wirkung auf die Fertilität und kein teratogenes Potenzial. Embryotoxische Wirkungen konnten bei Ratten bei Dosen über 3 mg/kg KG/Tag und bei Kaninchen bei Dosen über 0,7 mg/kg KG/Tag gesehen werden. In einer Perinatal- und Postnatal-Studie bei Ratten war sowohl die Entwicklung als auch die Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosen über 1 mg/kg KG/Tag beeinträchtigt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Filmhülle: Hypromellose, Macrogol 400, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Moxonidin AL 0,2 mg Filmtabletten

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Moxonidin AL 0,3 mg Filmtabletten

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Moxonidin AL 0,4 mg Filmtabletten

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Moxonidin AL 0,2 mg Filmtabletten

OP mit 30 Filmtabletten

OP mit 50 Filmtabletten

OP mit 100 Filmtabletten

Moxonidin AL 0,3 mg Filmtabletten

OP mit 30 Filmtabletten

OP mit 50 Filmtabletten

OP mit 100 Filmtabletten

Moxonidin AL 0,4 mg Filmtabletten

OP mit 30 Filmtabletten

OP mit 50 Filmtabletten

OP mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

Moxonidin AL 0,2 mg Filmtabletten

57408.00.00

Moxonidin AL 0,3 mg Filmtabletten

57408.01.00

Moxonidin AL 0,4 mg Filmtabletten

57408.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

08. September 2003/15. September 2008

10. Stand der Information

Januar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin