

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxonidin Actavis 0,2 mg tabletti, kalvopäällystetty
Moxonidin Actavis 0,3 mg tabletti, kalvopäällystetty
Moxonidin Actavis 0,4 mg tabletti, kalvopäällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,2 mg, 0,3 mg tai 0,4 mg moksonidiinia.

Apuaineet

0,2 mg: 89,8 mg laktoosia

0,3 mg: 89,7 mg laktoosia

0,4 mg: 89,6 mg laktoosia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällystetty.

Ulkonäkö: Tabletit ovat pyöreitä, halkaisijaltaan noin 6 mm.

0,2 mg tabletti: vaalea pinkki

0,3 mg tabletti: pinkki

0,4 mg tabletti: tumma pinkki

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen essentiaalisen hypertension hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:

Hoito on aloitettava pienimmällä moksonidiiniannoksella. Tämä tarkoittaa 0,2 mg:n vuorokausiannosta moksonidiinia aamuisin. Jos hoitovaste on riittämätön, annosta voidaan suurentaa 0,4 mg:aan kolmen viikon kuluttua. Tällöin vuorokausiannos voidaan ottaa kerta-annoksena (aamuisin) tai kahdesti vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Jos hoitovaste on vielä toisenkin kolmen viikon hoitajakson jälkeen riittämätön, vuorokausiannos voidaan suurentaa edelleen enintään 0,6 mg:n annokseen, joka jaetaan annettavaksi aamuisin ja iltaisin. Suurinta moksonidiinin kerta-annosta 0,4 mg ja suurinta vuorokausiannosta 0,6 mg ei tule ylittää.

Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta moksonidiinin farmakokinetiikkaan, vaan moksonidiinia voidaan ottaa ennen ateriaa, sen aikana tai sen jälkeen. Tablettien kanssa on otettava riittävästi nestettä.

Moksonidiinia ei saa antaa lapsille eikä alle 16-vuotiaille nuorille, koska tästä ikäryhmästä ei ole riittävästi terapeuttisia tietoja.

Iäkkäät potilaat:

Mikäli munuaisten toiminta ei ole heikentynyt, annossuositus on sama kuin aikuisille.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo > 30 ml/min, < 60 ml/min), kerta-annos ei saa olla suurempi kuin 0,2 mg eikä vuorokausiannos suurempi kuin 0,4 mg moksonidiinia. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo < 30 ml/min), ei saa antaa moksonidiinia (katso kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta:

Lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu potilaissa, joilla on maksan vajaatoiminta. Koska moksonidiinin maksametabolia on vähäistä, merkittävää vaikutusta farmokinetiikkaan ei ole odotettavissa. Annostussuositus potilaille, joilla lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta on sama kuin aikuisille. Moksonidiinia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (katso kohta 4.3).

Hoitoa ei tule lopettaa äkillisesti vaan vähitellen kahden viikon aikana (katso myös kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys moksonidiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- sairas sinus -oireyhtymä tai sinoatriaalinen katkos
- bradykardia (alle 50 lyöntiä/ minuutti levossa)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo < 30 ml/min, seerumin kreatiinipitoisuus > 160 mikromol/l)
- aikaisemmin ilmennyt angioneuroottinen edeema
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos
- vaikeat rytmihäiriöt
- sydämen vajaatoiminta
- vaikea sepelvaltimotauti tai epävakaa *angina pectoris*
- vaikea maksasairaus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska terapeuttinen kokemus puuttuu, moksonidiinia ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa:

- katkokävely
- Raynaud'n oireyhtymä
- Parkinsonin tauti
- epilepsia
- glaukooma
- masennus
- raskaus ja imetys (ks. myös kohta 4.6)
- lapset ja alle 16-vuotiaat nuoret

Potilailta, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GRF-arvo > 30 ml/min, < 60 ml/min, seerumin kreatiinipitoisuus > 105 mikromol/l, < 160 mikromol/l), moksonidiinin verenpainetta

alentavaa vaikutusta tulee seurata huolellisesti, etenkin hoidon alussa. Näiden potilaiden annos tulee sovittaa huolellisesti.

Moksonidiinin käytön lopettamiseen ei toistaiseksi ole raportoitu liittyvän rebound-hypertensiota. Moksonidiinilääkitystä ei kuitenkaan suositella lopetettavaksi yhtäkkisesti vaan vähitellen kahden viikon kuluessa (ks. myös 4.2).

Jos moksonidiinia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajan kanssa ja hoito lopetetaan, tulee beetasalpaajahoidon lopettaa ensin ja moksonidiinihoito vasta muutaman päivän kuluttua verenpaineen rebound-ilmion vahvistumisen välttämiseksi.

Äärimmäistä varovaisuutta on syytä noudattaa, kun moksonidiinia annetaan potilaille, joilla on vaikea aivoverenkierron häiriö, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai ääreisverenkierron häiriöitä.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Katso myös kohdat 4.2 ja 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden käyttö lisää moksonidiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Moksonidiini voi voimistaa trisyklisten masennuslääkkeiden (joiden samanaikaista määräämistä on vältettävä), rauhoittavien lääkkeiden, alkoholin, sedatiivien ja unilääkkeiden vaikutusta. Moksonidiinin samanaikainen käyttö voi korostaa bentsodiatsepiinien sedatiivista vaikutusta. Moksonidiini on heikentänyt jonkin verran kognitiivisia toimintoja potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti loratseppamia.

Moksonidiini eliminoituu tubulussekreetion kautta. Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta muiden tubulussekreetion kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden (kuten digitaalisen, insuliinin, sulfonyyliureoiden, nitraattijohdannaisten, reumalääkkeiden, hypolipeemisten lääkkeiden, allopurinolin, kolkisiinin, probenesidin, ulkuslääkkeiden, kilpirauhasuutteiden) kanssa ei voida sulkea pois. Tolatsoliini voi heikentää moksonidiinin tehoa annoksesta riippuen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Moksonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (katso kohta 5.3). Ihmiseen kohdistuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Moksonidiinia ei tule käyttää raskauden aikana ellei tämä ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Moksonidiini erittyy äidinmaitoon. Siksi moksonidiinia ei pidä käyttää imetysaikana. Jos hoito moksonidiinilla on selvästi välttämätöntä, imetys on lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Uneliaisuutta ja huimausta on kuitenkin raportoitu. Tämä tulee ottaa huomioon näissä toiminnoissa.

4.8 Haittavaikutukset

Varsinkin hoidon alussa on raportoitu yleisesti suun kuivumista, päänsärkyä, voimattomuutta ja huimausta. Tavallisesti oireiden esiintymistiheys ja voimakkuus vähenevät hoidon jatkuessa.

	hyvin yleiset (>1/10)	yleiset (>1/100, <1/10)	melko harvinaiset: (>1/1 000, <1/100)	hyvin harvinaiset (<1/10 000, mukaan luettuna yksittäiset raportit)
Psykkiset haitat		Ajattelun muutokset	masennus, ahdistus	
Hermostot	uneliaisuus, päänsärky, huimaus, uneliaisuus	unihäiriöt	sedaatio	
Ruoansulatuskanava		pahoinvointi, ummetus ja muut ruoansulatuskanavan häiriöt		
Yleisoireet	suun kuivuminen	voimattomuus	eri paikoissa esiintyvä turvotus, jalkojen heikkous, angioedeema, pyörtyminen, nesteen kertyminen, ruokahaluttomuus, korvedussylki- rauhasen kipu	
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaerontatio tai -karkailu	
Iho ja ihonalainen kudokset			allergiset ihoreaktiot	
Maksa ja sappi				maksareaktiot (hepatiitti, kolestaasi)
Silmät			kuiva kutina tai polttava tunne	
Verisuonisto		vasodilataatio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, raajojen parestesiat, Raynaud'n oireyhtymä,	

			ääreisverenkiertohäiriöt	
umpierityshäiriöt			gynekomastia, impotenssi ja libidon heikkeneminen	

4.9 Yliannostus

Seuraava 2-vuotiaalla lapsella ilmennyt vahingossa tapahtunut yliannostustapaus on raportoitu: Lapsi söi tuntemattoman määrän moksonidiinia. Suurin mahdollinen annos oli 14 mg. Lapsen oireet olivat: sedaatio, kooma, hypotensio, mioosi ja hengenahdistus. Oireet hävisivät täysin 11 tunnin kuluessa mahahuuhtelun, glukoosi-infuusioiden, mekaanisen ventilaation ja levon jälkeen.

Moksonidiinin farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella aikuisilla voidaan odottaa seuraavia reaktioita: sedaatio, hypotensio, ortostaattisen säätelyn häiriöt, bradykardia, suun kuivuminen. Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä oksentelua ja paradoksaalista verenpaineen kohoamista.

Vakavissa yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava tajunnan häiriöiden ja hengityslaman varalta. Hoitoon käytetään lääkeaineen imeytymistä estäviä toimenpiteitä, esim. mahahuuhtelua (pian lääkkeen ottamisen jälkeen), lääkehiilen tai laksatiivien antamista, sekä muuten oireenmukaista hoitoa.

Erityistä vastalääkettä ei tunneta. Yleisten tukitoimenpiteiden (laskimoon annettavien nesteiden, katekolamiinien) lisäksi voi fentolamiini (alfa₂-salpaaja) annoksesta riippuen korjata osan moksonidiinin yliannostuksen vaikutuksesta. Vaikeaan bradykardiaan suositellaan atropiinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Imidatsoliinireseptoriagonistit
ATC-koodi: C02AC05

Moksonidiinin on osoitettu alentavan verenpainetta tehokkaasti erilaisissa eläinlajikoemuksissa. Käytettävissä olevat kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että moksonidiini laskee verenpainetta keskushermostovaikutuksen kautta.

Moksonidiini sitoutuu selektiivisesti aivorungon I₁-imidatsoliinireseptoreihin. Näitä imidatsoliinille herkkiä reseptoreita on erityisesti rostraalisessa ventrolateraalissa medullassa, joka on tärkeä alue sympaattisen hermoston sentraalisessa säätelyssä. Tämä vuorovaikutus I₁-imidatsoliinireseptoreiden kanssa näyttää vähentävän sympaattisten hermojen toimintaa. Tämä on osoitettu sympaattisten sydän-, sisäelin- ja munuaishermojen osalta.

Moksonidiini erottuu muista keskushermostoon vaikuttavista verenpainelääkkeistä hakeutumalla enemmän I₁-imidatsoliinireseptoreihin ja vain jossain määrin keskushermoston alfa₂-adrenergisiin reseptoreihin. Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden tavallisimmat haittavaikutukset - sedaatio ja suun kuivuminen - välittyvät ilmeisesti intermediaarisesti alfa₂-adrenergisten reseptoreiden kautta.

Moksonidiini alentaa systolista ja diastolista keskiverenpainetta sekä levossa että rasituksessa.

Moksonidiinin vaikutuksia kuolleisuuteen ja sydän-verisuoniperäiseen sairastavuuteen ei tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Moksonidiini imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Ihmisellä imeytyy noin 90 % suun kautta annetusta annoksesta. Ruuan nauttiminen ei vaikuta moksonidiinin farmakokinetiikkaan. Moksonidiinilla ei ole ensikierron metaboliaa, ja sen hyötyosuus on 88 %.

Jakaantuminen

Vain noin 7 % moksonidiinista sitoutuu ihmisen plasman valkuaisaineisiin ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Huippupitoisuudet plasmassa ilmenevät 30 - 180 minuutissa kalvopäällysteisen tabletin ottamisen jälkeen

Metabolia

Moksonidiinista metaboloituu 10 - 20 %, lähinnä 4,5-dehydromoksonidiiniksi ja aminometaaniamidini johdokseksi imidatsoliinirenkään avautuessa. 4,5-dehydromoksonidiinin verenpainetta alentava vaikutus on vain kymmenesosa ja aminometaaniamidini johdoksen alle sadasosa moksonidiinin vaikutuksesta.

Eliminaatio

Moksonidiini ja sen metaboliitit eliminoituvat lähes kokonaan munuaisten kautta. Yli 90 % annoksesta eliminoituu munuaisten kautta 24 tunnissa ja noin 1 % erittyy ulosteessa. Muuttumattomasta moksonidiinista erittyy kumulatiivisesti noin 50 - 75 %. Plasmasta eliminoitumisen keskimääräinen puoliintumisaika on 2,2 - 2,3 h ja munuaiseliminaation puoliintumisaika 2,6 - 2,8 h.

Keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR-arvo 30 - 60 ml/min) AUC-arvot suurentuivat 85 % ja puhdistuma väheni 52 %. Annostusta on muutettava näillä potilailla niin, että suurin vuorokausiannos on korkeintaan 0,4 mg ja suurin kerta-annos 0,2 mg.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR-arvo <30 ml/min) puhdistuma vähenee 68 % ja eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa 7 tuntiin. Näille potilaille moksonidiini on vasta-aiheista (katso kohta 4.3)

Farmakokinetiikka lapsilla

Lapsille ei ole tehty erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annostuksen toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa prekliinisissä tutkimuksissa moksonidiinin ei ole todettu aiheuttavan ihmiselle erityistä riskiä käytettäessä ihmisille.

Lisääntymiskykyä koskevissa toksisuustutkimuksissa ei ole todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia eikä teratogeenisuutta.

Rotissa havaittiin embryotoksisia vaikutuksia niille annettujen annosten ollessa yli 3 mg/kg/vrk ja kaneissa niiden annosten ollessa yli 0,7 mg/kg/vrk. Peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa rotilla

havaittiin vaikutuksia jälkeläisten kehitykseen ja eloonjääntiin, kun niiden annos oli yli 1 mg/kg/vrk.

Katso myös kohta. 4.6

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
krospovidoni
povidoni K25
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi
titaniumdioksidi (E171)
makrogoli 400
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVD/Alumiini-läpipainopakkaus: 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20x20, 10x40 vain sairaalakäyttöön) kalvopäällystettyä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group hf.
Reykjavikurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjordjur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,2 mg: 22383

0,3 mg: 22384

0,4 mg: 22385

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

-

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.03.2007