

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Moxonidin–ratiopharm 0,2 mg  
Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg  
Moxonidin–ratiopharm 0,4 mg

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 filmom obalená tableta obsahuje 0,2 mg, 0,3 mg alebo 0,4 mg moxonidínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Moxonidin–ratiopharm 0,2 mg: svetloružové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.  
Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg: ružové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.  
Moxonidin–ratiopharm 0,4 mg: tmavoružové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Obvyklá denná dávka je 0,2 – 0,4 mg moxonidínu. Maximálna denná dávka je 0,6 mg rozdelená do dvoch dávok. Maximálna jednotlivá dávka je 0,4 mg moxonidínu. Dávkovanie má byť prispôbené individuálnej potrebe pacienta.

Liečba sa obvykle začína dávkou 0,2 mg moxonidínu denne. Dávka sa má postupne upravovať v trojtýždenných intervaloch až do dosiahnutia optimálnej hodnoty krvného tlaku. Moxonidin–ratiopharm 0,2 mg

Ak nie je účinok dávky 0,2 mg moxonidínu denne dostatočný, môže sa dávka po najmenej trojtýždennom intervale zvýšiť na 0,4 mg moxonidínu denne (2 tablety Moxonidin–ratiopharm 0,2 mg ráno alebo 1 tableta Moxonidin–ratiopharm 0,2 mg ráno a večer).

Ak je potrebná vyššia dávka, je možné užiť Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg alebo Moxonidin–ratiopharm 0,4 mg.

##### Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg

V prípade dávky 0,3 mg moxonidínu denne sa užíva 1 tableta Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg ráno. Ak nie je účinok dávky 0,3 mg moxonidínu denne dostatočný, môže sa dávka po najmenej trojtýždennom intervale zvýšiť na 0,6 mg moxonidínu denne (1 tableta Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg ráno a večer).

Ak je potrebná nižšia alebo vyššia dávka, je možné užiť Moxonidin – ratiopharm 0,2 mg alebo Moxonidin–ratiopharm 0,4 mg.

#### Moxonidin–ratiopharm 0,4 mg

V prípade dávky 0,4 mg moxonidínu denne sa užíva 1 tableta Moxonidin–ratiopharm 0,4 mg ráno.

Ak je potrebná nižšia dávka, je možné užiť Moxonidin–ratiopharm 0,2 mg alebo Moxonidin–ratiopharm 0,3 mg.

U pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie obličiek je začiatková dávka 0,2 mg denne. Ak je to nevyhnutné a dobre tolerované, môže sa dávka zvýšiť na 0,4 mg moxonidínu denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a na 0,3 mg moxonidínu denne u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu je začiatková dávka 0,2 mg denne. Ak je to nevyhnutné a dobre tolerované, môže sa denná dávka zvýšiť na 0,4 mg moxonidínu.

#### *Pediatrická populácia*

Liek je určený dospelým pacientom. Bezpečnosť a účinnosť užívania moxonidínu u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

#### Spôsob podávania

Tablety sa užívajú po jedle a zapíjajú sa tekutinou.

Doba trvania užívania lieku nie je obmedzená.

### **4.3 Kontraindikácie**

Moxonidin–ratiopharm je kontraindikovaný v prípade:

- precitlivenosti na moxonidín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- syndrómu chorého sínusu,
- bradykardie (pod 50 tepov/min v pokoji),
- AV bloku 2. alebo 3. stupňa,
- srdcovej nedostatočnosti.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

U pacientov užívajúcich moxonidín boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady rôznych stupňov AV blokad. Na základe týchto hlásení nie je možné úplne vylúčiť príčinnú súvislosť moxonidínu pri predĺžení atrioventrikulárneho vedenia.

Pri liečbe pacientov s možnou predispozíciou k rozvoju AV blokady sa preto odporúča opatrnosť.

Ak užívajú moxonidín pacienti s AV blokádou 1. stupňa, musí im byť venovaná zvláštna starostlivosť, aby sa predišlo bradykardii. Moxonidín sa nesmie užívať pri AV blokádach vyššieho stupňa (pozri časť 4.3).

Ak užívajú moxonidín pacienti s ťažkým koronárnym arteriálnym ochorením alebo nestabilnou angínou pectoris, musí im byť venovaná zvláštna starostlivosť kvôli obmedzeným skúsenostiam u tejto populácie pacientov.

Pozornosť sa odporúča pri podávaní moxonidínu u pacientov s poškodením funkcie obličiek, pretože moxonidín sa vylučuje hlavne obličkami. U týchto pacientov je hlavne na začiatku liečby potrebné opatrne vytitrovať dávku.

Dávkovanie sa má začať s 0,2 mg denne a dávka môže byť zvýšená na maximálne 0,4 mg denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR > 30 ml/min, ale < 60 ml/min) a na maximálne 0,3 mg denne u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min), ak je liečba klinicky indikovaná a dobre tolerovaná.

Ak sa moxonidín užíva v kombinácii s  $\beta$ -blokátorom a liečba musí byť prerušená,  $\beta$ -blokátor sa vysadí ako prvý a moxonidín potom po niekoľkých dňoch.

Doteraz nebol pozorovaný „rebound“ účinok na krvný tlak po prerušení liečby moxonidínom. Jednako sa neodporúča náhle ukončenie liečby, namiesto toho sa má dávka znižovať postupne počas dvoch týždňov.

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

Liek obsahuje laktózu. 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 s inými antihypertenzívami: podávanie moxonidínu je bezpečné s tiazidovými diuretikami a blokátormi kalciových kanálov. Súbežné podávanie týchto a iných antihypertenzív zvyšuje hypotenzívne pôsobenie moxonidínu.

Tricyklické antidepresíva môžu znižovať účinnosť centrálnych antihypertenzív, neodporúča sa preto súbežné podávanie tricyklických antidepresív s moxonidínom. Moxonidín môže zosilniť sedatívny účinok tricyklických antidepresív (vyhnúť sa súbežnému predpisaniu), trankvilizérov, alkoholu, sedatív a hypnotík.

Moxonidín mierne zhoršuje kognitívne funkcie u jedincov užívajúcich lorazepam. Moxonidín môže pri súbežnom užívaní zvýšiť sedatívny účinok benzodiazepínov.

Moxonidín sa vylučuje tubulárnou sekréciou. Nemožno vylúčiť interakcie s inými liekmi, ktoré sa vylučujú tubulárnou sekréciou.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití moxonidínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxické účinky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Moxonidín má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

##### Dojčenie

Moxonidín sa vylučuje do materského mlieka, nemá sa preto užívať počas dojčenia. Ak je liečba moxonidínom absolútne nevyhnutná, dojčenie sa má ukončiť.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bola hlásená ospalosť a závraty. Toto je potrebné zobrať do úvahy pri vykonávaní týchto činností.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### *Zhrnutie bezpečnostného profilu*

Na začiatku liečby moxonidínom sa najčastejšie môže objaviť sucho v ústach, bolesť hlavy, závrat, celková slabosť, pocit slabosti a ospalosť. Vo väčšine prípadov však tieto účinky ustúpia po niekoľkých týždňoch liečby.

##### *Zoznam nežiaducich reakcií*

Frekvencie nežiaducich udalostí sú zaradené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky podľa tried organových systémov (pozorované počas placebo kontrolovaných klinických skúšaní s  $n = 886$  pacientmi vystavenými moxonidínu viedlo k nižšie uvedeným frekvenciám):

<u>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</u>	<u>Veľmi časté</u> $\geq 1/10$	<u>Časté</u> $\geq 1/100$ až $< 1/10$	<u>Menej časté</u> $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy*, závrat, vertigo, ospalosť	synkopa*
Poruchy ciev			hypotenzia* (vrátane ortostatickej)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	hnačka, nauzea, vracanie, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, svrbenie	angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia	edém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	bolesť krku
Psychické poruchy		nespavosť	nervozita

\* v porovnaní s placebo nebola vyššia frekvencia

#### 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**

### *Symptómy*

V niekoľkých prípadoch predávkovania, ktoré boli hlásené, dávka až do 19,6 mg užitá naraz nemala za následok smrť. Hlásené znaky a príznaky zahŕňali: bolesť hlavy, útlm, ospalosť, hypotenziu, závraty, asténiu, bradykardiu, sucho v ústach, vracanie, únavu a abdominálne bolesti. V prípade ťažkého predávkovania sa odporúča starostlivo sledovať poruchy vedomia a útlm dýchania.

Okrem toho, vychádzajúc z niekoľkých štúdií vysokých dávok u zvierat, sa môže tiež vyskytnúť dočasná hypertenzia, tachykardia a hyperglykémia.

#### *Liečba*

Moxonidín nemá špecifické antidotum. V prípade hypotenzie sa môžu na podporu cirkulácie doplniť tekutiny a zväžiť podanie dopamínu. Bradykardia sa môže liečiť atropínom.

Antagonisty  $\alpha$ -receptorov môžu znížiť alebo zrušiť paradoxný hypertenzný účinok predávkovania moxonidínom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, ATC kód: CO2AC05.

Údaje z experimentov na rôznych zvieracích modeloch preukázali antihypertenzný účinok moxonidínu. Dostupné experimentálne údaje ukazujú, že moxonidín je centrálné pôsobiace antihypertenzívum. Mechanizmus spočíva v selektívnej väzbe moxonidínu na  $I_1$ -imidazolínové receptory, ktoré sú lokalizované v mozgovom kmeni, a to v rostrálnej ventrálnu-laterálnej oblasti predĺženej miechy. Táto oblasť je považovaná za centrum pre reguláciu periférneho sympatikového nervového systému. Stimulácia imidazolínových receptorov sa prejaví znížením aktivity sympatiku a nižším krvným tlakom.

Väzbou moxonidínu na  $I_1$ -imidazolínové receptory sa znižuje aktivita sympatiku (preukázané na sympatikových nervových zakončeniach kardiálnych, intestinálnych a renálnych). Zníženie aktivity sympatiku vedie ku zníženiu systémovej periférnej rezistencie ciev a následne ku zníženiu krvného tlaku.

Moxonidín sa líši od ostatných dostupných, centrálnu pôsobiacich antihypertenzív predovšetkým nižšou afinitou k centrálnym  $\alpha_2$ -adrenoreceptorom v porovnaní s  $I_1$ -imidazolínovými receptormi. Nežiaduce účinky centrálnu pôsobiacich antihypertenzív ako napr. sucho v ústach a únava, sú spôsobené interakciou s  $\alpha_2$ -adrenoreceptorami. Z dôvodu vysokej selektivity moxonidínu pre imidazolínové receptory majú tieto nežiaduce účinky (sucho v ústach a útlm) v prípade moxonidínu nízky výskyt.

U ľudí moxonidín vedie k redukcii systémovej cievnej rezistencie a následkom toho k zníženiu krvného tlaku. Antihypertenzívny účinok moxonidínu bol potvrdený v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných randomizovaných štúdiách. Publikované údaje preukázali, že u hypertonikov s hypertrofiou ľavej komory (left ventricular hypertrophy; LVH) sa, pri porovnateľnej redukcii krvného tlaku, pri užívaní antagonistu angiotenzínu II (AIIA) súběžne s moxonidínom dosiahlo zlepšenie regresie LVH v porovnaní s voľnou kombináciou tiazidu s blokátorom kalciového kanála.

Pri terapeutických skúškach trvajúcich dva mesiace, moxonidín zvýšil index citlivosti na inzulín o 21 % v porovnaní s placebom u obežných pacientov a pacientov s inzulínovou rezistenciou s miernou hypertenziou.

V klinickej štúdii s 1938 pacientami s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (NYHA klasifikácia II-IV) liečených skúšanou formou s riadeným uvoľňovaním a vyššími priemernými dávkami moxonidínu (0,5 až 3 mg denne) sa pozorovala zvýšená úmrtnosť v skupine užívajúcej moxonidín. Štúdia bola preto predčasne ukončená.

U pacientov liečených obvyklými dávkami formy moxonidínu, ktorá je teraz na trhu (Moxonidin – ratiopharm), nie sú obdobné obavy o bezpečnosť liečby.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní je moxonidín rýchlo a skoro úplne vstrebaný z hornej časti gastrointestinálneho traktu ( $t_{max}$  asi 1 h).

Biologická dostupnosť je približne 88 %, nepodlieha významne efektu prvého prechodu pečeňou. Prijem potravy nemá vplyv na farmakokinetiku.

### *Distribúcia*

Väzba na plazmatické bielkoviny zistená *in vitro* bola okolo 7,2 %.

### *Biotransformácia*

V plazme bol pozitívne zistený len dehydrogenovaný moxonidín. Farmakodynamická účinnosť dehydrogenovaného moxonidínu je asi 1/10 v porovnaní s moxonidínom.

### *Eliminácia*

Počas 24 hodín 78 % celkovej dávky bolo v nezmenenej forme vylúčených močom a 13 % bolo vylúčených ako dehydrogenovaný moxonidín. Iné menej významné metabolity v moči tvorili asi 8 %. Menej ako 1 % bolo vylúčené stolicou.

Vylučovanie moxonidínu a jeho metabolitov je rýchle (polčas eliminácie asi 2,5 až 5 hodín).

### Farmakokinetika u pacientov s hypertenziou

Žiadne farmakokinetické zmeny neboli pozorované v porovnaní so súborom zdravých dobrovoľníkov.

### Farmakokinetika u starších osôb

Boli pozorované vekom podmienené zmeny farmakokinetiky. Pravdepodobne sú spôsobené zníženou metabolickou aktivitou a/alebo slabo zvýšenou biologickou dostupnosťou. Tieto farmakokinetické rozdiely nie sú klinicky významné.

### Farmakokinetika u detí

Podanie moxonidínu sa u detí neodporúča. Neboli robené žiadne farmakokinetické štúdie u detí.

### Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek

Vylučovanie moxonidínu signifikantne koreluje s klírensom kreatinínu. U pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR 30-60 ml/min) ustálené plazmatické koncentrácie a polčas eliminácie sú približne 2-krát a 1,5-krát vyššie v porovnaní s hypertonikmi s normálnou funkciou obličiek (GFR viac ako 90 ml/min). U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR menej ako 30 ml/min) ustálená hladina plazmatickej koncentrácie a polčas eliminácie sú 3-krát vyššie. U týchto pacientov po viacnásobnom podaní nedochádzalo ku akumulácii moxonidínu. V konečných štádiách renálnej insuficiencie u hemodialyzovaných pacientov (GFR menej ako 10 ml/min) plazmatická koncentrácia a polčas eliminácie sú 6-krát a 4-krát vyššie. U pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek maximálne plazmatické koncentrácie moxonidínu sú len 1,5 až 2-krát vyššie vo všetkých skupinách.

U pacientov s poškodením funkcie obličiek má byť dávkovanie individuálne prispôbené.

Moxonidín sa v malom množstve eliminuje hemodialýzou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne účinky na fertilitu a žiadny teratogénny potenciál.

Embryotoxický účinok bol pozorovaný u potkanov pri dávke 9 mg/kg/deň a vyššej a u králikov pri dávke viac ako 0,7 mg/kg/deň. V perinatálnej a postnatálnej štúdií s potkanmi bol ovplyvnený vývin ako aj životaschopnosť mláďat pri dávke 3 mg/kg/deň a vyššej.

Na základe štúdií akútnej toxicity moxonidínu bola stanovená  $LD_{50}$  takto:

u myši 320 mg/kg pre obidve pohlavia, u potkanov 115 mg/kg pre samice a 143 mg/kg pre samcov. Štúdie chronickej toxicity u potkanov (dávky 0,3-1,2 mg/kg/deň) a psov (dávky 0,04-1,16 mg/kg/deň) trvajúce 26 týždňov nepreukázali žiadne toxické príznaky ani histologicky potvrdené orgánové postihnutie.

Štúdie karcinogenity u potkanov (dávky 0,1-3,6 mg/kg) nepreukázali karcinogénne vlastnosti moxonidínu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

laktóza, monohydrát

povidón

krospovidón

stearát horečnatý

Opadry Y-1-7000 obsahujúca: oxid titaničitý (E171), hypromelózu, makrogol 400; červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompability**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Vlastnosti a zloženie obalu, veľkosť balenia**

PVC/PVDC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

Veľkosť balenia: 28, 30, 60, 98 alebo 100 tabliet.

### **6.6 Upozornenie na spôsob zaobchádzania s liekom**

Nie sú potrebné žiadne zvláštne upozornenia.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Moxonidín–ratiopharm 0,2 mg: 58/0009/07-S

Moxonidín–ratiopharm 0,3 mg: 58/0010/07-S

Moxonidín–ratiopharm 0,4 mg: 58/0011/07-S

**9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. januára 2012

**10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

November 2022