Normohex 0,2 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jede Tablette enthält 0,2 mg Moxonidin.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Filmtabletten.
Die Tabletten sind rund und haben einen Durchmesser von ca. 6 mm. Die 0,2 mg Tablette ist hellrosa.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Leichte bis mittelschwere Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
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.
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.
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. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) ist Moxonidin kontraindiziert (siehe 4.3).
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. Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen ist Moxonidin kontraindiziert (siehe 4.3).
Die Behandlung sollte nicht abrupt unterbrochen werden, sondern über einen Zeitraum von 2 Wochen abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Sick-Sinus-Syndrom oder sinoatrialer Block
- Ruhebradykardie (unter 50 Schläge/min)
- schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min, Serumkreatinin >160 µmol/l)
- angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte
- atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades
- maligne Arrhythmien
- Herzinsuffizienz
- schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris
- schwere Lebererkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Moxonidin sollte wegen fehlender Therapieerfahrung nicht angewendet werden bei:
- Claudicatio intermittens
- Morbus Raynaud
- Morbus Parkinson
- epileptischen Erkrankungen
- Glaukom
- Depressionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe auch 4.6)
- Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GRF >30 ml/min, jedoch <60 ml/min, Serumkreatinin >105 µmol/l, jedoch <160 µmol/l) ist die blutdrucksenkende Wirkung von Moxonidin engmaschig zu kontrollieren, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich.
Obwohl ein überschießender Anstieg des Blutdrucks (Rebound) nach Absetzen von Moxonidin bisher nicht beobachtet wurde, sollte die Einnahme von Moxonidin nicht abrupt, sondern schrittweise innerhalb eines Zeitraums von zwei Wochen abgesetzt werden. Siehe auch Abschnitt 4.2).
Wird Moxonidin in Kombination mit einem β-Blocker gegeben, muss bei Abbruch der Behandlung zuerst der β-Blocker abgesetzt werden und erst dann im Abstand von einigen Tagen Moxonidin, um einen überschießenden Blutdruckanstieg zu vermeiden.
An Patienten mit schwerer cerebrovaskulärer Insuffizienz, unmittelbar zurückliegendem Myokardinfarkt und peripheren Kreislaufstörungen sollte die Verabreichung von Moxonidin mit äußerster Vorsicht erfolgen.
Patienten, die an seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen wie Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption leiden, sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.
Siehe auch die Abschnitte 4.2 und 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Gleichzeitige Gabe anderer Antihypertensiva verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Moxonidin.
Moxonidin kann die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (eine gleichzeitige Verordnung ist zu vermeiden), Tranquilizern, Alkohol, Sedativa und Hypnotika verstärken. Die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Verabreichung von Moxonidin verstärkt werden. Moxonidin schränkte die kognitiven Funktionen bei Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung von Lorazepam geringfügig ein.
Moxonidin wird durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (Digitalisglykoside, Insulin, Sulfonylharnstoffe, Nitratderivate, Antirheumatika, Lipidsenker, Allopurinol, Colchicin, Probenecid, Arzneimittel gegen Ulcera, Schilddrüsenextrakte), können nicht ausgeschlossen werden. Tolazolin kann dosisabhängig die Wirkung von Moxonidin vermindern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Moxonidin bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien wurde Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen nachgewiesen. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Moxonidin darf in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich.
Laktation
Moxonidin tritt in die Muttermilch über, daher sollte Moxonidin in der Stillzeit nicht gegeben werden. Wenn eine Behandlung mit Moxonodin zwingend notwendig ist, sollte abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Bisher 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
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Insbesondere zu Beginn der Behandlung wurden Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schwäche und Schwindel sehr häufig beschrieben.
Häufigkeit und Intensität nehmen nach wiederholter Verabreichung in der Regel ab.

sehr häufig (>1/10)	häufig (>1/100, <1/10)	gelegentlich >1/1000, <1/100)	Sehr selten (<1/10000, einschließlich Einzelfälle)
Psychiatrische Erkrankungen			
	Gestörte Denkprozesse	Depressionen, Angstgefühle	
Erkrankungen des Nervensystems			
Benommenheit, Kopfschmerzen Schwindel, Schläfrigkeit	Schlafstörungen	Sedierung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
	Übelkeit, Obstipation und andere gastrointestinale Störungen		
Allgemeine Erkrankungen			
Mundtrockenheit	Schwäche	Ödeme unterschiedlicher Lokalisation, Schwächegefühl in den Beinen, Angioödem, Synkope, Flüssigkeitsretention, Appetitlosigkeit, Parotisschmerz	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
		Harnverhalt oder Harninkontinenz	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
		allergische Hautreaktionen	
Leber- und Gallenerkrankungen			
			hepatische Reaktionen (Hepatitis, Cholestase)
Augenerkrankungen			
		trockenes Jucken oder Brennen der Augen	
Gefäßerkrankungen			
	Gefäßerweiterung	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Parästhesien der Extremitäten Raynaud-Syndrom, periphere Kreislaufstörungen	
Endokrine Erkrankungen			
		Gynäkomastie, Impotenz und Libidoverlust	

4.9 Überdosierung
Es wurde über den folgenden Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung bei einem 2jährigen Kind berichtet:
Das Kind hatte eine unbekannte Menge Moxonidin eingenommen. Die potenziell aufgenommene Dosis betrug maximal 14 mg. Das Kind zeigte die folgenden Symptome:
Sedierung, Koma, Hypotonie, Miosis und Dyspnoe. Eine Magenspülung, Glukoseinfusionen, mechanische Beatmung und Ruhigstellung führten zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome innerhalb von 11 Stunden.
Im Hinblick auf die pharmakodynamischen Eigenschaften von Moxonidin können bei Erwachsenen folgende Symptome erwartet werden: Sedation, Hypotonie, orthostatische Regulationsstörung, Bradykardie, Mundtrockenheit. In seltenen Fällen können Erbrechen und paradoxer Blutdruckanstieg auftreten.
Bei schwerer Überdosierung ist eine Überwachung, vor allem hinsichtlich Bewusstseinsstörungen und Atemdepression zu empfehlen. Die Behandlung besteht aus resorptionsvermindernden Maßnahmen wie Magenspülung (wenn die Aufnahme nur kurz zurückliegt), Verabreichung von Aktivkohle und Laxanzien und ist im Übrigen symptomatisch.
Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Neben allgemein kreislaufstabilisierenden Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Katecholamine) kann Phentolamin (α_2-Blocker) je nach Dosis die Symptome der Überdosierung von Moxonidin zum Teil rückgängig machen. Bei schwerer Bradykardie wird Atropin empfohlen.

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 I_1-Imidazolin-Rezeptoren. Diese Imidazolin-empfindlichen 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 I_1-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 (Vd_{ss} = 1,8 ±0,4 l/kg). Die maximalen Plasmawerte werden 30 – 180 min nach Verabreichung einer Filmtablette erreicht.
Metabolismus
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.
Ausscheidung
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 bis 2,3 h und die renale Halbwertszeit 2,6 – 2,8 h.
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 ist eine Dosisanpassung erforderlich, mit einer maximalen Tagesdosis von höchstens 0,4 mg und einer maximalen Einzeldosis von 0,2 mg.
Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml) ist die Clearance um 68% verringert und die Eliminationshalbwertzeit auf bis zu 7 Stunden verlängert. Bei diesen Patienten ist Moxonidin kontraindiziert (siehe 4.3).
Pharmakokinetik bei Kindern
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Kindern durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Die präklinischen Daten aus herkömmlichen Studien zur chronischen Toxizität, zur Gentoxizität und zum karzinogenen Potenzial ergeben keine speziellen Gefahren für Menschen.
Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten weder Auswirkungen auf die Fertilität noch ein teratogenes Potenzial.
Embryotoxische Effekte wurden bei Ratten bei Dosen über 3 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.
Siehe auch Abschnitt 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Povidon K25, Magnesiumstearat.
Filmschicht: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, rot (E 172).

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
PVC/PVDC/Al-Blisterpackungen mit 10, 20, 28, 30, 50, 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Hexal Pharma, Wien.
8. Zulassungsnummer: 1–25212
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 22. Jänner 2004 / 5. August 2008.
10. Stand der Information: Juli 2008.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.
Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 10 und 30 Stück.