

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moxonidin Actavis 0,2 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Moxonidin Actavis 0,3 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Moxonidin Actavis 0,4 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 0,2 mg, 0,3 mg või 0,4 mg moksonidiini.
INN. *Moxonidinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

0,2 mg tablett: 89,8 mg laktoosi
0,3 mg tablett: 89,7 mg laktoosi
0,4 mg tablett: 89,6 mg laktoosi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tabletid on ümmargused, läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

0,2 mg tablett: heleroosa.
0,3 mg tablett: roosa.
0,4 mg tablett: tumeroosa.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni mõõdukas essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Ravi moksonidiiniga peab algama väikseima annusega. Ööpäevane annus 0,2 mg manustatakse hommikul. Ebapiisava terapeutilise toime korral võib annust suurendada kolme nädala pärast 0,4 mg-ni. Seda annust võib manustada ööpäevase üksikannusena (hommikul) või kahe osana (hommikul ja õhtul). Kui ravi 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.

Toiduga samaaegsel manustamisel ei muutu moksonidiini farmakokineetika.

Moksonidiini võib võtta enne sööki, söögi ajal või pärast sööki piisava hulga vedelikuga.

Lapsed

Moksonidiini ei kasutata alla 16 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kuna puuduvad kliinilised andmed.

Eakad

Kahjustamata neerufunktsiooni korral on manustamine sama kui täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel (GFR > 30 ml/min ... < 60 ml/min) alustatakse ravi annusega 0,2 mg ööpäevas ja annust võib suurendada maksimaalselt 0,4 mg ööpäevas. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min) võib samuti ravi alustada annusega 0,2 mg ööpäevas, kuid annust võib suurendada maksimaalselt 0,3 mg ööpäevas kui see on kliiniliselt näidustatud ja patsiendile hästi talutav.

Maksakahjustus

Puuduvad uuringud maksakahjustusega patsientidel. Kuna moksonidiin ei metaboliseeru oluliselt maksas, ei ole oodata suurt mõju farmakokineetikale maksakahjustusega patsientidel on annustamine samasugune kui täiskasvanutel.

Ravi ei tohi lõpetada järsult, vaid see peab toimuma aeglaselt kahe nädala jooksul (vt ka lõik 4.4.).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus moksonidiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- siinussõlme nõrkuse sündroom või sinuatriaalne blokaad;
- bradükardia (puhkeolekus alla 50 löögi minutis);
- angioneurootiline turse anamneesis;
- teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad;
- ravile allumatu arütmia;
- südameinfarkt;
- raske südame isheemiatõbi või ebastabiilne stenokardia;
- südamepuudulikkus (vt lõik 4.4.).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Moksonidiini ei kasutata puuduliku ravikogemuse tõttu järgmistel juhtudel:

- *claudicatio intermittens*;
- Raynaud' tõbi;
- Parkinsoni tõbi;
- epilepsia;
- glaukoom;
- depressioon;
- rasedus või imetamine (vt ka lõik 4.6.);
- lapsed ja alla 16-aastased noorukid.

Turuletuleku järgsest kogemusest on moksonidiin-ravi saavatel patsientidelt saadud teateid erineva astmega atrioventrikulaarse blokaadi (AV-blokaadi) esinemisest. Tuginedes nendele juhupõhiste raportitele ei saa moksonidiini põhjuslikku rolli atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisel välistada. Seetõttu on AV-blokaadile võimaliku predisponeeritusega patsientide ravimisel soovitatav olla ettevaatlik.

Moksonidiini tuleb kasutada ettevaatusega 1. astme atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidel, et vältida bradükardia teket. Kõrgema astme atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidel ei tohi moksonidiini kasutada (vt lõik 4.3).

Moksonidiini tuleb ettevaatusega kasutada pärgarterite raskekujulise haiguse või ebastabiilse stenokardiaga patsientidel, kuna moksonidiini kasutamise kohta selles patsientide grupis on vähe andmeid.

Moksonidiini tuleb ettevaatusega manustada mõõduka südamepuudulikkusega patsientidel, kuna puuduvad kliinilised tõendid ohutu kasutamise kohta.

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 0,4 mg ööpäevas mõõdukalt vähenenud neerufunktsiooniga haigetel (GFR > 30 ml/min, kuid < 60 ml/min, kreatiniinisaldus seerumis > 105 mikromooli/l, kuid < 160 mikromooli/l) ja maksimaalselt 0,3 mg ööpäevas raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min), kui see on kliiniliselt näidustatud ja patsiendile hästi talutav.

Moksonidiini kasutamisel kombinatsioonis beetaadrenoblokaatoritega tuleb ravi lõpetamisel katkestada esimesena beetaadrenoblokaatorite manustamine ja mõned päevad hiljem moksonidiini manustamine, et vältida vererõhu tõusu tagasilöögiefektina.

Kuigi ei ole teada, et moksonidiinravi katkestamisel oleks esinenud tagasilööke vererõhule, ei ole moksonidiinravi järsk lõpetamine siiski soovitatav. Annust tuleks vähendada järk-järgult kahe nädala jooksul.

Eakad võivad olla rohkem mõjutatud vererõhku alandavate ravimite poolt tekitatud kardiovaskulaarsetest tagajärgedest. Seetõttu tuleb ravi alustada väikseima annusega ja annust tuleb suurendada ettevaatlikult, et vältida tõsiseid tagajärgi, milleni need reaktsioonid võivad viia.

Seda ravimit ei tohi manustada patsiendid, kellel on harvaesinevad pärilikud haigused, nagu galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Vt ka lõigud 4.2 ja 4.5.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Moksonidiin ja teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne manustamine põhjustab aditiivset toimet.

Kuna tritsüklilised antidepressandid võivad tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimite efektiivsust vähendada, ei ole soovitatav tritsüklilisi antidepressante koos moksonidiiniga manustada.

Moksonidiin võib potenseerida tritsükliliste antidepressantide (vältida koosmääramist), trankvillisaatorite, alkoholi, sedatiivsete preparaatide ja uinutite sedatiivset toimet. Bensodiasepiinide sedatiivne toime võib moksonidiiniga koosmanustamisel suurened. Moksonidiin vähendab pisut patsientide kognitiivseid funktsioone kasutamisel koos lorasepaamiga.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Moksonidiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Moksonidiini ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see pole vältimatult vajalik.

Imetamine

Moksonidiin eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi moksonidiini kasutada rinnaga toitmise ajal. Kui ravi moksonidiiniga osutub hädavajalikuks, tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Unisust, uimasust ja peeringlust on siiski täheldatud. Seda tuleb arvestada keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust nõudvate tegevuste sooritamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Moksonidiinraviga seoses on kõige enam esinenud suukuivust, peeringlust, asteeniat ja unisust. Sageli need sümptomid taanduvad pärast esimesi ravinädalaid. Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi alusel (allpool olevad esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliinilistel uuringutel 886 moksonidiiniga ravitud patsiendil):

	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100, <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1,000, <1/100)	Väga harv (<1/10,000, k.a üksikjuhud)
Endokriinsüsteemi häired			Günekomastia, impotentsus ja libiido kadumine	
Psühhiaatrilised häired		Mõtlemisprotsessi häired, insomnia	Depressioon, ärevus, närvilisus	
Närvisüsteemi häired		Unisus, peavalu*, peeringlus, somnolentsus, peapööritus, unehäired	Sedatsioon, süngoop*	
Silma kahjustused			Silmade kuiv sügelus või põletustunne	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus	
Südame häired			Bradükardia	
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, jäsemete paresteesiad, Raynaud' sündroom, perifeerse verevarustuse häired	
Seedetrakti häired	Suukuivus	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, düspepsia*, kõhukinnisus jt seedetrakti häired		
Maksa ja sapiteede häired				Maksareaktsioonid (hepatiit, kolestaas)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, pruritus	Allergilised nahareaktsioonid, angioödeem	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu	Kaelavalu	
Neerude ja kuseteede häired			Kusepeetus või kusepidamatus	
Üldised häired ja manustamiskoha	Suukuivus	Asteeniat	Erinevate piirkondade	

reaktsioonid			tursed, jalgade nõrkus, angioödeem, minestus, vedelikupeetus, isutus, kõrvasüljenäärme valu	
--------------	--	--	---	--

*esinemissageduse tõusu võrreldes platseeboga ei esinenud

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 nähud

Järgnevalt kirjeldatakse tahtmatut üleannustamist 2-aastasel lapsel. Laps võttis mitteteadaoleva annuse moksonidiini. Maksimaalne annus, mida laps võis manustada oli 14 mg. Lapsel tekkisid järgmised sümptomid: sedatsioon, hüpotensiivne kooma, müoos ja düspnoe. Maoloputuse, glükoosiinfusiooni, kunstliku hingamise ja rahu tagamisega saavutati sümptomite kadumine 11 tunni jooksul.

Põhinedes moksonidiini farmakodünaamilistele omadustele, võib täiskasvanutel oodata järgmisi reaktsioone: sedatsioon, hüpotensioon, ortostaatiline düsregulatsioon, bradükardia, suukuivus.

Harvadel juhtudel võib esineda oksendamist ja paradoksaalset vererõhu tõusu.

Suure üleannuse korral on vajalik jälgida patsienti teadvushäirete ja hingamishäirete suhtes. Ravi koosneb imendumist vähendavatest meetmetest, nagu maoloputus (kohe pärast manustamist), aktiivsõe ja lahtistite manustamine, ning muus osas on sümptomaatiline.

Üksikutel üleannustamise juhtudel on sisse võetud kuni 19,6 mg moksonidiini. Ükski üleannustamise juht ei ole lõppenud surmaga. Sümptomitena on tekkinud peavalu, sedatsioon, unisus, hüpotensioon, peeringlus, asteenia, bradükardia, suukuivus, oksendamine, väsimus ja ülakõhuvalu. Suure üleannuse korral on soovitatav hoolikas jälgimine, eriti teadvusehäirete ja hingamishäirete osas.

Lisaks, põhinedes vähestele loomkatsetele suurte annustega, võib lisaks esineda mööduvat hüpertensiooni, tahhükardiat ja hüperglükeemiat.

Üleannustamise ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole. Peale üldiste toetavate meetmete (intravenoossed vedelikuülekannded, katehoolamiinid) võib fentolamiini (alfa2-adrenoblokaator) abil – sõltuvalt annusest – kaotada osa moksonidiini üleannustamise sümptomitest. Raske bradükardia korral on soovitatav manustada atropiini.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: imidasoliinireseptori agonistid
ATC-kood: C02AC05

Arvukad loomkatsed kinnitavad, et moksonidiinil on tugev hüpotensiivne toime. Olemasolevad eksperimentaalsed andmed näitavad, et moksonidiini toimepunkt paikneb kesknärvisüsteemis (KNS). Ajutüves seondub moksonidiin valikuliselt I₁-imidasoliinireseptoritega. Neid imidasoliinireseptoreid esineb peamiselt aju külgvatsakeste rostraalses osas. See piirkond on oluline sümpaatilise närvisüsteemi tsentraalses juhtimises. Koostoime I₁-imidasoliinireseptoritega avaldub sümpaatiliste

närvide aktiivsuse nõrgenemises. Seda on demonstreeritud nii kardiaalsete, sisuse kui ka neerude sümpaatiliste närvidega.

Moksonidiin erineb teistest tsentraalselt toimivatest hüpertensiivsetest ainetest selle poolest, et omab ainult nõrka afiinsust tsentraalsete alfa₂-adrenoretseptorite suhtes, võrrelduna afiinsusega I₁-imidasoliiniretseptorite suhtes. alfa₂-adrenergilisi retseptoreid peetakse vahepealseks teeks, mis põhjustab sedatsiooni ja suukuivust – need on kõrvaltoimed, mis esinevad kõige sagedamini tsentraalselt toimivatel antihüpertensiivsetel preparaatidel.

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

Moksonidiini mõju suuremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole käesoleva hetkeni teada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Moksonidiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti. Inimestel imendub peaaegu 90% suukaudsest annusest. Manustamine koos toiduga ei muuda moksonidiini farmakokineetikat.

Puudub esmane maksapassaaž ja biosaadavus on 88%.

Jaotumine

Üksnes ligikaudu 7% moksonidiinist seondub inimese plasmavalkudega ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Moksonidiini maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30...180 minutit pärast õhukese polümeerikattega tableti manustamist.

Biotransformatsioon

Moksonidiin metaboliseerub 10...20% ulatuses, peamiselt 4,5-dehüdromonoksidiiniks ja aminometanamidiini derivaadiks imidasoolsükli lagunemise tõttu. 4,5-dehüdromonoksidiini hüpotensiivne toime moodustab ainult 1/10 ja aminometanamidiini derivaadi toime vähem kui 1/100 monoksidiini omast.

Eritumine

Moksonidiin ja selle metaboliidid elimineeruvad peaaegu kogu ulatuses neerude kaudu. Üle 90% annusest eritub neerudega esimese 24 tunni jooksul, väljaheitega eritub ligikaudu 1%. Esialgse moksonidiini kumulatiivne eritumine moodustab ligikaudu 50...75%. Keskmine poolväärtusaeg plasmas on 2,2...2,3 tundi ja renaalne poolväärtusaeg 2,6...2,8 tundi.

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

Raske neerufunktsiooni häirega patsientidel (GFR > 30 ml) on kliirens vähenenud 68% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud 7 tunnini. Nendel patsientidel tuleb annust kohandada nii, et ööpäevane maksimaalne annus ei ületaks 0,3 mg.

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetika uuringuid lastel ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele ega ka teratogeenset toimet.

Embrüotoksilisust täheldati rottidel annuses üle 3 mg/kg/päevas ja küülikutel annuses üle 0,7 mg/kg/päevas. Rottidel läbi viidud peri- ja postnataalses uuringus oli järglaste nii areng kui elujõulisus häiritud annuses üle 1 mg/kg/päevas.

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 Kõlblikusaeg

0,2 mg 2 aastat.

0,3 mg ja 0,4 mg 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blisterpakendis 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40 ainult haiglapakend) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group Hf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Moxonidin Actavis 0,2 mg: 533107

Moxonidin Actavis 0,3 mg: 533007

Moxonidin Actavis 0,4 mg: 532907

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014