

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MoxonidinHEXAL 0,2 mg; õhukese polümeerikattega tabletid
MoxonidinHEXAL 0,3 mg; õhukese polümeerikattega tabletid
MoxonidinHEXAL 0,4 mg; õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,2; 0,3 või 0,4 mg moksonidiini
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tabletid on ümarad, ligikaudu 6 mm läbimõõduga.

0,2 mg tablett on helepunane; 0,3 mg tablett on punane ja 0,4 mg tablett on tumepunast värvi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud:

Ravi peab algama moksonidiini väikseima annusega. See tähendab ööpäevast annust 0,2 mg moksonidiini hommikul. Kui terapeutiline toime on ebapiisav, võib annust suurendada kolme nädala pärast 0,4 mg-ni. Seda annust võib manustada ööpäevase üksikannusena (hommikul) või kahe osana (hommikul ja õhtul). Kui tulemus on järgneva kolme nädala jooksul ikka ebapiisav, võib annust suurendada maksimaalse 0,6 mg-ni ööpäevas, manustatuna kahes osas – hommikul ja õhtul. Moksonidiini üksikannust 0,4 mg ja ööpäevast annust 0,6 mg ei tohi ületada.

Koos toiduga manustamine ei muuda moksonidiini farmakokineetikat. Moksonidiini võib võtta enne sööki, söögi ajal või pärast sööki. Tabletid tuleb võtta piisava hulga vedelikuga.

Moksonidiini ei kasutata alla 16 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kuna kliinilised andmed nende puhul on ebapiisavad.

Eakad:

Kahjustumata neerufunktsiooni korral on annustamine sama, mis täiskasvanutel.

Neerufunktsiooni kahjustus:

Mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) > 30 ml/min kuni < 60 ml/min) ei tohi üksikannus ületada 0,2 mg ja ööpäevane annus 0,4 mg moksonidiini. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min) on moksonidiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3.).

Maksakahjustus:

Maksakahjustusega patsientide kohta uuringud puuduvad. Kuna moksonidiinil ei esine ulatuslikku metabolismi maksas, ei ole oodata olulist mõju farmakokineetikale, ja kerge või keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide puhul on annustamine samasugune nagu tervetel täiskasvanutel. Raske maksahaigusega patsientidele on moksonidiin vastunäidustatud (vt ka lõik 4.4.).

Ravi ei tohi lõpetada järsku, vaid seda tuleb teha kahe nädala jooksul järk-järgult (vt ka lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- siinussõlme nõrkuse sündroom;
- bradükardia (alla 50 löögi minutis puhkeolekus);
- teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad;
- südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Turustamisjärgselt on teadatud moksonidiinravi saanud patsientidel erineva astme blokaadi juhtudest. Sellest tulenevalt ei saa moksonidiini mõju atrioventrikulaarne juhtivusele täielikult välistada. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik ravi määramisel patsientidele kellel on võimalik eelsoodumus AV blokaadile

Kui moksonidiini kasutatakse 1. astme AV blokaadiga patsientidel, tuleb bradükardia vältimiseks olla eriti ettevaatlik. Moksonidiini ei tohi kasutada kõrgema astme AV blokaadiga patsientidel (vt lõik 4.3).

Kui moksonidiini kasutatakse raske koronaartõvega või ebastabiilse stenokardiaga patsientidel, tuleb seda teha erilise ettevaatusega, sest selles patsientide rühmas on kasutamiskogemus piiratud.

Moksonidiin eritub peamiselt neerude kaudu, seetõttu tuleb seda neerukahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega. Neerukahjustuse korral on soovitatav annuse hoolikas tiitrimine, eriti ravi alguses: alustada tuleb annusega 0,2 mg ööpäevas ja annust võib suurendada maksimaalselt 0,3 mg ööpäevas kui see on kliiniliselt näidustatud ja patsiendile hästi talutav. Mõõdukalt langenud neerufunktsiooniga patsientidel (GRF > 30 ml/min kuni < 60 ml/min, kreatiiniini sisaldusega seerumis > 105 µmol/l kuni < 160 µmol/l) tuleb moksonidiini hüpotensiivset toimet hoolikalt jälgida, eriti ravi alguses. Nendel patsientidel on nõutav annuse ettevaatlik korrigeerimine.

Moksonidiini kasutamisel kombineerituna beeta-adrenoblokaatoritega tuleb ravi lõpetamise korral katkestada esimesena ravi beeta-adrenoblokaatoriga ja moksonidiiniga mõned päevad hiljem, vältimaks vererõhu tõusu tagasilöögina.

Kuigi ei ole teada, et moksonidiin-ravi katkestamisel oleks esinenud tagasilööke vererõhule, ei ole moksonidiin-ravi järsk lõpetamine siiski soovitatav. Annust tuleks vähendada järkjärgult kahe nädala jooksul.

Eakatel patsientidel on suurem risk vererõhku alandavate ravimite vaskulaarsele mõjule, seetõttu tuleb ravi alustada kõige madalamast annusest ja annust tuleb suurenda ettevaatlikult, kasu ja riski suhet arvestades.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Manustamisel koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega suureneb moksonidiini hüpotensiivne toime.

Moksonidiin võib potenseerida tritsükliliste antidepressantide toimet (vältige koosmääramist), trankvillisaatorite, alkoholi, sedatiivsete preparaatide ja uinutite toimet. Bensodiasepiinide sedatiivne

toime võib koos moksonidiiniga manustamisel suurenda. Moksonidiin vähendab veidi kognitiivseid funktsioone koos lorasepaamiga kasutamisel.

Moksonidiin elimineerub tubulaarsekretsiooni teel. Ei saa välistada koostoimeid teiste tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvate ravimitega (nagu digitaalis, insuliin, sulfonüüluurea, nitraadi derivaadid, antireumaatilised preparaadid, hüpolipideemilised preparaadid, allopurinool, kolhitsiin, probenetsiid, haavandtõve ravimid, türeoidekstraktid). Tolasodiin võib vähendada moksonidiini toimet annusest sõltuvalt.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Moksonidiini kasutamisest rasedatel andmed puuduvad. Katsed loomadega on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestel ei ole teada. Moksonidiin ei kasutata rasedatel, kui see pole vältimatult vajalik.

Imetamine

Moksonidiini ei määrata imetavatele emadele, kuna moksonidiin eritub rinnapiimaga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole läbi viidud uuringuid, hindamaks toimet reaktsioonikiirusele. Siiski on täheldatud unisust ja pearinglust. Keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust nõudvate tegevuste sooritamisel tuleb seda arvesse võtta.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed moksonidiini võtmisel on suukuivus, pearinglus, vaimne kurnatus (asteenia) ja unisus. Sageli väheneb nende sümptomite esinemine pärast esimesi ravinädalaid. Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside kaupa (täheldatud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes 886 moksonidiinile eksponeeritud patsiendiga alltoodud sagedustega):

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt: $\geq 1/1,000$ kuni $< 1/100$

Harva $\geq 1/10,000$ kuni $< 1/1,000$

Väga harva $< 1/10,000$

Teadmata (ei saa hinnata olemasoleva info põhjal)

*Platseeboga võrreldes ei olnud esinemissagedus suurem.

Südame häired

Aeg-ajalt: bradükardia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu*, pearinglus, vertiigo, somnolentsus

Aeg-ajalt: sünkoop*

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: hüpotensioon* (sh ortostaatiline hüpotensioon)

Seedetrakti häired

Väga sage: suu kuivus

Sageli: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, düspepsia*

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, kihelus

Aeg-ajalt: angioödeem,

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: asteenia

Aeg-ajalt: ödeem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: seljavalu

Aeg-ajalt: kaelavalu

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus

Aeg-ajalt: närvilisus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Väheste teatatud üleannustamise juhtumite hulgas manustati 19,6 mg korraga ilma fataalse lõppeta. Teatatud nähtude ja sümptomite hulgas on peavalu, sedatsioon, somnolentsus, hüpotensioon, pearinglus, asteenia, bradükardia, suukuivus, oksendamine, väsimus ja valu ülakõhus. Raske üleannustamise korral on soovitatav hoolikas jälgimine, eriti teadvushäirete ja hingamise pärssumise suhtes.

Lisaks võivad väheste suure annusega tehtud loomkatsete andmete põhjal esineda mööduv hüpertensioon, tahhükardia ja hüperglükeemia.

Üleannustamise ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole. Hüpotensiooni korral võib kaaluda vereringe toetust nagu vedelike ja dopamiini manustamine. Bradükardiat võib ravida atropiiniga.

Alfaretseptorite antagonistid võivad vähendada või kaotada moksonidiini üleannustamisel tekkiva paradoksaalse hüpertensiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antihüpertensiivsed ravimid, tsentraalselt toimivad antiadrenergilised ained, ATC-kood: C02AC05.

Arvukate loomkatsetega on tõestatud, et moksonidiinil on tugev hüpotensiivne toime. Olemasolevad eksperimentaalsed andmed osutavad, et moksonidiini toimimiskoht paikneb kesknärvisüsteemis (KNS). Ajutüves seondub moksonidiin valikuliselt I₁-imidasoliini retseptoritega. Neid imidasoliinitundlikke retseptoreid on valdavalt leitud aju külgvatsakeste rostraalses osas, piirkonnas mis mängib tähtsat osa sümpaatilise närvisüsteemi tsentraalses juhtimises. Nende I₁-imidasoliini retseptorite mõjustamise tulemusena väheneb sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsus. See on tõestatud kardiaalsete, vistseraalsete ja renaalsete sümpaatiliste närvide osas.

Moksonidiin erineb teistest tsentraalselt toimivatest hüpotensiivsetest ainetest selle poolest, et omab ainult nõrka afiinsust tsentraalsete alfa-2-adrenoretseptorite suhtes, võrrelduna afiinsusega II-imidasoliiniretseptorite suhtes. Alfa-2-adrenergilised retseptorid on vahelülis, mis põhjustavad sedatsiooni ja suukuivust – kõige sagedamini esinevaid tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete preparaatide kõrvaltoimeid.

Keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk alanevad mõlemad nii rahuolekus kui füüsilise koormuse korral.

Moksonidiini mõju suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole käesoleval hetkel teada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Moksonidiin imendub suukaudsel manustamisel hästi. Inimese seedetraktist imendub ligikaudu 90% manustatud annusest. Manustamine koos toiduga ei muuda moksonidiini farmakokineetikat. Puudub esmase maksapassaaži efekt ja biosaadavus on 88%.

Jaotumine

Ainult umbes 7% moksonidiinist seondub plasmavalkudega ($V_{dss} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 30...180 minutit pärast moksonidiini õhukese polümeerikattega tableti manustamist.

Biotransformatsioon

Moksonidiinist metaboliseerub 10...20%, peamiselt 4,5-dehüdrokoksonidiiniks ja aminometanamidiini derivaadiks imidasoliiniringi avanemise teel. 4,5-dehüdrokoksonidiini hüpotensiivne toime moodustab ainult 1/10 ja aminometanamidiini derivaadi toime vähem kui 1/100 moksonidiini omast.

Eritumine

Moksonidiin ja selle metaboliidid elimineeruvad pea aegu täielikult neerude kaudu. Üle 90% annusest eritub neerudega esimese 24 tunni jooksul, kuna 1% eritub roojaga. Esialgse moksonidiini kumulatiivne eritumine moodustab ligikaudu 50...70%. Keskmine poolväärtusaeg plasmaeliminatsioonil on 2,2...2,3 tundi ja renaalne poolväärtusaeg 2,6...2,8 tundi.

Mõõdukalt langenud neerufunktsiooniga patsientidel (GFR 30...60 ml/min) on AUC suurenenud 85% ja kliirens vähenenud 52%. Nendel patsientidel tuleb annust kohandada nii, et maksimaalne ööpäevane annus ei ületaks 0,4 mg ja maksimaalne üksikannus 0,2 mg.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml) on kliirens vähenenud 68% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud 7 tunnini. Nendel patsientidel on monoksidiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetika uuringuid lastel ei ole teostatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduv toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele (suukaudsed annused kuni 6,4 mg/kg kehakaalu kohta rottidel) ega teratogeenset toimet (suukaudsed annused kuni 27 mg/kg kehakaalu kohta rottidel ja kuni 4,9 mg/kg kehakaalu kohta küülikutel). Ei ole täheldatud kõrvalekaldeid peri- ja postnataalses arengus rottidel suukaudsete annuste puhul kuni 9 mg/kg kehakaalu kohta.

Vt ka lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
krospovidoon
povidoon K25
magneesiumstearaat

Tableti kate:

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
makrogool 400
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blisterpakendid, mis sisaldavad 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (haiglapakendid 20 x 20, 10 x 40) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HEXAL AG

Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

MoxonidinHEXAL 0,2 mg: 437804
MoxonidinHEXAL 0,3 mg: 438104
MoxonidinHEXAL 0,4 mg: 438004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014