

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PHYSIOTENS 0,2 mg film tablete
PHYSIOTENS 0,4 mg film tablete
Moksonidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta Physiotens 0,2 mg sadrži 0,2 mg moksonidina.
1 film tableta Physiotens 0,4 mg sadrži 0,4 mg moksonidina
Ostali sastojci lijeka: laktoza monohidrat

Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete

Physiotens 0,2 mg: okrugle, konveksne, blijedo ružičaste filmom obložene tablete s utisnutim „0,2“ na jednoj strani

Physiotens 0,4 mg: okrugle, konveksne, ciglasto crvene filmom obložene tablete s oznakom „0,4“ na jednoj strani

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Moksonidin je indiciran u liječenju hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

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.

Kod pacijenata s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega početna doza iznosi 0,2 mg dnevno. Ukoliko je potrebno i ako se liječenje dobro podnosi, doza se može povećati na 0,4 mg kod pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega i do 0,3 mg kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti poglavlje „Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi“).

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi početna doza je 0,2 mg na dan. Ukoliko je potrebno i ako se liječenje dobro podnosi, doza se može povećati na 0,4 mg dnevno. Moksonidin se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i efikasnosti.

4.3. Kontraindikacije

Moksonidin je kontraindiciran kod pacijenata sa:

- preosjetljivošću na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu
- sindromom bolesnog sinusnog čvora
- bradikardijom (frekvencija srca u mirovanju <50 otkucaja/min)
- AV blokom 2. i 3. stepena
- zatajenjem srca

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Slučajevi različitih stepeni AV bloka su zabilježeni u post-marketingškom okruženju kod pacijenta podvrgnutih liječenju moksonidinom. Na temelju tih izvješća o slučajevima, uzročna uloga

moksonidina u odlaganju atrioventrikularnog provođenja se ne može u potpunosti isključiti. Stoga se preporučuje oprez pri liječenju bolesnika s mogućom predispozicijom za razvoj AV bloka.

Kada se moksonidin koristi kod bolesnika s AV blokom 1. stepena, potreban je poseban oprez kako bi se izbjegla bradikardija. Moksonidin se ne smije koristiti kod viših stepeni AV bloka (vidjeti poglavlje "Kontraindikacije").

Kada se moksonidin koristi kod bolesnika s teškom koronarnom arterijskom bolešću ili nestabilnom anginom pectoris, potreban je 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 kod bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Kod takvih je bolesnika potrebno pomno titriranje doze, posebno na početku liječenja. Liječenje treba započeti s 0,2 mg dnevno i može se povećati na maksimalno 0,4 mg dnevno kod pacijenata s umjerenom bolesti bubrega (GFL >30 ml/min ali < 60 ml/min) i do maksimum 0,3 mg dnevno kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min), ako je klinički indicirano i dobro podnošljivo.

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 «*rebound* fenomen» na krvni pritisak, ne preporučuje se naglo prekidanje liječenja moksonidinom; doza se treba postepeno smanjivati tokom dvije sedmice.

Starija populacija može biti osjetljivija na kardiovaskularne efekte lijekova za snižavanje krvnog pritiska. Zbog toga je terapiju potrebno započeti s najnižom mogućom dozom, a dalje doziranje se treba povećavati s oprezom, da bi se izbjegle moguće ozbiljne posljedice ovih reakcija.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena drugih antihipertenziva pojačava hipotenzivni efekat moksonidina.

S obzirom na to da triciklički antidepresivi mogu smanjiti efikasnost centralno djelujućeg anitipertenziva, ne preporučuje se njihova istovremena primjena s moksonidinom. Physiotens može pojačavati sedativni efekat tricikličkih antidepresiva (izbjegavati istovremenu primjenu), anksiolitika, alkohola, sedativa i hipnotika.

Moksonidin je umjereno pojačao oštećenje kognitivnih funkcija kod bolesnika koji uzimaju lorazepam.

Istovremena primjena Physiotensa s benzodiazepinima može pojačati sedacijski efekat benzodiazepina.

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

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema pouzdanih podataka o upotrebi moksonidina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale embrio-toksične efekte (vidi poglavlje 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Moksonidin se ne bi trebao koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko je jasno neophodan.

Dojenje

Moksonidin se izlučuje u majčino mlijeko, te se zbog toga ne bi trebao koristiti tokom dojenja. Ukoliko se terapija moksonidinom smatra apsolutno neophodnom, dojenje bi trebalo prekinuti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu obavljena ispitivanja uticaja moksonidina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Prijavljeni su pospanost i omaglica, što treba imati na umu pri obavljanju navedenih radnji.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivane nuspojave kod bolesnika koji uzimaju moksonidin su suha usta, omaglica, astenija i pospanost. Navedeni simptomi često se smanjuju nakon prvih nekoliko sedmica liječenja. Nuspojave prema sistemu organa (primijećene tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja na 886 bolesnika na moksonidinu, s niže navedenom učestalošću):

| MedDRA Organski sistem | Vrlo često ≥ 1/10 | Često ≥ 1/100 i <1/10 | Manje često ≥ 1/1000 i <1/100 |
|---|----------------------|---|--|
| Srčani poremećaji | | | bradikardija |
| Poremećaji uha i labirinta | | | tinitus |
| Poremećaji nervnog sistema | | glavobolja*, omaglica/vrtoglavica, somnolencija | sinkopa* |
| Krvožilni poremećaji | | | hipotenzija* (uključujući ortostatsku) |
| Poremećaji probavnog sistema | suha usta | proljev, mučnina/povraćanje/dispepsija | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | osip/pruritus | angioedem |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | astenija | edem |
| Poremećaji Mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva | | bol u leđima | bol u vratu |
| Psihijatrijski poremećaji | | nesanica | nervoza |

*nije bila veća učestalost u odnosu na placebo

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U nekoliko prijavljenih slučajeva predoziranja, bilo je riječ o ingestiji više od 19,6 mg bez fatalnog ishoda. Prijavljeni znaci 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 osnovu nekoliko ispitivanja visokim dozama 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 opšte mjere održavanja cirkulacije, poput nadoknade tekućine i dopamina. Bradikardija može biti liječena atropinom.

Antagonisti alfa receptora mogu umanjiti ili ukloniti paradoksalni hipertenzivni efekat predoziranja moksonidinom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

ATC kod: C02AC05 (Antihipertenzivi; antiadrenergici koji djeluju centralno, selektivni agonisti imidazolinskih receptora).

Na različitim životinjskim modelima moksonidin se dokazao potentnim antihipertenzivom. Raspoloživi eksperimentalni rezultati dokazuju da je mjesto antihipertenzivnog djelovanja moksonidina centralni nervni sistem (CNS). U moždanom stablu moksonidin selektivno stimulira imidazolinske receptore. Ti imidazolin-senzitivni receptori koncentrirani su u rostralnoj ventrolateralnoj meduli, području odgovornom za centralnu kontrolu perifernih funkcija simpatičkoga nervnog sistema. Stimulacija imidazolinskih receptora smanjuje aktivnost simpatikusa i snižava krvni pritisak. Moksonidin se razlikuje od ostalih simpatolitičkih antihipertenziva po tome što pokazuje znatno niži afinitet vezanja za α_2 -adrenoreceptore u poređenju s afinitetom vezanja za imidazolinske receptore. Smatra se da je taj niski afinitet vezanja za α_2 -adrenoreceptore odgovoran za malu učestalost pojavljivanja sedacije i suhih usta pri primjeni moksonidina.

Kod ljudi moksonidin dovodi do smanjenja sistemske vaskularne rezistencije i posljedično do sniženja arterijskog pritiska. Antihipertenzivni efekat moksonidina dokazan je u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim, randomiziranim ispitivanjima. Objavljeni podaci pokazuju da je kod hipertoničara s hipertrofijom lijeve komore (LVH), za isto snižavanje krvnog pritiska, korištenje antagonista angiotenzina II (AIIA) zajedno s moksonidinom postiže poboljšanu LHV regresiju u odnosu na slobodnu kombinaciju tiazida i blokatora kalcijevih kanala.

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

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

Uzimanje hrane ne utiče na farmakokinetiku moksonidina.

Raspodjela

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

Biotransformacija

U uzorcima ljudske plazme identificiran je samo dehidrogenirani moksonidin. Farmakodinamička

aktivnost dehidrogeniranog moksonidina je oko 1/10 u odnosu na moksonidin.

Izlučivanje

Tokom 24 sata, 78% ukupne doze izlučuje se urinom u obliku nepromijenjenog moksonidina, a 13% doze u obliku dehidrogeniranog moksonidina. 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 kod hipertenzivnih bolesnika

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

Farmakokinetika kod starijih bolesnika

Primijećene su promjene u farmakokinetici kod starijih osoba, koje su najvjerojatnije posljedica smanjene metaboličke aktivnosti i/ili neznatno veće bioraspodivnosti. Međutim, te se farmakokinetičke razlike ne smatraju klinički značajnima.

Farmakokinetika kod djece

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

Farmakokinetika kod smanjene funkcije bubrega

Izlučivanje moksonidina značajno je povezano s klirensom kreatinina.

Kod umjerene disfunkcije bubrega (GFR 30-60 ml/min), koncentracija moksonidina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i vrijeme poluizlučivanja su približno 2 puta, odnosno 1,5 puta viši u odnosu na vrijednosti kod hipertoničara s normalnom bubrežnom funkcijom (GFR > 90 ml/min).

Kod teškog oštećenja bubrega (GFR < 30 ml/min), koncentracija moksonidina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i vrijeme poluizlučivanja su približno 3 puta viši. Nakon višekratne primjene lijeka kod tih bolesnika ne dolazi do akumulacije. Kod bubrežnih bolesnika u terminalnoj fazi (GFR < 10 ml/min) na hemodijalizi, PIK je 6 puta viši, a vrijeme poluizlučivanja je 4 puta duže u poređenju s hipertenzivnim bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Kod 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 pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične efekte kod maternalno toksičnih doza. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala efekat na fertilitet ili teratogeni potencijal. Primjećeni su embriotoksični efekti kod štakora nakon doza većih od 9 mg/kg/24 h i kod zečeva nakon doza većih od 0,7 mg/kg/24 h. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima primjećen je efekat na razvoj i vitalnost kod doza većih od 3 mg/kg/24 h.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza-monohidrat

Povidon K25

Krospovidon

Magnezij stearat

Hipromeloza 2910

Tečna etil celuloza

Makrogol 6000

Talk

Crveni željezo oksid

Titanij dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo

6.3. Rok trajanja

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 do 25°C.

Physiotens 0,3 mg: čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blisteri za istiskivanje (PVC/PVDC/Alu).

Physotens 0,2 mg pakovanje 28 film tableta.

Physotens 0,4 mg pakovanje 28 film tableta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept u apotekama.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE:

BGP PRODUCTS OPERATIONS GmbH
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

Mylan Laboratories SAS
01400 Chatillon-sur-Chalaronne
Francuska

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3
Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PHYSIOTENS, film tableta, 0,2 mg/1 tableta: 04-07.3.-2-8547/20 od 12.10.2021.

PHYSIOTENS, film tableta, 0,4 mg/1 tableta: 04-07.3.-2-8548/20 od 12.10.2021.