

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Moxonidina Mylan Generics 0.2 mg compresse rivestite con film  
Moxonidina Mylan Generics 0.4 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Moxonidina Mylan Generics 0.2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 0.2 mg di Moxonidina

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 94.5 mg di lattosio monoidrato.

Moxonidina Mylan Generics 0.4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 0.4 mg di Moxonidina

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 94.3 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Ogni compressa è rotonda, con un diametro di circa 6 mm. Le compresse rivestite con film da 0.2 mg sono rosa chiaro e le compresse rivestite con film da 0.4 mg sono rosa scuro.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Moxonidina Mylan Generics è indicata negli adulti nel trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa di moxonidina, cioè con una dose di 0.2 mg di Moxonidina Mylan Generics al mattino. Se l'effetto terapeutico è insufficiente, dopo tre settimane, la dose può essere aumentata a 0.4 mg. La dose può essere somministrata come dose singola (da prendere al mattino) o in dosi suddivise (mattino e sera). Se i risultati sono ancora insufficienti, dopo altre tre settimane la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 0.6 mg

divisi tra il mattino e la sera. Non devono essere superate dosi singole di 0.4 mg e dosi giornaliere di 0.6 mg.

Il trattamento non deve essere interrotto all'improvviso ma sospeso nell'arco di 2 settimane (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Se la funzionalità renale non è alterata, la dose raccomandata è la stessa che per gli adulti.

##### *Popolazione pediatrica*

Moxonidina Mylan Generics non deve essere somministrata a bambini ed adolescenti minori di 18 anni, poiché i dati di sicurezza ed efficacia disponibili sono insufficienti.

#### Metodo di somministrazione

Poiché l'assunzione concomitante di cibo non influenza la farmacocinetica della moxonidina, Moxonidina Mylan Generics può essere assunta prima, durante o dopo i pasti. Le compresse devono essere ingerite con una sufficiente quantità di liquidi.

#### **4.3. Controindicazioni**

Moxonidina Mylan Generics è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- malattia del nodo del seno
- bradicardia (a riposo HR < 50 pulsazioni/minuto)
- blocco atrio-ventricolare di II o III grado
- insufficienza cardiaca (paragrafo 4.4)

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Casi di vari gradi di blocco AV sono stati segnalati durante l'esperienza post-marketing in pazienti sottoposti a trattamento con moxonidina. Sulla base di questi case report, il ruolo causale di moxonidina nel ritardare la conduzione atrio-ventricolare non può essere completamente escluso. Pertanto, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con una possibile predisposizione a sviluppare un blocco AV.

Quando moxonidina viene usata in pazienti con blocco AV di grado I, deve essere usata un'attenzione speciale per evitare la bradicardia. Moxonidina non deve essere utilizzata in casi di grado maggiore di blocco AV (vedere paragrafo 4.3).

Quando moxonidina è usata nei pazienti con grave malattia coronarica o angina pectoris instabile deve essere esercitata particolare attenzione in quanto vi è una limitata esperienza in questa popolazione di pazienti.

A causa della mancanza di evidenze cliniche a sostegno dell'uso sicuro nei pazienti con insufficienza cardiaca moderata, moxonidina deve essere somministrata con cautela in questi pazienti.

Si consiglia cautela nella somministrazione di moxonidina a pazienti con compromissione della funzione renale in quanto moxonidina viene escreta principalmente attraverso i reni. In questi pazienti è consigliato un attento aggiustamento della dose, soprattutto all'inizio della terapia. Il dosaggio deve essere iniziato con 0,2 mg al giorno e può essere aumentato fino ad un massimo di 0,4 mg al giorno per i pazienti con compromissione della funzione renale di grado moderato (GFR > 30 ml / min, ma <60 ml / min) e fino ad un massimo di 0,3 mg al giorno per i pazienti con grave compromissione della funzione renale (GFR <30 ml / min), se clinicamente indicato e ben tollerato.

Se la moxonidina viene utilizzata in combinazione con un  $\beta$ -bloccante, ed entrambi i trattamenti devono essere interrotti, il  $\beta$ -bloccante deve essere interrotto per primo, e, a seguire moxonidina alcuni giorni dopo.

Nessun effetto rebound della pressione sanguigna è stato osservato dopo la sospensione del trattamento con moxonidina. Tuttavia, è consigliabile non interrompere l'assunzione di moxonidina bruscamente, ma ridurla gradualmente nel corso di un periodo di due settimane.

La popolazione anziana può essere più suscettibile agli effetti cardiovascolari di farmaci che riducono la pressione arteriosa. Pertanto, la terapia deve essere iniziata con la dose più bassa e gli aumenti della dose devono essere introdotti con cautela per evitare le gravi conseguenze che tali reazioni possono comportare.

Moxonidina Mylan Generics contiene lattosio. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit Lapp-lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La somministrazione concomitante di moxonidina con altri agenti antiipertensivi aumenta l'effetto ipotensivo.

La co-somministrazione di antidepressivi triciclici con moxonidina non è raccomandata in quanto gli antidepressivi triciclici possono ridurre l'efficacia dei farmaci antiipertensivi ad azione centrale.

Moxonidina può potenziare l'effetto sedativo degli anti-depressivi triciclici (evitare la prescrizione contemporanea), tranquillanti, alcool, sedativi ed ipnotici.

Moxonidina ha aumentato moderatamente le funzioni cognitive compromesse in soggetti a cui veniva somministrato lorazepam.

Moxonidina può potenziare l'effetto sedativo delle benzodiazepine somministrate contemporaneamente.

Moxonidina viene eliminata mediante escrezione tubulare. Non possono essere escluse interazioni con altri farmaci eliminati attraverso escrezione tubulare.

Tolazodina può ridurre l'effetto di moxonidina in modo dose-dipendente.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

Non si dispone di dati adeguati sull'uso di moxonidina in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato effetti embrio-tossicologici a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

Moxonidina Mylan Generics non deve essere usata durante la gravidanza se non strettamente necessario.

##### Allattamento

Moxonidina Mylan Generics viene escretata nel latte materno, pertanto non deve essere usata durante l'allattamento. Se la terapia con moxonidina è considerata assolutamente necessaria, l'allattamento dovrà essere sospeso.

##### Fertilità

Non si dispone di dati adeguati sull'uso di moxonidina in donne in età fertile.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Tuttavia, sono state segnalate sonnolenza e vertigini. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si effettuano queste attività.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più frequenti segnalati con l'assunzione di moxonidina includono secchezza della bocca, capogiri, astenia e sonnolenza. Questi sintomi spesso diminuiscono dopo le prime settimane di trattamento.

Gli effetti indesiderati (osservati durante gli studi clinici controllati con placebo, con n = 886 pazienti esposti a moxonidina) sono riportati per Classe Sistemica Organica nelle frequenze elencate di seguito:

|                               | Molto comune<br>( $\geq 1/10$ ) | Comune<br>( $\geq 1/100, < 1/10$ )                            | Non comune<br>( $\geq 1/1000, < 1/100$ )               | Molto raro<br>( $< 1/10.000$ ) |
|-------------------------------|---------------------------------|---|--|--------------------------------|
| Patologie endocrine           |                                 |   | Ginecomastia, impotenza e perdita della libido         |                                |
| Disturbi psichiatrici         |                                 | Alterazione dei processi del pensiero, insonnia               | Ansia, nervosismo, anoressia                           |                                |
| Patologie del sistema nervoso |                                 | Disturbi del sonno, cefalea*, capogiri, vertigini, sonnolenza | Sedazione, sincope*                                    |                                |
| Patologie dell'occhio         |                                 |   | Sensazione di secchezza prurito o bruciore degli occhi |                                |
| Patologie                     |                                 |   | Tinnito  |                                |

|  |             |  |  |                   |
|--|-------------|--|--|-------------------|
| dell'orecchio e del labirinto  |             |  |  |                   |
| Patologie cardiache  |             |  | Bradycardia  |                   |
| Patologie vascolari  |             | Vasodilatazione  | Ipotensione * (inclusa ipotensione ortostatica), parestesia degli arti, disturbi della circolazione periferica |                   |
| Patologie gastrointestinali  | Bocca secca | Diarrea, nausea, vomito, dispepsia*, stitichezza ed altri disturbi gastrointestinali |  |                   |
| Patologie epatobiliari   |             |  |  | Reazioni epatiche |
| Patologie della cute e del tessuto cutaneo                               |             | Eruzioni cutanee, prurito  | Angioedema   |                   |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        |             | Dolore alla schiena  | Dolore al collo  |                   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |             | Astenia  | Edema in differenti localizzazioni, debolezza delle gambe, ritenzione idrica, dolore alle paratiroidi          |                   |

*\* non vi era alcun aumento della frequenza rispetto al placebo*

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9. Sovradosaggio

##### *Sintomi di sovradosaggio*

Tra i pochi casi di sovradosaggio che sono stati riportati, una dose di 19,6 mg è stata ingerita in acuto senza esito fatale. I segni e i sintomi riportati includevano: mal di testa, sedazione, sonnolenza, ipotensione, vertigini, astenia, bradicardia, secchezza delle fauci, vomito, affaticamento e dolore addominale superiore. Sulla base delle proprietà farmacodinamiche di moxonidina, negli adulti possono essere attesi i seguenti sintomi: mal di testa, sedazione, sonnolenza, ipotensione, alterazione della regolazione ortostatica, vertigini, astenia, bradicardia,

secchezza delle fauci, affaticamento e dolore addominale superiore. In rari casi compaiono emesi ed aumento transitorio paradossale della pressione sanguigna. In caso di grave sovradosaggio è consigliabile in particolare tenere sotto controllo i disturbi della coscienza e la depressione respiratoria.

Inoltre, alla luce di alcuni studi con alte dosi in animali, possono comparire ipertensione transitoria, tachicardia ed iperglicemia.

#### *Trattamento del sovradosaggio*

In caso di grave sovradosaggio è consigliabile in particolare tenere sotto controllo i disturbi della coscienza e la depressione respiratoria. Il trattamento consiste in misure che possono ridurre l'assorbimento come la lavanda gastrica (se subito dopo l'ingestione), somministrazione di carbone attivo e lassativi, altrimenti è sintomatico.

Non è noto alcun antidoto specifico.

In caso di ipotensione, possono essere prese in considerazione misure di supporto circolatorio quali ad esempio somministrazione di fluidi e dopamina. La bradicardia può essere trattata con atropina. Antagonisti degli  $\alpha$ -recettori possono diminuire o eliminare gli effetti ipertensivi paradossali del sovradosaggio da moxonidina.

#### Popolazione pediatrica

È stato descritto il seguente caso di sovradosaggio involontario in un bambino di 2 anni: il bambino ha ingerito una quantità sconosciuta di moxonidina. La dose massima che avrebbe potuto ingerire era di 14 mg. Il bambino ha presentato i seguenti sintomi: sedazione, coma ipotensivo, miosi e dispnea. Lavanda gastrica, infusioni di glucosio, ventilazione meccanica e riposo hanno portato ad una completa scomparsa dei sintomi in 11 ore.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Classificazione farmacoterapeutica: antiipertensivi, agenti antiadrenergici ad azione centrale, codice ATC: C02AC05.

In vari modelli animali è stato dimostrato che moxonidina possiede un potente effetto antiipertensivo. I dati sperimentali disponibili indicano che il sito d'azione di moxonidina è localizzato a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

Nel tronco encefalico, moxonidina si lega selettivamente ai recettori dell'I<sub>1</sub>-imidazolina. Questi recettori sensibili all'imidazolina si trovano prevalentemente nel midollo rostrale ventrolaterale, un'area critica nel controllo centrale del sistema nervoso simpatico periferico. L'effetto di questa interazione con questi recettori dell'I<sub>1</sub>-imidazolina sembra ridurre l'attività dei nervi simpatici. Questo è stato dimostrato per i nervi simpatici cardiaci, splenici e renali.

Moxonidina differisce dagli altri antiipertensivi ad azione centrale per il fatto di possedere solo una debole affinità per i recettori centrali  $\alpha_2$ -adrenergici paragonata all'affinità per i recettori dell'I<sub>1</sub>-imidazolina. I recettori  $\alpha_2$ -adrenergici sono considerati come la via metabolica intermedia che causa sedazione e secchezza della bocca, gli effetti indesiderati più comunemente osservati con gli antiipertensivi ad azione centrale.

La pressione sistolica e diastolica media viene ridotta sia a riposo che durante l'esercizio. L'effetto di moxonidina sulla mortalità e morbilità cardiovascolare non è noto.

Nell'uomo la moxonidina porta ad una riduzione della resistenza sistemica vascolare e conseguentemente alla riduzione della pressione sanguigna arteriosa.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Moxonidina viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale. Nell'uomo viene assorbito circa il 90% di una dose orale. L'ingestione di cibo non ha effetti sulla farmacocinetica di moxonidina. Non vi è metabolismo di primo passaggio e la biodisponibilità è dell'88%.

### Distribuzione

Solo circa il 7% di moxonidina è legato alle proteine plasmatiche ( $V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$  l/kg). Il picco dei livelli plasmatici di moxonidina viene raggiunto in 30-180 minuti dopo la somministrazione di una compressa rivestita con film.

### Biotrasformazione

Il 10-20% di moxonidina è metabolizzata prevalentemente a 4,5-deidromoxonidina e ad un derivato dell'aminometanamidina, mediante apertura dell'anello imidazolico. L'effetto ipotensivo della 4,5-deidromoxonidina è solo 1/10 e quello del derivato dell'aminometanamidina meno di 1/100 di quello della moxonidina.

### Eliminazione

Moxonidina ed i suoi metaboliti vengono quasi completamente eliminati per via renale. Più del 90% della dose viene eliminato nelle prime 24 ore per via renale, mentre circa l'1% viene eliminato con le feci. L'escrezione cumulativa di moxonidina immodificata è di circa il 50-75%. L'emivita media di eliminazione plasmatica è di 2,2-2,3 ore e l'emivita renale è di 2,6-2,8 ore.

### Caratteristiche nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

In pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale (Filtrazione glomerulare 30-60 ml/min), l'AUC è aumentata dell'85% e la clearance ridotta del 52%. In questi pazienti l'effetto ipotensivo della moxonidina deve essere attentamente monitorato specialmente all'inizio del trattamento. La dose deve essere adattata in modo che la dose massima giornaliera non superi 0.4 mg e la dose singola 0.2 mg.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (Filtrazione glomerulare < 30 ml/min), la clearance è ridotta del 68% e l'emivita di eliminazione è prolungata fino a 7 ore. In questi pazienti il dosaggio di moxonidina deve essere iniziato con 0,2 mg al giorno e può essere aumentato fino ad un massimo di 0,3 mg al giorno, se clinicamente indicato e ben tollerato. In questi pazienti l'effetto ipotensivo della moxonidina deve essere attentamente monitorato specialmente all'inizio del trattamento.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica dei bambini.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenetico.

Studi di tossicità riproduttiva non hanno mostrato effetti sulla fertilità né alcun potenziale teratogenico.

Effetti embriotossici sono stati osservati nei ratti e nei conigli. In uno studio peri-e post-natale nei ratti, sia lo sviluppo che la vitalità della prole sono stati influenzati. Tutti gli effetti sono stati osservati a dosi tossiche per la madre al di sopra dell'esposizione umana.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio monoidrato  
Cropovidone (tipo A)  
Povidone K25  
Magnesio stearato

#### *Film di rivestimento*

Ipromellosa  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 400  
Ossido rosso di ferro (E172)

### **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister in PVC/PVDC/Al da 10, 28, 28x1, 30, 50, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano



## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

039676010 - " 0,2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676022 - " 0,2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676034 - " 0,2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676046 - " 0,2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676059 - " 0,2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676061 - " 0,2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676073 - " 0,4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676085 - " 0,4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676097 - " 0,4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676109 - " 0,4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676111 - " 0,4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039676123 - " 0,4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Luglio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**