

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Moxogamma 0,2 mg
Moxogamma 0,3 mg
Moxogamma 0,4 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Moxogamma 0,2 mg
Každá tableta obsahuje 0,2 mg moxonidínu.

Moxogamma 0,3 mg
Každá tableta obsahuje 0,3 mg moxonidínu.

Moxogamma 0,4 mg
Každá tableta obsahuje 0,4 mg moxonidínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Moxogamma 0,2 mg
Každá tableta obsahuje 94,5 mg monohydrátu laktózy.

Moxogamma 0,3 mg
Každá tableta obsahuje 94,4 mg monohydrátu laktózy.

Moxogamma 0,4 mg
Každá tableta obsahuje 94,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Moxogamma 0,2 mg
Okrúhla svetloružová tableta s priemerom približne 6 mm.

Moxogamma 0,3 mg
Okrúhla ružová tableta s priemerom približne 6 mm.

Moxogamma 0,4 mg
Okrúhla tmavoružová tableta s priemerom približne 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna alebo primárna hypertenzia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Moxonidín sa má titrovať individuálne. Všeobecne, terapeutická denná dávka je 0,2 mg až 0,4 mg moxonidínu.

Liečba má začať s najnižšou dávkou moxonidínu, t.j. 0,2 mg moxonidínu (denne, čo zodpovedá 1 filmom obalenej tablete Moxogammy 0,2 mg) ráno.

Ak sa nemôže nedosiahnuť uspokojivá odpoveď, dávka sa môže najskôr po troch týždňoch zvýšiť na 0,4 mg moxonidínu denne, podaná ako 2 filmom obalené tablety Moxogammy 0,2 mg ráno alebo 2 rozdelené denné dávky Moxogammy 0,2 mg (1 filmom obalená tableta ráno a 1 filmom obalená tableta večer). Ak po ďalších troch týždňoch liečby je odpoveď stále neuspokojivá, dávka sa môže zvýšiť na maximálne 0,6 mg v rozdelených dávkach (ráno a večer).

Pre uľahčenie dávkovania sú k dispozícii filmom obalené tablety Moxogammy 0,3 mg a Moxogammy 0,4 mg.

Jednorazová dávka 0,4 mg moxonidínu a denná dávka 0,6 mg moxonidínu sa nemá prekročiť.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR nad 30 ml/min, ale pod 60 ml/min) nemá jednorazová dávka presiahnuť 0,2 mg a denná dávka nemá presiahnuť 0,4 mg moxonidínu.

U hemodialyzovaných pacientov je začiatočná dávka 0,2 mg denne. Ak je to potrebné a dobre tolerované, dávka sa môže zvýšiť na 0,4 mg denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a na 0,3 mg denne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pretože sa moxonidín výrazne nemetabolizuje v pečeni, nemožno očakávať žiadny väčší vplyv na farmakokinetiku a odporúčané dávky pre pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú rovnaké ako bežné odporúčané dávky pre dospelých.

Pediatrická populácia

Moxonidín sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov z dôvodu chýbania údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Tablety sa majú užívať s dostatočným množstvom tekutín. Tablety sa môžu užívať spolu s jedlom alebo bez jedla..

Dĺžka liečby nie je obmedzená.

Aj keď v obmedzenom počte štúdií nebol pozorovaný rebound fenomén na krvný tlak po náhlom vysadení moxonidínu, neodporúča sa - ako je to pri všetkých antihypertenzívach – náhle ukončiť liečbu s moxonidínom. Moxonidín sa má vysadzovať postupne v priebehu 2 týždňov.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- syndróm chorého sínusu
- atrioventrikulárna blokáda 2. a 3. stupňa
- bradykardia (srdcová frekvencia v pokoji nižšia ako 50 úderov/min)
- kardiálna insuficiencia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov užívajúcich moxonidín boli počas sledovania po uvedení lieku na trh hlásené prípady rôznych stupňov AV blokad. Na základe týchto hlásení sa kauzálna úloha moxonidínu v predĺžení átrioventrikulárneho vedenia nedá úplne vylúčiť. Pri liečbe pacientov s možnou predispozíciou pre vznik AV blokády je preto potrebná zvýšená opatrnosť.

Ak moxonidín užívajú pacienti s átrioventrikulárnou blokádou 1. stupňa, musí im byť venovaná osobitná starostlivosť, aby sa predišlo bradykardii. Moxonidín sa nesmie používať pri vyššom stupni átrioventrikulárnej blokády (pozri časť 4.3).

Ak moxonidín užívajú pacienti so závažným koronárnym arteriálnym ochorením alebo nestabilnou angínou pectoris, musí im byť venovaná osobitná starostlivosť z toho dôvodu, že sú len obmedzené skúsenosti v tejto populácii pacientov.

Pozornosť sa odporúča pri podávaní moxonidínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože moxonidín sa primárne vylučuje obličkami. U týchto pacientov sa odporúča dôkladná titrácia dávky, najmä na začiatku liečby. Má sa začať s dávkou 0,2 mg denne a môže sa zvýšiť na maximálne 0,4 mg denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR nad 30 ml/min, ale menej ako 60 ml/min) a na maximálne 0,3 mg denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min), ak je klinicky indikovaná a je dobre tolerovaná.

Ak sa moxonidín používa v kombinácii s betablokátormi a obidve liečby sa musia ukončiť, betablokátor sa vysadí ako prvý a neskôr moxonidín po niekoľkých dňoch. Doteraz nebol pozorovaný opätovný vzostup krvného tlaku (rebound účinok) po prerušení liečby moxonidínom. Avšak neodporúča sa náhle ukončiť liečbu moxonidínom, ale dávka sa má postupne znižovať v priebehu 2 týždňov.

Starší ľudia môžu byť citlivejší na kardiovaskulárne účinky liekov znižujúcich krvný tlak. Liečba sa má preto začať najnižšou dávkou a dávka sa má zvyšovať s opatrnosťou, aby sa zabránilo možným závažným následkom týchto reakcií.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo–galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie iných antihypertenzív zosilňuje hypotenzný účinok moxonidínu.

Keďže tricyklické antidepresíva môžu znižovať účinok centrálne pôsobiacich antihypertenzív, neodporúča sa súbežné podávanie tricyklických antidepresív s moxonidínom.

Moxonidín môže zosilniť sedatívny účinok tricyklických antidepresív (vyvarujte sa ich predpisovaniu), trankvilizérov, alkoholu, sedatív a hypnotík.

Moxonidín mierne zhoršuje kognitívne funkcie u pacientov užívajúcich lorazepam. Moxonidín môže zvýšiť sedatívny účinok súbežne užívaných benzodiazepínov.

Moxonidín sa vylučuje tubulárnou sekréciou. Nie je vylúčená možnosť interakcie s inými liekmi, ktoré sa vylučujú tubulárnou sekréciou. Štúdie s digoxínom a hydrochlorotiazidom však nepreukázali žiadne dôkazy o interakciách. Orálna biologická dostupnosť glibenklamidu bola znížená o 11 %.

Tolazolín môže v závislosti od dávky znižovať účinok moxonidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití moxonidínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Moxonidín sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu moxonidínom.

Dojčenie

Moxonidín sa vylučuje do materského mlieka. P reto sa moxonidín nemá užívať počas dojčenia. Ak je liečba moxonidínom nevyhnutne potrebná, má sa prestať s dojčením.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Liečba hypertenzie týmto liekom si vyžaduje pravidelné lekárske sledovanie. Z dôvodu rôznych reakcií, ktoré sa vyskytujú individuálne (napr. závraty, ospalosť), sa schopnosť reakcie môže zmeniť natoľko, že je znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo vykonávať nebezpečné činnosti. To platí najmä na začiatku liečby, zvyšovaní dávky a zámene lieku, ako aj v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky hlásené pacientmi užívajúcimi moxonidín zahŕňajú suchosť v ústach, závraty, celkovú slabosť a somnolenciu. Tieto príznaky často ustúpia po niekoľkých týždňoch od začiatku liečby.

Nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s n=886 pacientmi vystavených moxonidínu, čo má za následok nižšie uvedené frekvencie:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 to <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 to <1/100)
Psychické poruchy		Insomnia	Nervozita,
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy*, závrat/vertigo, somnia	Synkopa*,
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Bradykardia
Poruchy ciev			Hypotenzia*, (vrátane ortostatickej)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Suchosť v ústach	Hnačka, nauzea/vracanie, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky/svrbenia	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta	Bolesť krku
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Celková slabosť (asténia)	Edém

* frekvencia nebola zvýšená v porovnaní s placebom

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené užitie akútnych dávok až do 19,6 mg, ale bez fatálnych následkov. Hlásené prejavy a príznaky zahŕňali bolesť hlavy, sedáciu, somnolenciu, hypotenziu, závrat, asténiu, bradykardiu, suchosť v ústach, vracanie, únavu a bolesť v hornej časti žalúdka. V prípade závažného predávkovania sa odporúča pozorné sledovanie, najmä porúch vedomia a útlmu dýchania.

Pri neúmyselnom predávkovaní u 2-ročného dieťaťa, pri ktorom sa podalo neznáme množstvo moxonidínu (až do 14 mg,) sa vyskytli nasledujúce príznaky: útlm (sedácia), hypotenzná kóma, mióza a dyspnoe. Po výplachu žalúdka, infúziách glukózy, mechanickej ventilácii a zabezpečení pokoja príznaky úplne vymizli v priebehu 11 hodín.

Na základe niekoľkých štúdií, v ktorých sa podávali vysoké dávky zvieratám, môže tiež dôjsť k ortostatickej dysregulácii, paradoxnému zvýšeniu krvného tlaku, tachykardii a hyperglykémii.

Liečba intoxikácie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade hypotenzie sa na podporu cirkulácie môžu doplniť tekutiny a zväžiť podanie dopamínu. Bradykardia sa môže liečiť atropínom.

Antagonisty α -receptorov môžu znížiť alebo odstrániť paradoxný hypertenzný účinok predávkovania moxonidínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antiadrenergické liečivá s centrálnym účinkom, agonisty imidazolínových receptorov
ATC kód: C02AC05

Na rôznych zvieracích modeloch sa preukázalo, že moxonidín je silná antihypertenzná látka. Dostupné experimentálne údaje presvedčivo naznačujú, že miestom antihypertenzívneho účinku moxonidínu je centrálny nervový systém (CNS).

V mozgovom kmeni sa preukázalo, že moxonidín selektívne interaguje s I₁-imidazolínovými receptormi. Tieto imidazolín- senzitivne receptory sú koncentrované v rostrálnej ventrolaterálnej dreni, v oblasti kritickej pri centrálnej kontrole periférneho sympatického nervového systému. Čistý účinok tejto interakcie s I₁-imidazolínovými receptormi vedie k zníženej aktivite sympatických nervov (preukázané u kardiálnych, splachnických a renálnych sympatických nervov).

U ľudí zníženie aktivity sympatického nervového systému počas liečby moxonidínom vedie k zníženiu systémového vaskulárneho odporu a následne k zníženiu arteriálneho krvného tlaku.

Účinky moxonidínu na úmrtnosť a kardiovaskulárnu morbiditu počas liečby esenciálnej hypertenzie nie sú v súčasnosti známe.

Moxonidín sa líši od iných dostupných centrálnie pôsobiacich antihypertenzív v tom, že vykazuje iba nízku afinitu k centrálnym α_2 -adrenergným receptorom v porovnaní s I₁-imidazolínovými receptormi. Alfa₂-adrenergné receptory sa považujú za molekulárny cieľ, ktorým je sprostredkovaná sedácia a suchosť v ústach, čo sú najčastejšie nežiaduce účinky centrálnie pôsobiacich antihypertenzív.

Z dôvodu vysokej selektivity na imidazolínové receptory sú nežiaduce účinky vyplývajúce z interakcie s α_2 receptormi, ako sú sedácia a suchosť v ústach – najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky centrálnie pôsobiacich antihypertenzív – významne menej výrazné.

Publikované údaje ukazujú, že u hypertenzných pacientov s hypertrofiou ľavej komory (HLK), ktorí súbežne dostávali na zníženie krvného tlaku antagonistu angiotenzínu II (AIIA) a moxonidín, sa dosiahlo zlepšenie poklesu HLK v porovnaní s voľnou kombináciou tiazidu a blokátora kalciových kanálov.

V dvojmesačnej klinickej štúdií moxonidín zlepšil index citlivosti na inzulín u pacientov s nadváhou a inzulín rezistentných pacientov so stredne ťažkou hypertenziou o 21 % v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa moxonidín rýchlo (t_{max} ~1 hod) a takmer úplne absorbuje z horného gastrointestinálneho traktu. Nepodlieha „first pass“ účinku v pečeni a jeho biologická dostupnosť je 88 %. Príjem jedla neinterferuje s moxonidínom.

Distribúcia

Maximálne plazmatické hladiny moxonidínu sa dosiahnu za 30 – 180 minút po užití filmom obalenej tablety. Podľa *in vitro* testov len približne 7,2 % moxonidínu sa viaže na plazmatické bielkoviny ($Vd_{ss}=1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Biotransformácia

Moxonidín je z 10 – 20 % metabolizovaný, hlavne na 4,5-dehydromoxonidín a otvorením imidazolínového kruhu na derivát guanidínu. Antihypertenzný účinok 4,5 – dehydromoxonidínu je iba 1/10 a derivátu guanidínu len 1/100 z účinku moxonidínu.

Eliminácia

Moxonidín a jeho metabolity sa vylučujú takmer úplne obličkami. Viac ako 90 % podanej dávky sa vylučuje obličkami počas prvých 24 hodín po podaní, len asi 1 % sa vylučuje stolicou. Kumulatívna renálna exkrécia nezmeneného moxonidínu je asi 50 – 75 %.

Stredný polčas plazmatickej eliminácie moxonidínu je 2,2 – 2,3 hodín a polčas renálnej eliminácie je 2,6 – 2,8 hodín.

Ukázalo sa, že ani opakované podávanie, ani porucha funkcie obličiek nevedú k akumulácii moxonidínu napriek vylučovaniu obličkami.

Farmakokinetika u pacientov s hypertenziou

U hypertenzných pacientov sa v porovnaní so zdravými jedincami nepozorovali žiadne významné farmakokinetické zmeny.

Farmakokinetika u starších ľudí

Je nepravdepodobné, že by malé rozdiely medzi farmakokinetickými vlastnosťami moxonidínu u zdravých starších a mladších dospelých boli klinicky významné. Pretože nedochádza k akumulácii moxonidínu, nie je potrebná úprava dávkovania, pokiaľ sú funkcie obličiek normálne.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov

U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie.

Farmakokinetika pri poruche funkcie obličiek

Vylučovanie moxonidínu významne koreluje s klírensom kreatinínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dávka musí prispôbiť individuálnym potrebám.

Pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) sa AUC (plocha pod krivkou plazmatických koncentrácií liečiva) zvýšila o 85 % a klírens sa znížil o 52 %. Rovnovážna plazmatická koncentrácia a terminálny polčas sú v porovnaní s hypertenznými pacientmi s normálnou funkciou obličiek (GFR > 90 ml/min) približne 2-násobne a 1,5-násobne vyššie. Maximálne plazmatické koncentrácie moxonidínu sa zvyšujú iba 1,5 až 2-krát.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml) sú rovnovážna plazmatická koncentrácia a terminálny polčas približne 3-krát vyššie. U týchto pacientov sa nepozorovala žiadna neočakávaná akumulácia po opakovanom podaní. U pacientov s terminálnym poškodením funkcie obličiek (GFR <10 ml/min) podstupujúcich hemodialýzu je AUC 6-násobne zvýšený a terminálny polčas v porovnaní s hypertenznými pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Moxonidín sa v malej miere vylučuje hemodialýzou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, reprodukčnej toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Chronická perorálna liečba u potkanov (v dávkach 0,12 - 4 mg/kg) a psov (v dávkach 0,04 - 0,4 mg/kg) počas 52 týždňov odhalila významné účinky moxonidínu iba pri najvyšších dávkach. U potkanov s vysokou dávkou sa zistili mierne poruchy rovnováhy elektrolytov (pokles sodíka v krvi a zvýšenie draslíka, močoviny a kreatinínu) a vracanie a slinenie iba u psov pri vysokých dávkach. Okrem toho bolo u oboch druhov vysokých dávok zrejme mierne zvýšenie hmotnosti pečene.

Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu iba pri toxických dávkach pre matku.

Štúdie na reprodukčnú toxicitu nepreukázali žiaden vplyv na fertilitu, ani žiaden teratogénny potenciál.

Bol pozorovaný embryotoxický účinok u potkanov pri dávkach vyšších ako 3 mg/kg/deň a u králikov pri dávkach vyšších ako 0,7 mg/kg/deň.

V perinatálnej a postnatálnej štúdií bol u potkanov ovplyvnený vývoj, ako aj životaschopnosť potomstva pri dávkach vyšších ako 1 mg/kg/deň.

Štúdie karcinogenity na potkanoch s dávkami do 3,6 mg/kg/deň a na myšiach do 7,5 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz o karcinogénnom riziku moxonidínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohdrát laktózy
krospovidón
povidón K25
stearát horečnatý (Ph. Eur.)

Obal tablety:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol (400)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Transparentné PVC/PVDC/ALU blistrové balenie

Veľkosti balenia

10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40, len ako nemocničné balenie) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Moxogamma 0,2 mg: 58/0031/05-S
Moxogamma 0,3 mg: 58/0032/05-S
Moxogamma 0,4 mg: 58/0033/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. marca 2005
Dátum posledného predĺženia lieku: 7. augusta 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2022