

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Physiotens 0,2 mg filmom obložene tablete

Physiotens 0,4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta Physiotens 0,2 mg sadrži 0,2 mg moksonidina.

Jedna filmom obložena tableta Physiotens 0,4 mg sadrži 0,4 mg moksonidina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta Physiotens 0,2 mg sadrži 95,80 mg laktoze. Jedna filmom obložena

tableta Physiotens 0,4 mg sadrži 95,60 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Physiotens 0,2 mg: okrugle, blijedo ružičaste, konveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm s utisnutim "0,2" na jednoj strani

Physiotens 0,4 mg: okrugle, ciglasto crvene, konveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm s utisnutim "0,4" na jednoj strani

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena početna doza moksonidina je 0,2 mg dnevno, a maksimalna dnevna doza 0,6 mg, podijeljena u dvije doze. Maksimalna pojedinačna doza Physiotensa je 0,4 mg. Dnevna doza treba se prilagoditi prema odgovoru bolesnika na liječenje.

Moksonidin se može uzimati s hranom ili bez nje.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega početna doza je 0,2 mg moksonidina dnevno. Ako je potrebno i ako se liječenje dobro podnosi, doza se može povećati na 0,4 mg dnevno kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te na 0,3 mg dnevno kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Doza od 0,3 mg moksonidina se ne može postići ovim lijekom.

Bolesnici na hemodijalizi

Kod bolesnika na hemodijalizi početna doza je 0,2 mg moksonidina dnevno. Ako je potrebno i ako se liječenje dobro podnosi, doza može biti povećana na 0,4 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija

Primjena moksonidina ne preporučuje se u djece i mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

4.3. Kontraindikacije

Moksonidin je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- sindromom bolesnoga sinusnog čvora
- bradikardijom (frekvencija srca u mirovanju <50 otkucaja/min)
- AV blokom 2. ili 3. stupnja
- insuficijencijom srca

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u pomet kod bolesnika koji se liječe moksonidinom zabilježeni su slučajevi AV bloka različitog stupnja. Na temelju tih prijava nuspojava moksonidin se ne može u potpunosti isključiti kao uzrok usporavanja atrioventrikularnog provođenja. Stoga se preporuča oprez kod bolesnika s mogućom predispozicijom za razvoj AV bloka.

Kada se moksonidin koristi u bolesnika s AV blokom 1. stupnja, mora se primijeniti poseban oprez kako bi se izbjegla bradikardija. Moksonidin se ne smije koristiti kod AV bloka višeg stupnja (vidjeti dio 4.3.).

Kada se moksonidin koristi u bolesnika s teškom koronarnom arterijskom bolešću ili nestabilnom anginom pectoris, mora se primijeniti poseban oprez s obzirom na činjenicu da postoji ograničeno iskustvo liječenja te populacije.

S obzirom na to da se moksonidin primarno izlučuje putem bubrega, preporučuje se oprez pri njegovoj primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U takvih je bolesnika potrebno pomno titriranje doze, posebno na početku liječenja.

Liječenje se mora započeti s 0,2 mg dnevno i može se povećati na maksimalno 0,4 mg dnevno kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR > 30 ml/min i < 60 ml/min) te na maksimalno 0,3 mg dnevno kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), ako je klinički indicirano i dobro podnošljivo.

Doza od 0,3 mg moksonidina se ne može postići ovim lijekom.

Ako se moksonidin koristi u kombinaciji s beta blokatorom, a liječenje treba prekinuti, najprije treba prekinuti uzimanje beta blokatora, a tek nakon nekoliko dana i moksonidina.

Iako do sada nije primijećen povratni („rebound“) učinak na krvni tlak nakon prekida liječenja moksonidinom, ne preporučuje se naglo prekidanje liječenja moksonidinom; doza se treba postupno smanjivati tijekom dva tjedna.

Starija populacija može biti podložnija kardiovaskularnom učinku lijekova koji snižavaju krvni tlak. Stoga se liječenje mora započeti najnižom dozom te se doza mora povećavati s oprezom kako bi se izbjegle ozbiljne posljedice do kojih može doći.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili gluukoza- galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena moksonidina i drugih antihipertenziva dovodi do aditivnog učinka.

S obzirom na to da triciklički antidepresivi mogu smanjiti učinkovitost centralno djelujućeg antihipertenziva, ne preporučuje se njihova istodobna primjena s moksonidinom.

Moksonidin može pojačavati sedativne učinke tricikličkih antidepresiva (izbjegavati istodobnu primjenu), anksiolitika, alkohola, sedativa i hipnotika.

Moksonidin je umjereno pojačao oštećenje kognitivnih funkcija u bolesnika koji uzimaju lorazepam. Istodobna primjena moksonidina s benzodiazepinima može pojačati sedativni učinak benzodiazepina.

Moksonidin se izlučuje tubularnom ekskrecijom. Ne može se isključiti interakcija s drugim lijekovima koji se izlučuju tubularnom ekskrecijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni moksonidina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične učinke (vidjeti dio 5.3.) Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Moksonidin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to nužno.

Dojenje

Budući da se moksonidin izlučuje u majčino mlijeko, ne smije se primjenjivati tijekom dojenja. Ako je liječenje moksonidinom apsolutno nužno, dojenje se mora prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja moksonidina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave somnolencije i omaglice, što treba imati na umu pri obavljanju navedenih radnji.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljivane nuspojave kod bolesnika koji uzimaju moksonidin su suha usta, omaglica, astenija i somnolencija. Navedeni simptomi često se smanjuju nakon prvih nekoliko tjedana liječenja.

Nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (primijećene tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja na 886 bolesnika na moksonidinu, s niže navedenom učestalošću):

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	nervoza
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja*, omaglica, vrtoglavica, somnia	sinkopa*
Poremećaji uha i labirinta			tinitus

Srčani poremećaji			bradikardija
Krvožilni poremećaji			hipotenzija* (uključujući ortostatsku)
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	proljev, mučnina, povraćanje, dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus	angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	bol u vratu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija	edem

* nije bila veća učestalost u odnosu na placebo

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

U nekoliko prijavljenih slučajeva predoziranja, bilo je riječ o ingestiji više od 19,6 mg bez fatalnog ishoda. Prijavljeni znakovi i simptomi bili su: glavobolja, sedacija, somnolencija, hipotenzija, omaglica, astenija, bradikardija, suha usta, povraćanje, umor i bol u gornjem dijelu abdomena. U slučaju teškog predoziranja preporučuje se pažljivo nadziranje, posebno zbog mogućnosti poremećaja svijesti i respiratorne depresije.

Dodatno, na temelju nekoliko ispitivanja visokih doza na životinjama, zaključeno je da može doći i do prolazne hipertenzije, tahikardije i hiperglikemije.

Liječenje predoziranja

Nema poznatog specifičnog antidota. U slučaju hipotenzije, preporučuju se opće mjere održavanja cirkulacije, poput nadoknade tekućine i dopamina. Bradikardiju se može liječiti atropinom. Antagonisti alfa receptora mogu umanjiti ili ukloniti paradoksalni hipertenzivni učinak predoziranja moksonidinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi; antiadrenergici koji djeluju centralno, selektivni agonisti imidazolinskih receptora
ATK oznaka: C02AC05

Na različitim životinjskim modelima moksonidin se dokazao potentnim antihipertenzivom. Raspoloživi eksperimentalni rezultati dokazuju da je mjesto antihipertenzivnog djelovanja

moksonidina središnji živčani sustav (SŽS). U moždanom deblu moksonidin selektivno stimulira imidazolinske receptore. Ti imidazolin-senzitivni receptori koncentrirani su u rostralnoj ventrolateralnoj meduli, području odgovornom za centralnu kontrolu perifernih funkcija simpatičkoga živčanog sustava. Stimulacija imidazolinskih receptora smanjuje aktivnost simpatikusa i snižava krvni tlak.

Moksonidin se razlikuje od ostalih simpatolitičkih antihipertenziva po tome što pokazuje znatno niži afinitet vezanja za α_2 -adrenoreceptore u usporedbi s afinitetom vezanja za imidazolinske receptore. Smatra se da je taj niski afinitet vezanja za α_2 -adrenoreceptore odgovoran za malu učestalost sedacije i suhih usta pri primjeni moksonidina.

U ljudi moksonidin snižuje sustavnu vaskularnu rezistenciju i posljedično dovodi do sniženja arterijskog tlaka. Antihipertenzivni učinak moksonidina dokazan je u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim, randomiziranim ispitivanjima. Iako ograničeni, podaci iz jednog otvorenog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja (n=42; primarni ishod apsolutna promjena hipertrofije lijeve klijetke (LVH) nakon 6 mjeseci, na temelju mjerenja kardiovaskularne magnetske rezonancije od strane ispitivača (koji nije bio upoznat s načinom randomizacije ispitanika) pokazuju da uporaba valsartana zajedno s moksonidinom postiže bolje apsolutno smanjenje mase lijeve klijetke (LVM) i indeksa mase lijeve klijetke (LVMI; Mostellerova jednadžba) u usporedbi s liječenjem kombinacijom amlodipina i bendrometiazida (26 g i 13 g/m² prema 18 g i 10 g/m²).

U terapijskom ispitivanju koje je trajalo dva mjeseca, moksonidin je u odnosu na placebo poboljšao inzulinsku osjetljivost 21% u pretilih bolesnika rezistentnih na inzulin s umjerenom hipertenzijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene moksonidin se brzo (t_{max} oko 1 sat) i gotovo potpuno apsorbira iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 88%. To pokazuje zanemariv učinak prvog prolaska kroz jetru.

Uzimanje hrane ne utječe na farmakokinetiku moksonidina.

Distribucija

In vitro je utvrđeno vezanje za proteine plazme oko 7,2 % .

Biotransformacija

U uzorcima ljudske plazme identificiran je samo dehidromoksonidin. Farmakodinamička aktivnost dehidromoksonidina iznosi oko 10% aktivnosti moksonidina.

Eliminacija

Tijekom 24 sata, 78% ukupne doze izlučuje se urinom u obliku nepromijenjenog moksonidina, a 13% doze u obliku dehidromoksonidina. Ostali metaboliti u urinu čine približno 8% doze. Manje od 1% doze eliminira se stolicom.

Vrijeme poluizlučivanja moksonidina je oko 2,5 sata, a njegovog metabolita oko 5 sati.

Farmakokinetika u hipertenzivnih bolesnika

Nisu primijećene značajnije farmakokinetičke promjene u hipertenzivnih bolesnika u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Farmakokinetika u starijih bolesnika

Primijećene su promjene u farmakokinetici u starijih osoba, koje su najvjerojatnije posljedica

smanjene metaboličke aktivnosti i/ili neznatno veće bioraspoloživosti. Međutim, te se farmakokinetičke razlike ne smatraju klinički značajnima.

Farmakokinetika u djece

Primjena moksonidina se ne preporučuje u djece jer nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u toj dobnoj skupini.

Farmakokinetika kod smanjene funkcije bubrega

Izlučivanje moksonidina značajno je povezano s klirensom kreatinina.

Kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (GFR 30-60 ml/min), koncentracija moksonidina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i poluvijek eliminacije su približno 2 puta, odnosno 1,5 puta viši u odnosu na vrijednosti u hipertoničara s normalnom bubrežnom funkcijom (GFR > 90 ml/min). Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), koncentracija moksonidina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i poluvijek eliminacije su približno 3 puta viši. Nakon višekratne primjene lijeka u tih bolesnika ne dolazi do akumulacije. U bubrežnih bolesnika u terminalnoj fazi (GFR < 10 ml/min) na hemodijalizi, AUC je 6 puta viši, a poluvijek eliminacije je 4 puta dulji u usporedbi s hipertenzivnim bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega maksimalne koncentracije moksonidina u plazmi su samo 1,5 – 2 puta više.

Dakle, kod bolesnika s oštećenjem bubrega dozu treba individualno titrirati.

Moksonidin se malim dijelom eliminira hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične učinke kod maternalno toksičnih doza.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala učinak na fertilitet ili teratogeni potencijal. Primijećeni su embriotoksični učinci u štakora nakon doza većih od 9 mg/kg/24 h i u kunića nakon doza većih od 0,7 mg/kg/24 h. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima primijećen je učinak na razvoj i vitalnost kod doza većih od 3 mg/kg/24 h.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
povidon
krospovidon
magnezijev stearat
hipromeloza
etilceluloza
makrogol 6000
talk
željezov oksid crveni (E 172)
titanijev dioksid (E 171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Physiotens 0,2 mg: 2 godine

Physiotens 0,4 mg: 3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Physiotens 0,2 mg: čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Physiotens 0,4 mg: čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (1 x 28), 30 (1 x 30), 60 (2 x 30) ili 90 (3 x 30) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC/Al).

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Koranska 2

10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Physiotens 0,2 mg filmom obložene tablete: HR-H-790867387

Physiotens 0,4 mg filmom obložene tablete: HR-H-577589830

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.