

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Normohex 0,2 mg - Filmtabletten

Normohex 0,3 mg - Filmtabletten

Normohex 0,4 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normohex 0,2 mg - Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,2 mg Moxonidin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 89,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Normohex 0,3 mg - Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,3 mg Moxonidin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 89,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Normohex 0,4 mg - Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,4 mg Moxonidin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 89,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Normohex 0,2 mg – Filmtabletten:

Hellrosa, rund mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

Normohex 0,2 mg – Filmtabletten:

Rosa, rund mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

Normohex 0,2 mg – Filmtabletten:

Dunkelrosa, rund mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 drei 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 drei 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.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten:

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

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min, jedoch < 60 ml/min) sollte eine Einzeldosis von 0,2 mg und eine Tagesdosis von 0,4 mg Moxonidin nicht überschritten werden.

Leberfunktionsstörungen:

Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Studien vor. Da Moxonidin jedoch keinen ausgeprägten hepatischen Metabolismus aufweist, ist kein nennenswerter Einfluss auf die Pharmakokinetik zu erwarten; für Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion gilt daher dieselbe Dosierungsempfehlung wie für Erwachsene.

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Moxonidin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sick-Sinus-Syndrom
- Ruhebradykardie (unter 50 Schläge/min)
- atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades
- Herzinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Moxonidin-Therapie über Fälle von AV-Block verschiedenen Grades berichtet. Aufgrund dieser Berichte kann Moxonidin als Ursache für eine verzögerte atrioventrikuläre Erregungsleitung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird bei der Behandlung von Patienten mit einer möglichen Prädisposition für die Entwicklung eines AV-Blocks zur Vorsicht geraten.

Um Bradykardie zu verhindern, ist bei der Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit AV-Block 1. Grades besondere Vorsicht geboten. Bei AV-Block höheren Grades darf Moxonidin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris soll aufgrund begrenzter Erfahrung in dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Bei Verabreichung von Moxonidin an Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Moxonidin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird. Bei diesen Patienten wird, besonders zu Beginn der Therapie, eine sorgfältige Titrierung der empfohlenen Dosis empfohlen.

Die Dosierung sollte mit 0,2 mg täglich begonnen werden und kann, wenn es klinisch indiziert und gut vertragen wird, bis maximal 0,4 mg täglich bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min, jedoch < 60 ml/min) und bis maximal 0,3 mg täglich bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) gesteigert werden.

Wird Moxonidin in Kombination mit einem Beta-Blocker gegeben und beide Behandlungen müssen beendet werden, muss bei Abbruch der Behandlung zuerst der Beta-Blocker abgesetzt werden und erst dann im Abstand von einigen Tagen Moxonidin.

Bis jetzt wurde kein überschießender Blutdruckanstieg (Rebound-Effekt) nach Absetzen der Moxonidinbehandlung beobachtet. Trotzdem ist ein plötzliches Absetzen der Moxonidinbehandlung nicht ratsam; stattdessen sollte die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von zwei Wochen vermindert werden.

Ältere Patienten sind anfälliger für die kardiovaskulären Wirkungen von blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Daher sollte die Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden und eine Dosissteigerung sollte mit Vorsicht vorgenommen werden, um die möglichen ernsthaften Folgen dieser Reaktionen zu verhindern.

Normohex Filmtabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Normohex nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe von Moxonidin und anderen Antihypertensiva führt zu einem additiven Effekt.

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

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

Moxonidin schränkte die kognitiven Funktionen bei Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung von Lorazepam geringfügig ein. Die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Verabreichung 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 schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Moxonidin darf in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Moxonidin tritt in die Muttermilch über, daher sollte Moxonidin in der Stillzeit nicht gegeben werden. Wenn eine Behandlung mit Moxonidin zwingend notwendig ist, sollte abgestellt 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 jedoch über Benommenheit und Schwindel berichtet. Dies sollte bei der Durchführung derartiger Tätigkeiten berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die von Patienten am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Benommenheit, Asthenie und Schläfrigkeit. Diese Beschwerden nehmen meist nach den ersten Wochen der Einnahme wieder ab.

Nebenwirkungen nach Organklassensystem (beobachtet während placebokontrollierter Studien mit n = 886 Patienten, denen Moxonidin verabreicht wurden, ergaben folgende Häufigkeiten):

*keine erhöhte Häufigkeit im Vergleich zum Placebo

Systemorganklasse	Sehr häufig: $\geq 1/10$	Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
Herzerkrankungen			Bradykardie
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel	Synkope*
Gefäßerkrankungen			Hypotonie* (einschließlich orthostatische Hypotonie)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Pruritus	Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwäche	Ödeme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Nackenschmerzen
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Nervosität

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die wenigen Fälle von Überdosierung, die berichtet wurden, verliefen bei Einnahme einer Dosis von 19,6 mg nicht letal. Die berichteten Zeichen und Symptome beinhalteten: Kopfschmerzen, Sedierung, Schläfrigkeit, Hypotonie, orthostatische Regulationsstörung, Schwindel, Schwäche, Bradykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Müdigkeit und Oberbauchschmerzen.

Bei schwerer Überdosierung ist eine Überwachung, vor allem hinsichtlich Bewusstseinsstörungen und Atemdepression zu empfehlen.

Zusätzlich können, basierend auf einigen wenigen hochdosierten Tierstudien, auch vorübergehender Blutdruckanstieg, Tachykardie und Hyperglykämie auftreten.

Therapie

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Bei Hypotonie können kreislaufstabilisierende Maßnahmen wie intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Dopamin in Erwägung gezogen werden. Bei schwerer Bradykardie wird Atropin empfohlen. Alpha-Rezeptor-Antagonisten können den paradoxen blutdrucksteigernden Effekt einer Moxonidin-Überdosierung abschwächen oder aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum, Antiadrenergika, zentral wirksam

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 I₁-Imidazolin-Rezeptoren. Diese Imidazolinempfindlichen Rezeptoren liegen insbesondere in der rostralen, ventrolateralen Medulla, einem Gebiet, das in der zentralen Kontrolle des sympathischen Nervensystems eine wesentliche Rolle spielt. Die Wirkung dieser Interaktion mit diesen I₁-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 für I_1 -Imidazolin-Rezeptoren nur geringe Affinität für zentrale α_2 -Adrenozeptoren. Man nimmt an, dass Sedation und Mundtrockenheit, die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zentral wirkender Antihypertensiva, durch Wirkung auf α_2 -Adrenozeptoren verursacht werden.

Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck werden 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 Verabreichung 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 ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Die maximalen Plasmawerte werden 30 -180 min nach Verabreichung einer Filmtablette erreicht.

Biotransformation

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.

Elimination

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.

Pharmakokinetik bei Älteren

Die geringfügigen Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Moxonidin bei gesunden älteren Patienten und jungen Erwachsenen haben sich bislang nicht als klinisch relevant erwiesen. Da Moxonidin keine Kumulationsneigung besitzt, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion normal ist.

Pharmakokinetik bei Kindern

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Kindern durchgeführt.

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

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 muss die blutdrucksenkende Wirkung von Moxonidin sorgfältig überwacht werden, besonders zu Beginn der Behandlung. Zusätzlich darf die Einzeldosis 0,2 mg, und die maximale Tagesdosis 0,4 mg nicht überschreiten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus herkömmlichen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial ergeben keine speziellen Gefahren für Menschen.

Bei oraler Langzeitbehandlung von Ratten über 52 Wochen (Dosierungen zwischen 0,12-4 mg/kg) und Hunden (Dosierungen von 0,04-0,4 mg/kg) zeigten nur bei höchsten Dosierungen signifikante Wirkungen. Es wurden leichte Störungen des Elektrolytspiegels (Verminderung des Natriumgehalts im Blut, Erhöhung von Kalium, Urease und Kreatinin) bei hochdosierten Ratten, sowie Erbrechen und erhöhter Speichelfluss bei hoch dosierten Hunden beobachtet. Zusätzlich zeigte sich bei beiden Spezies eine leichte Erhöhung des Lebergewichts.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten weder Auswirkungen auf die Fertilität noch ein teratogenes Potenzial. Embryotoxische Wirkung wurde bei Dosierungen die auch für das Muttertier toxisch sind beobachtet.

Embryotoxische Effekte wurden bei Ratten bei Dosen über 2 mg/kg/d und bei Kaninchen bei Dosen über 0,7 mg/kg/d beobachtet. In perinatalen und postnatalen Studien an Ratten waren Entwicklung sowie Überleben der Nachkommen bei Dosen über 1 mg/kg/d beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Povidon K25
Magnesiumstearat

Filmschicht:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisenoxid, rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind verpackt in PVC/PVDC/Al-Blisterpackungen in einem Umkarton.

Packungsgrößen:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 400 (20 x 20 und 10 x 40 nur als Packungsgrößen für Kliniken)
Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Normohex 0,2 mg – Filmtabletten: 1-25212

Normohex 0,3 mg – Filmtabletten: 1-25213

Normohex 0,4 mg – Filmtabletten: 1-25214

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.01.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.08.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig