

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**MOXON 0,2 mg MOXON 0,3 mg MOXON 0,4 mg filmomhulde tabletten**

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### **MOXON 0,2 mg filmomhulde tabletten**

Eén filmomhulde tablet bevat 0,2 mg moxonidine

#### **MOXON 0,3 mg filmomhulde tabletten**

Eén filmomhulde tablet bevat 0,3 mg moxonidine

#### **MOXON 0,4 mg filmomhulde tabletten**

Eén filmomhulde tablet bevat 0,4 mg moxonidine

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten

#### **MOXON 0,2 mg filmomhulde tabletten**

Ronde, convexe, lichtroze filmomhulde tabletten met de incryptie “0,2” aan één kant.

#### **MOXON 0,3 mg filmomhulde tabletten**

Ronde, convexe, lichtroze filmomhulde tabletten met de inscriptie “0,3” aan één kant.

#### **MOXON 0,4 mg filmomhulde tabletten**

Ronde, convexe, matrode filmomhulde tabletten met de inscriptie “0,4” aan één kant.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Essentiële arteriële hypertensie.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De gebruikelijke aanvangsdosering van moxonidine is 0,2 mg per dag, met een dagelijkse maximumdosis van 0,6 mg verdeeld over twee afzonderlijke doses. De maximale dosis die per inname mag worden toegediend, is 0,4 mg.

Aanpassingen van de dagelijkse dosis moeten volgens de respons van de individuele patiënt gebeuren.

Moxonidine kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Nierinsufficiëntie: bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of bij hemodialysepatiënten wordt aanbevolen te beginnen met een dosis van 0,2 mg per dag. Indien nodig en indien de dosis goed wordt verdragen, kan deze worden verhoogd tot 0,4 mg per dag.

Moxonidine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### 4.3 Contra-indicaties

Moxonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor moxonidine of voor één van de hulpstoffen
- Sicksinussyndroom
- Bradycardie (hartslag in rusttoestand < 50 slagen/minuut)
- Tweedegraads of derdegraads AV-blok
- Hartinsufficiëntie

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met eerstegraads AV-blok is extra voorzichtigheid geboden om bradycardie te voorkomen.

Wanneer moxonidine wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige aandoening van de kransslagaderen of met onstabiele angina pectoris is extra voorzichtigheid geboden omdat er beperkte ervaring is met deze patiëntenpopulatie.

Voorzichtigheid is geboden wanneer moxonidine wordt toegediend bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien moxonidine hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Bij deze patiënten wordt aanbevolen de dosis voorzichtig te titreren, vooral bij aanvang van de behandeling. De dosering moet worden ingesteld met 0,2 mg per dag en kan worden verhoogd tot maximaal 0,4 mg per dag als dit klinisch aangewezen is en als dit goed wordt verdragen.

Als moxonidine in combinatie met een  $\beta$ -blokker wordt gebruikt en beide behandelingen moeten worden gestaakt, moet eerst de  $\beta$ -blokker worden stopgezet en een paar dagen later moxonidine.

Tot dusver is op de bloeddruk geen reboundeffect waargenomen nadat de behandeling met moxonidine werd gestaakt. Een behandeling met moxonidine abrupt stopzetten, wordt echter niet aangeraden; integendeel, de dosering moet over een periode van twee weken geleidelijk aan worden opgebouwd.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige toediening van moxonidine en andere antihypertensiva wordt het effect versterkt.

Aangezien tricyclische antidepressiva de werkzaamheid van centraal werkende antihypertensiva kan verminderen, wordt een gelijktijdige behandeling van tricyclische antidepressiva en moxonidine niet aanbevolen.

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

Moxonidine verhoogde enigszins de stoornissen van de cognitieve functies bij patiënten die met lorazepam worden behandeld. Moxonidine kan het kalmerende effect van benzodiazepines versterken wanneer men er tegelijkertijd mee wordt behandeld. Moxonidine wordt via tubulaire excretie uitgescheiden. Interactie met andere middelen die via tubulaire excretie worden uitgescheiden, kan niet worden uitgesloten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van moxonidine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn embryotoxicologische effecten gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Moxonidine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

##### **Borstvoeding**

Moxonidine komt in de moedermelk terecht en mag daarom niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Als een behandeling met moxonidine absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding worden gestaakt.

#### **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. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het uitvoeren van deze taken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld door wie moxonidine inneemt, zijn onder meer droge mond, duizeligheid, asthenie en slaperigheid. Vaak verminderen deze symptomen na een behandeling van een paar weken.

Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse (*waargenomen tijdens placebogecontroleerde klinische studies met n=886 patiënten, blootgesteld aan moxonidine, resulteerde in onderstaande frequenties*):

<b>Systeem/orgaanklasse MedDRA</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>
<b>Hartaandoeningen</b>			Bradycardie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Tinnitus
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn*, duizeligheid/vertigo, slaperigheid	Syncope*
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Hypotensie* (inclusief orthostatische)
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Droge mond	Diarree, misselijkheid/braken/	

		dyspepsie	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Uitslag/pruritus	Angio-oedeem
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie	Oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Rugpijn	Nekpijn
<b>Psychische stoornissen</b>		Insomnia	Zenuwachtigheid

\* in vergelijking met placebo was de incidentie niet hoger

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen van overdosering*

In enkele gevallen van overdosering die zijn gemeld, werd een dosis van 19,6 mg acuut ingenomen zonder fatale afloop. Tekenen en symptomen die zijn gemeld, zijn onder meer de volgende: hoofdpijn, sedatie, slaperigheid, hypotensie, duizeligheid, asthenie, bradycardie, droge mond, braken, vermoeidheid en pijn in de bovenbuik. In geval van een ernstige overdosering wordt zorgvuldige bewaking, vooral bij bewustzijnsstoornissen en ademhalingsdepressie, aanbevolen.

Bovendien kan, op basis van enkele dieronderzoeken met een hoge dosis, ook tijdelijke hypertensie, tachycardie en hyperglykemie optreden.

### *Behandeling van overdosering*

Er is geen specifiek antidotum bekend. In geval van hypotensie moet ondersteuning van de bloedsomloop, zoals toediening van vocht en dopamine, worden overwogen. Bradycardie kan met atropine worden behandeld.

Alfa-receptorantagonisten kunnen de paradoxale hypertensieve effecten van een overdosering met moxonidine verminderen of opheffen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: imidazoline-receptoragonisten, moxonidine, ATC-code: C02AC05

In diverse diermodellen werd aangetoond dat moxonidine een sterk antihypertensivum is. Beschikbare experimentele gegevens doen vermoeden dat de antihypertensieve werking van moxonidine plaatsvindt in het centrale zenuwstelsel (CZS). In de hersenstam bleek moxonidine imidazolinereceptoren selectief te stimuleren. Deze imidazolinegevoelige receptoren liggen voornamelijk in de rostrale ventrolaterale medulla, een gebied dat een belangrijke rol speelt bij de centrale controle van het perifere sympathische zenuwstelsel. Stimulatie van de imidazolinereceptoren blijkt de sympathische activiteit te verminderen en de bloeddruk te verlagen.

Moxonidine onderscheidt zich van andere sympatholytische antihypertensiva door, in vergelijking met imidazolinereceptoren, slechts een lage affiniteit voor de  $\alpha_2$ -adrenerge receptoren te vertonen. Door deze lage affiniteit voor  $\alpha_2$ -adrenerge receptoren kan het zijn dat de incidentie van sedatie en droge mond bij moxonidine laag ligt.

Bij de mens leidt moxonidine tot een daling van de systemische vaatweerstand en bijgevolg de arteriële bloeddruk. Het antihypertensieve effect van moxonidine is aangetoond in dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken.

In een therapeutische studie van twee maanden verbeterde moxonidine, in vergelijking met placebo, de insulinegevoeligheidsindex met 21% bij obese en insulineresistente patiënten met matige hypertensie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie:*

Moxonidine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd ( $t_{max}$  ongeveer 1 u) en vrijwel volledig in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 88%, wat erop wijst dat het first-pass metabolisme niet significant is. Voedselinname heeft geen invloed op de farmacokinetiek van moxonidine.

### *Distributie:*

Binding aan plasma-eiwitten bedroeg ongeveer 7,2%, zo blijkt in vitro.

### *Biotransformatie:*

In gepoolde humane plasmamonsters werd uitsluitend gedehydrogeneerd moxonidine gevonden. De farmacodynamische werking van gedehydrogeneerd moxonidine bedraagt ongeveer 1/10 ten opzichte van moxonidine.

### *Eliminatie:*

Over een periode van 24 uur werd 78% van de totale dosis uitgescheiden in urine in de vorm van ongewijzigd moxonidine en 13% van de dosis in de vorm van gedehydrogeneerd moxonidine. Andere minder belangrijke metabolieten in de urine bedroegen ongeveer 8% van de dosis. Minder dan 1% wordt via de feces uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd van moxonidine en zijn metaboliet bedraagt respectievelijk ongeveer 2,5 uur en 5 uur.

Farmacokinetiek bij hypertensieve patiënten:

In vergelijking met gezonde vrijwilligers zijn bij hypertensieve patiënten geen relevante farmacokinetische veranderingen waargenomen.

Farmacokinetiek bij ouderen:

Leeftijdsgebonden veranderingen van farmacokinetiek zijn waargenomen en zijn hoogst waarschijnlijk het gevolg van een verminderde metabole werking en/of enigszins hogere biologische beschikbaarheid bij ouderen. Deze farmacokinetische verschillen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd.

Farmacokinetiek bij kinderen:

Aangezien moxonidine niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen, zijn bij deze subpopulatie geen farmacokinetische studies uitgevoerd.

Farmacokinetiek bij nierfunctiestoornis:

De uitscheiding van moxonidine hangt in grote mate samen met de creatinineklaring. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-60 ml/min.) liggen de steady-state plasmaconcentraties en terminale halfwaardetijd respectievelijk ongeveer 2 en 1,5 maal hoger

dan bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctiestoornis (GFR > 90 ml/min.). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min.) liggen de steady-state plasmaconcentraties en terminale halfwaardetijd ongeveer 3 maal hoger. Bij deze patiënten werd na herhaalde doseringen geen onverwachte accumulatie van het geneesmiddel waargenomen. Bij patiënten met een nieraandoening in het eindstadium (GFR < 10 ml/min.) die hemodialyse ondergaan, lagen de AUC en terminale halfwaardetijd respectievelijk 6 en 4 maal hoger dan bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis liggen de maximale moxonidineplasmaconcentraties slechts 1,5-2 maal hoger. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet daarom de dosering worden getitreerd volgens de persoonlijke behoefte. Moxonidine wordt in geringe mate door hemodialyse uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

Uit dieronderzoek is een embryotoxisch effect gebleken bij doses met een maternale toxiciteit.

Onderzoek met betrekking tot de reproductietoxiciteit toonde geen effect aan op de fertiliteit en geen teratogene eigenschappen.

Er werden embryotoxicologische effecten gezien bij ratten bij doses van meer dan 9 mg/kg/24 u en bij konijnen bij doses van meer dan 0,7 mg/kg/24 u. In een perinatale en postnatale studie bij ratten werden zowel de ontwikkeling als de levensvatbaarheid van de jongen beïnvloed bij doses van meer dan 3 mg/kg/24 u.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat - povidone K25 - crospovidone - magnesiumstearaat - hypromellose - ethylcellulose - macrogol 6000 - talk - rood ijzeroxide (E 172) – titaandioxide (E 171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Moxon 0,2 mg : 2 jaar.

Moxon 0,3 mg en Moxon 0,4 mg : 3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Moxon 0,2 mg : bewaren beneden 25°C.

Moxon 0,3 mg en Moxon 0,4 mg : geen speciale voorzorgen voor de bewaring.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen

Verpakkingen met 28, 56 en 98 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

### **1. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpesteenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart

### **2. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Moxon 0,2 mg : BE168822

Moxon 0,3 mg : BE199613

Moxon 0,4 mg : BE199622

### **3. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

A. Datum van eerste verlening van de vergunning

Moxon 0,2 mg : 18.04.1995

Moxon 0,3 mg en Moxon 0,4 mg : 25.01.1999

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 28.02.2005

### **4. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring : 01/2018