

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cynt 0,2
Cynt 0,3
Cynt 0,4

Wirkstoff: Moxonidin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cynt 0,2:

Jede Filmtablette enthält 0,2 mg Moxonidin.

Cynt 0,3:

Jede Filmtablette enthält 0,3 mg Moxonidin.

Cynt 0,4:

Jede Filmtablette enthält 0,4 mg Moxonidin.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Cynt 0,2:

Runde, konvexe blassrosa Filmtablette mit der Einprägung „0,2“ auf einer Seite.

Cynt 0,3:

Runde, konvexe rosa Filmtablette mit der Einprägung „0,3“ auf einer Seite.

Cynt 0,4:

Runde, konvexe altrosa Filmtablette mit der Einprägung „0,4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung primärer Formen des Bluthochdruckes bzw. des Bluthochdruckes ohne erkennbare Ursache (essentielle Hypertonie).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Moxonidin soll individuell dosiert werden. Die therapeutische Tagesdosis liegt meist zwischen 0,2 mg Moxonidin und 0,4 mg Moxonidin.

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten Moxonidin-Dosis begonnen werden, d.h. 0,2 mg Moxonidin pro Tag, entsprechend 1 Filmtablette Cynt 0,2 morgens.

Bei unzureichender Wirkung sollte eine Dosissteigerung frühestens nach 3 Wochen auf 0,4 mg Moxonidin pro Tag, entsprechend 2 Filmtabletten Cynt 0,2 morgens oder zweimal 1 Filmtablette Cynt 0,2 täglich (morgens 1 Filmtablette, abends 1 Filmtablette) durchgeführt werden.

Ist eine höhere Tagesdosis angezeigt, stehen zur Vereinfachung der Einnahme Cynt 0,3 und Cynt 0,4 zur Verfügung.

Eine Einzeldosis von 0,4 mg Moxonidin und eine Tagesdosis von 0,6 mg Moxonidin sollten nicht überschritten werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR größer als 30 ml/min aber kleiner als 60 ml/min) sollte die Einzeldosis 0,2 mg Moxonidin und die Tagesdosis 0,4 mg Moxonidin nicht überschreiten.

Bei Hämodialysepatienten beträgt die Anfangsdosis 0,2 mg täglich. Falls es erforderlich ist und gut vertragen wird, kann die

Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion auf 0,4 mg und bei Patienten mit schwerer Niereneinschränkung auf 0,3 mg täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es gibt bisher keine Studien zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Da Moxonidin keinem extensiven Leberstoffwechsel unterliegt, ist kein großer Einfluss auf die Pharmakokinetik zu erwarten. Daher entspricht die Dosierungsempfehlung für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberschädigung der normalen Dosisempfehlung für Erwachsene.

Kinder:

Aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird die Anwendung von Moxonidin bei Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Die Einnahme der Filmtabletten erfolgt am besten mit ausreichend Flüssigkeit. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Obleich in einer begrenzten Anzahl von Studien nach plötzlichem Absetzen von Moxonidin keine Gegenregulation des Blutdruckes (Rebound-Effekt) festgestellt wurde, empfiehlt es sich nicht – wie bei allen Antihypertensiva üblich – die Behandlung mit Moxonidin im Bedarfsfall abrupt zu beenden. Moxonidin sollte ausschleichend über einen Zeitraum von 2 Wochen abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Moxonidin darf nicht angewendet werden bei:

- dem Syndrom des kranken Sinusknotens (Sick Sinus Syndrom)
- AV-Block 2. und 3. Grades
- Ruhebradykardie unter 50 Schläge/Minute
- Herzinsuffizienz
- Überempfindlichkeit gegen Moxonidin oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Markteinführung wurden bei den mit Moxonidin behandelten Patienten über Fälle mit AV-Block unterschiedlichen Grades berichtet. Aufgrund dieser Fallberichte kann eine mitverursachende Rolle von Moxonidin bei der Verzögerung der atrioventrikulären Leitung nicht ausgeschlossen werden. Daher ist Vorsicht geboten bei der Behandlung von Patienten, bei denen möglicherweise eine Veranlagung zur Entwicklung eines AV-Blocks vorliegt.

Wenn Moxonidin bei Patienten mit AV-Block 1. Grades angewendet wird, ist besonders sorgfältig darauf zu achten, dass Bradykardie vermieden wird. Moxonidin sollte nicht bei AV-Block höheren Grades verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit schwerer Koronararterienkrankung oder instabiler Angina pectoris ist besondere Achtsamkeit erforderlich, da bei dieser Patientenpopulation nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

Bei Anwendung von Moxonidin bei Patienten mit Nierenschädigung ist Vorsicht geboten, da Moxonidin primär über die Nieren ausgeschieden wird. Bei diesen Patienten wird insbesondere zu Beginn der Therapie zu Sorgsamkeit bei der Dosissteigerung geraten. Die Dosierung sollte mit 0,2 mg täglich begonnen werden und kann bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min aber < 60 ml/min) auf maximal 0,4 mg und bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) auf 0,3 mg täglich erhöht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist und gut vertragen wird.

Falls Moxonidin in Kombination mit einem β -Blocker verwendet wird und beide Therapien abgebrochen werden müssen, sollte zuerst der β -Blocker abgesetzt werden und anschließend Moxonidin einige Tage später.

Bisher wurde kein Rebound-Effekt auf den Blutdruck nach Absetzen der Moxonidinterapie festgestellt. Ein abrupter Abbruch der Behandlung mit Moxonidin ist jedoch nicht ratsam; die Dosis sollte besser schrittweise über einen Zeitraum von zwei Wochen reduziert werden.

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

Ältere Menschen können anfälliger auf die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln reagieren. Deswegen sollte die Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden und die Dosis vorsichtig gesteigert werden, um schwerwiegende Folgereaktionen zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung anderer Antihypertensiva verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Moxonidin.

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

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

Moxonidin hat die kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen bei Probanden, die Lorazepam erhielten, moderat erhöht. Moxonidin kann bei gleichzeitiger Verabreichung die sedative Wirkung von Benzodiazepinen verstärken.

Moxonidin wird durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Eine Wechselwirkung mit anderen Stoffen, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann nicht

ausgeschlossen werden. Untersuchungen mit Digoxin und Hydrochlorothiazid ergaben jedoch keinen Hinweis auf Interaktionen. Die orale Bioverfügbarkeit von Glibenclamid war um 11 % vermindert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Über die Anwendung von Moxonidin bei Schwangeren liegen keine hinreichenden Daten vor. Tierversuche haben embryotoxische Wirkungen ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Moxonidin sollte in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn es eindeutig notwendig ist.

Stillzeit:

Moxonidin wird über die Muttermilch ausgeschieden und sollte deshalb während der Stillzeit nicht angewendet werden. Falls die Therapie mit Moxonidin für absolut notwendig erachtet wird, muss abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Behandlung des Bluthochdruckes mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Schwindel, Schläfrigkeit) kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten bei Einnahme von Moxonidin gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Mundtrockenheit, Schwindel, Asthenie und Somnolenz. Diese Beschwerden klingen häufig wenige Wochen nach Behandlungsbeginn ab.

Nebenwirkungen nach Systemorganklasse: Klasse (Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen mit n = 866 Patienten, die Moxonidin erhielten, beobachtet und ergaben die Häufigkeiten).

Siehe oben stehende Tabelle

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:

Systemorganklassen nach MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Herzerkrankungen			Bradykardie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*, Benommenheit/ Schwindel, Somnolenz	Synkope*
Gefäßerkrankungen			Hypotonie* (einschließlich orthostatische Hypotonie)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Durchfall, Übelkeit/ Erbrechen/ Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautrötung, Juckreiz	Angioödem
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Ödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Nackenschmerzen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Nervosität

* Die Häufigkeit war im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

In einigen Fällen wurden Einnahmen mit akuten Dosierungen bis zu 19,6 mg, jedoch ohne tödlichen Verlauf berichtet. Die berichteten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind: Kopfschmerzen, Sedierung, Somnolenz, Blutdruckabfall, Benommenheit, Asthenie, Bradykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Müdigkeit und Oberbauchschmerzen. Bei starker Überdosierung wird eine engmaschige Überwachung insbesondere von Bewusstseinsstörungen und Atemdepression empfohlen.

Bei einem 2-jährigen Kind mit akzidenteller Ingestion einer unbekannten Moxonidin-Menge (potentiell 14 mg) traten Sedierung, Koma, Hypotonie, Miosis und Dyspnoe auf. Eine Magenspülung, Glukoseinfusion, kontrollierte Beatmung und Ruhigstellung führten zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome innerhalb von 11 Stunden.

Aufgrund von einigen Tierstudien mit hohen Dosen sind außerdem folgende Symptome möglich: orthostatische Dysregulation, paradoxer Bluthochdruck, Tachykardie und Hyperglykämie.

Therapie von Intoxikationen:

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Wenn ein Blutdruckabfall auftritt, kann eine Kreislaufunterstützung mit z.B. Flüssig-

keitsgabe und Dopaminverabreichung angezeigt sein. Eine auftretende Bradykardie kann mittels Atropin behandelt werden.

α-Rezeptor-Antagonisten können den paradoxen hypertensiven Effekt einer Moxonidin-Überdosierung verringern oder aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazolin-Rezeptor-Agonist, Moxonidin
ATC-Code: C02AC05

In verschiedenen Tiermodellen hat sich Moxonidin als hochwirksames Antihypertensivum erwiesen. Die vorliegenden Daten aus experimentellen Studien verdeutlichen, dass der Angriffspunkt für die antihypertensive Wirkung von Moxonidin das zentrale Nervensystem (ZNS) ist. Es wurde nachgewiesen, dass Moxonidin im Hirnstamm selektiv an I₁-Imidazolin-Rezeptoren bindet. Diese Imidazolin-Rezeptoren sind überwiegend in der rostralen, ventrolateralen Medulla konzentriert – eine Region, die von entscheidender Bedeutung für die zentrale Kontrolle des sympathischen Nervensystems ist. Die Bindung von Moxonidin an den I₁-Imidazolin-Rezeptor bewirkt eine Hemmung der Sympathikus-Aktivität (gezeigt an sympathischen Nervenendigungen des Herzens, der Eingeweide und der Nieren). Beim Menschen führt Moxonidin durch Erniedrigung der Sympathikus-Aktivität zu einer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes und folglich zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes. Die Wirkungen von Moxonidin auf Mortalität und kardio-

vaskuläre Morbidität bei der Therapie der essentiellen Hypertonie sind zur Zeit unbekannt.

Moxonidin unterscheidet sich von anderen verfügbaren zentralwirksamen Antihypertensiva durch eine geringere Affinität zu zentralen Alpha2-Rezeptoren im Vergleich zu den I₁-Imidazolin-Rezeptoren; der Interaktion mit Alpha2-Rezeptoren werden die unerwünschten Wirkungen Müdigkeit und Mundtrockenheit zugeschrieben. Aufgrund der hohen Selektivität zu Imidazolin-Rezeptoren sind die aus der Interaktion mit Alpha2-Rezeptoren resultierenden unerwünschten Wirkungen wie Sedierung und Mundtrockenheit – die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen zentralwirksamer Antihypertensiva – deutlich geringer ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Verabreichung wird Moxonidin beim Menschen zu ca. 90 % im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert, unterliegt keinem First-pass-Metabolismus und ist daher zu 88 % bioverfügbar. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Pharmakokinetik von Moxonidin nicht.

Verteilung:

Die Moxonidin-Plasmaspiegelmaxima werden 30 bis 180 Minuten nach Gabe der Filmtablette erreicht.

Moxonidin wird nur zu etwa 7 % an Humanplasmaalbumin gebunden ($V_{d_{98}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Metabolismus:

Moxonidin wird zu 10–20 % metabolisiert, und zwar hauptsächlich zu 4,5-Dehydromoxonidin und durch Öffnung des Imidazolins zu einem Guanin-Derivat. Das 4,5-Dehydromoxonidin zeigt nur 1/10 und das Guanin-Derivat weniger als 1/100 der blutdrucksenkenden Wirkstärke des Moxonidins.

Elimination:

Die Elimination von Moxonidin und seinen Metaboliten erfolgt fast ausschließlich renal. Über 90 % der applizierten Aktivitätsdosis werden in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung über die Niere ausgeschieden, dagegen nur etwa 1 % über die Fäces. Die kumulierte renale Ausscheidung des unveränderten Moxonidins beläuft sich dabei auf etwa 50–75 %. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Moxonidin im Plasma beträgt 2,2–2,3 Stunden, die renale Eliminationshalbwertszeit 2,6–2,8 Stunden.

Es hat sich gezeigt, dass unter Moxonidin weder bei wiederholter Applikation noch bei eingeschränkter Nierenfunktion trotz der renalen Elimination Kumulation auftritt.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Bluthochdruck:

Bei hypertensiven Patienten wurden keine relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik gegenüber gesunden Probanden beobachtet.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten:

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 bisher keine pharmakokinetischen Studien an Kindern durchgeführt.

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion muss die Dosis an seine individuellen Bedürfnisse angepasst werden. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–60 ml/Minute) ist die AUC um 85 % erhöht, die Clearance ist um 52 % vermindert. Bei diesen Patienten muss die blutdrucksenkende Wirkung von Moxonidin, insbesondere zu Beginn der Behandlung, engmaschig überwacht werden. Darüber hinaus darf eine Einzeldosis von 0,2 mg und eine Tagesdosis von 0,4 mg nicht überschritten werden..

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung

Die Prüfung von Moxonidin in einer Standard-Testbatterie ergab keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

Reproduktionsstudien, die mit Moxonidin durchgeführt wurden, zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität und keine teratogenen Wirkungen.

Embryotoxizität wurde bei trächtigen Ratten nach täglichen Dosen von 3 mg/kg oder höher beobachtet.

In diesem Dosisbereich traten jedoch auch bei den Muttertieren toxische Effekte auf.

Bei trächtigen Kaninchen wurde Embryotoxizität bei der für die Muttertiere toxischen Dosis von 4,9 mg/kg/Tag festgestellt. Bei niedrigeren Dosen wurden ähnliche Effekte nicht beobachtet.

Dosierungen von täglich 3 mg/kg und höher hatten bei Ratten nachteilige Wirkungen auf die Entwicklung und die Lebensfähigkeit der Jungen.

Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit Dosierungen bis zu 3,6 mg/kg/Tag und an Mäusen bis zu 7,5 mg/KG/Tag ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes Risiko durch Moxonidin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Crospovidon Typ A (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Povidon (K25), Eisen(III)-oxid (E 172), Ethylcellulose, Hypromellose, Macrogol 6000 Talkum, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cynt 0,2: 2 Jahre
Cynt 0,3: 2 Jahre
Cynt 0,4: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Cynt 0,2: Nicht über 25 °C lagern.
Cynt 0,3: Nicht über 30 °C lagern.
Cynt 0,4: Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Bliester

Originalpackungen mit:

- 30 Filmtabletten
- 50 Filmtabletten
- 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lilly Pharma Produktion GmbH & Co. KG
Werner-Reimers-Straße 3-4
61352 Bad Homburg
Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung
Tel.-Nr.: 06172-273-2222

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cynt 0,2: 9953.00.00
Cynt 0,3: 9953.01.00
Cynt 0,4: 9953.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.01.1991/18.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt