

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Moxogamma[®] 0.4, 0,4 mg, film tablete

INN: moksonidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 0,4 mg moksonidina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 94,3 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Okrugle film tablete tamnoružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Esencijalna ili primarna hipertenzija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Moksonidin treba dozirati individualno. Terapijska dnevna doza je 0,2 mg do 0,4 mg moksonidina.

Terapiju treba započeti najmanjom dozom moksonidina, tj. 0,2 mg moksonidina (što odgovara jednoj film tableti leka Moxogamma 0.2) svakog dana ujutru.

Ukoliko još uvek nije postignut zadovoljavajući odgovor, najranije nakon tri nedelje doza se može povećati do 0,4 mg data kao dve film tablete leka Moxogamma 0.2 ujutru ili dve podeljene dnevne doze leka Moxogamma 0.2 (jedna film tableta ujutru i jedna film tableta uveče).

Ukoliko je naznačena veća dnevna doza, radi lakšeg doziranja, dostupne su jačine od 0,3 mg i 0,4 mg film tablete leka Moxogamma.

Pojedinačna doza od 0,4 mg moksonidina kao i maksimalna dnevna doza od 0,6 mg moksonidina ne smeju biti prekoračene.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (engl. *glomerular filtration rate*, GFR većim od 30 mL/min, ali manjim od 60 mL/min), pojedinačna doza ne treba da bude veća od 0,2 mg, a dnevna doza ne treba da bude veća od 0,4 mg moksonidina.

Kod pacijenata na hemodijalizi, početna doza je 0,2 mg moksonidina na dan. Ukoliko je potrebno i ukoliko se dobro podnosi, doza se može povećati do 0,4 mg na dan kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i do 0,3 mg na dan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu dostupne studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da moksonidin nije pod značajnijim uticajem metabolizma jetre, ne može se očekivati veći uticaj na farmakokinetiku, a preporuka doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre je ista kao i za odrasle.

Pedijatrijska populacija

Moksonidin se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Tablete treba progutati sa dovoljnom količinom tečnosti. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Trajanje lečenja nije ograničeno.

Iako povratni efekat na krvni pritisak nije primećen u ograničenom broju studija nakon naglog prekida moksonidina, nije preporučljivo - kao što je to uobičajeno kod svih antihipertenziva - naglo prekinuti lečenje moksonidinom. Moksonidin treba ukidati postepeno u periodu od 2 nedelje.

4.3. Kontraindikacije

Moksonidin je kontraindikovano u slučajevima:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.;
- sindroma bolesnog sinusnog čvora (*sick sinus syndrome*);
- atrioventrikularnog bloka drugog ili trećeg stepena;
- bradikardije (frekvencija srca u mirovanju manja od 50 otkucaja/minuti);
- teške srčane insuficijencije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opisani su slučajevi različitog stepena atrioventrikularnog (AV) bloka kod pacijenata tokom postmarketinške primene leka. Na osnovu tih izveštaja, ne može se odbaciti veza primene moksonidina sa kašnjenjem atrioventrikularnog sprovođenja. Zato se preporučuje oprez prilikom terapije pacijenata sa mogućom predispozicijom na razvoj AV bloka.

Kada se koristi kod pacijenata sa AV blokom prvog stepena, moksonidin treba primeniti uz poseban oprez kako bi se izbegla bradikardija. Moksonidin se ne sme koristiti kod pacijenata sa višim stepenom AV bloka (videti odeljak 4.3).

Kada primenjuje kod pacijenata sa teškim oboljenjem koronarnih arterija ili nestabilnom anginom pektoris, moksonidin treba primeniti uz poseban oprez usled ograničenog iskustva kod ovih pacijenata.

Savetuje se oprez pri primeni moksonidina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega jer se moksonidin primarno izlučuje putem bubrega. Kod ovih pacijenata je neophodno pažljivo prilagođavanje doze, posebno na početku terapije. Doziranje treba započeti sa 0,2 mg na dan, a potom se doza može povećavati do maksimalno 0,4 mg na dan kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR > 30 mL/min ali

< 60 mL/min) i do 0,3 mg na dan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min), ukoliko je to klinički indikovano i ukoliko se dobro podnosi.

Ukoliko se moksonidin koristi u kombinaciji sa nekim beta-blokatorom, a obe terapije treba prekinuti, prvo treba prekinuti primenu beta-blokatora, a zatim primenu moksonidina posle nekoliko dana.

Do sada nije primećeno povratno („rebound“) dejstvo na krvni pritisak posle prekida terapije moksonidinom. Bez obzira na to, ne preporučuje se nagli prekid uzimanja leka, umesto toga dozu treba redukovati postepeno tokom perioda od dve nedelje.

Starija populacija je osetljivija na kardiovaskularne efekte lekova za snižavanje krvnog pritiska. Zato je potrebno započeti terapiju sa najmanjom dozom i povećenje doze treba sprovoditi sa oprezom da bi se sprečile ozbiljne reakcija do kojih može doći.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena moksonidina sa drugim antihipertenzivnim lekovima dovodi do pojačanog hipotenzivnog dejstva moksonidina.

S obzirom na to da triciklični antidepresivi mogu da smanje efikasnost antihipertenzivnih lekova sa centralnim dejstvom, ne preporučuje se istovremena primena tricikličnih antidepresiva i moksonidina.

Moksonidin može da potencira sedirajući efekat tricikličnih antidepresiva (izbegavati istovremenu upotrebu), anksiolitika, alkohola, sedativa i hipnotika.

Moksonidin umereno smanjuje kognitivne funkcije kod pacijenata kada se koristi istovremeno sa lorazepamom. Moksonidin može da pojača sedativno delovanje benzodiazepina ako se primenjuju istovremeno.

Moksonidin se izlučuje putem bubrega tubularnom ekskrecijom. Ne mogu se isključiti interakcije sa drugim lekovima koji se izlučuju istim putem. Međutim, studije sa digoksinom i hidrohlorotiazidom nisu dale dokaze o interakcijama. Oralna bioraspoloživost glibenklamida je smanjena za 11%.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o upotrebi moksonidina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale toksično dejstvo na embrion (videti odeljak 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat. Moksonidin ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako nije neophodno.

Dojenje

Moksonidin se izlučuje u majčino mleko. Iz tog razloga ga ne treba koristiti tokom dojenja. Ukoliko je terapija moksonidinom neophodna, mora se prekinuti sa dojenjem.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja moksonidina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lečenje hipertenzije pomoću ovog leka zahteva redovno medicinsko praćenje. Zbog različitih reakcija koje se javljaju individualno (npr. vrtoglavica, pospanost), sposobnost reagovanja može biti promenjena do te mere da je smanjena sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama ili obavljanja opasnih aktivnosti. Ovo se posebno odnosi na početak lečenja, nakon povećanje doze i promene lekova kao i u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva prilikom uzimanja moksonidina su suva usta, vrtoglavica, astenija i pospanost. Ovi simptomi često se smanjuju nakon prvih nekoliko nedelja lečenja.

Neželjena dejstva klasifikovana prema klasi sistema organa i učestalosti (opisana tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja na 886 pacijenata koji su primali moksonidin sa učestalošću navedenom u tabeli u nastavku teksta):

MedDRA klasa sistema organa	Veoma česta (≥1/10)	Česta (≥1/100 do <1/10)	Povremena (≥1/1000 do <1/100)
Kardiološki poremećaji			Bradikardija
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja*, vrtoglavica/vertigo, pospanost	Sinkopa*
Vaskularni poremećaji			Hipotenzija* (uključujući ortostatsku hipotenziju)
Gastrointestinalni poremećaji	Suva usta	Dijareja, mučnina/povraćanje/dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Crvenilo kože/svrab	Angioedem
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene		Astenija	Edem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bolovi u leđima	Bolovi u vratu
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Nervoza

*nije došlo do povećanja učestalosti u poređenju sa placebom

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U nekoliko prijavljenih slučajeva predoziranja doza od 19,6 mg uzeta kao akutna doza nije dovela do smrtnog ishoda. Prijavljeni znaci i simptomi predoziranja su: glavobolja, sedacija, pospanost, hipotenzija, vrtoglavica, astenija, bradikardija, suva usta, povraćanje, zamor i bolovi u gornjem delu abdomena. U slučajevima teškog predoziranja, posebno se savetuje praćenje poremećaja svesti i respiratorne depresije.

Prilikom slučajnog predoziranja kod dvogodišnjeg deteta koje je progutalo nepoznatu količinu moksonidina (najverovatnije 14 mg) pojavili su se sledeći simptomi: sedacija, koma, hipotenzija, mioza i dispneja.

Ispiranje želuca, infuzija glukoze, mehanička ventilacija i odmor doveli su do potpunog nestanka simptoma u roku od 11 sati.

Na osnovu nekoliko studija sa velikim dozama kod životinja, mogu se javiti i ortostatska disregulacija, paradoksalno povećanje krvnog pritiska, tahikardija i hiperglikemija.

Terapija predoziranja:

Specifičan antidot nije poznat. Ukoliko dođe do hipotenzije može da se razmotri cirkulatorna podrška, kao što su tečnosti i primena dopamina. Bradikardija se može lečiti atropinom.

Antagonisti alfa-receptora mogu da smanje ili eliminišu paradoksalna hipertenzivna dejstva prekomerne doze moksonidina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihipertenzivi; agonisti imidazolinskih receptora

ATC šifra: C02AC05

Na različitim životinjskim modelima, moksonidin se pokazao kao veoma efektivan antihipertenziv. Raspoloživi eksperimentalni podaci uverljivo sugerišu da je mesto antihipertenzivnog delovanja moksonidina centralni nervni sistem (CNS).

Unutar moždanog stabla pokazano je da moksonidin selektivno stupa u interakciju sa I1-imidazolinskim receptorima. Ovi receptori su koncentrisani u rostralnoj ventrolateralnoj meduli, oblasti odgovornoj za centralnu kontrolu perifernog simpatičkog nervnog sistema. Neto efekat interakcije sa I1-imidazolinskim receptorima izgleda da razultuje smanjenjem aktivnosti simpatičkih nerava (pokazano za srčane, intestinalne i bubrežne simpatičke nerve).

Kod ljudi, lečenje moksonidinom dovodi do smanjivanja sistemskog vaskularnog otpora i, samim tim, do sniženja arterijskog krvnog pritiska.

Efekti moksonidina na mortalitet i kardiovaskularni morbiditet tokom lečenja esencijalne hipertenzije nisu poznati.

Moksonidin se razlikuje od drugih dostupnih antihipertenzivnih lekova sa centralnim dejstvom ispoljavanjem sasvim slabog afiniteta prema centralnim alfa-2-adrenergičnim receptorima u poređenju sa I1-imidazolinskim receptorima. Neželjena dejstva umora i suvih usta pripisuju se interakciji sa alfa-2 receptorima.

Zbog velike selektivnosti prema imidazolinskim receptorima, neželjena dejstva koja su rezultat interakcije sa alfa-2 receptorima, poput sedacije i suvih usta - najčešćih neželjenih dejstava antihipertenzivnih lekova sa centralnim dejstvom - su znatno manje izraženi.

Objavljeni podaci pokazuju da je kod pacijenata sa hipertenzijom, sa hipertrofijom leve srčane komore (engl. *left ventricular hypertrophy*, LVH), koji su istovremeno primali antagonist angiotenzina II (engl. *angiotensin II antagonist*, AIIA) i moksonidin za snižavanje krvnog pritiska, postignuto poboljšanje smanjenja LVH u poređenju sa slobodnom kombinacijom tiazida i blokatora kalcijumovih kanala.

U dvomesečnom kliničkom ispitivanju, moksonidin je u poređenju sa placebo poboljšao indeks osjetljivosti na insulin za 21% kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom i pacijenata sa insulinskom rezistencijom sa umerenom hipertenzijom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Moksonidin se brzo i gotovo potpuno resorbuje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta posle oralne primene. Nema efekta prvog prolaska, a biološka raspoloživost je 88%. Unos hrane nema uticaja na farmakokinetiku moksonidina.

Distribucija:

Maksimalne vrednosti moksonidina u plazmi se postižu 30 do 180 minuta nakon uzimanja jedne film tablete. Samo se približno 7,2% moksonidina vezuje za humane proteine plazme ($V_{d_{ss}}=1,8\pm 0,4$ L/kg), prema rezultatima *in-vitro* testova.

Biotransformacija:

10-20% moksonidina se metaboliše, uglavnom u 4,5-dehidromoksonidin kao i u derivat gvanidina koji nastaje otvaranjem imidazolinskog prstena. Hipotenzivni efekat 4,5-dehidromoksonidina je samo 1/10, a efekat derivata gvanidina je manji od 1/100 dela efekta koji ima moksonidin.

Eliminacija:

Moksonidin i njegovi metaboliti se eliminišu skoro potpuno putem bubrega. Više od 90% doze se eliminiše preko bubrega tokom prvih 24 sata nakon uzimanja, dok se svega oko 1% eliminiše putem fecesa. Kumulativna eliminacija nepromenjenog moksonidina preko bubrega iznosi oko 50-75%.

Srednje vreme polueliminacije moksonidina iz plazme je 2,2-2,3 sata, a renalno vreme polueliminacije je 2,6-2,8 sati.

Pokazano je da ni ponovljena primena niti poremećena funkcija bubrega ne rezultiraju akumulacijom moksonidina uprkos tome što se moksonidin eliminiše putem bubrega.

Farmakokinetika kod pacijenata sa hipertenzijom

Nisu primećene značajnije farmakokinetičke promene kod pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Farmakokinetika kod starijih

Male razlike u farmakokinetici moksonidina koje su zapažene između zdravih starijih pacijenata i mlađih odraslih osoba nisu klinički značajne. S obzirom na to da nema akumulacije moksonidina, nije potrebno prilagođavanje doze ukoliko je očuvana funkcija bubrega.

Farmakokinetika kod dece

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene kod dece.

Farmakokinetika kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Izlučivanje moksonidina značajno je povezano za klirensom kreatinina. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doza se mora prilagoditi individualnim potrebama.

Kod umerenog oštećenja funkcije bubrega (GFR 30-60 mL/min), vrednost PIK se povećava za 85%, a klirens smanjuje za 52%. Koncentracija moksonidina u plazmi u stanju ravnoteže i poluvreme eliminacije su približno 2 puta, odnosno 1,5 puta veći u odnosu na vrednosti kod pacijenata sa hipertenzijom koji imaju očuvanu funkciju bubrega (GFR > 90 mL/min). Maksimalne koncentracije moksonidina u plazmi povećane su samo 1,5 do 2 puta.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL) koncentracija moksonidina u plazmi u stanju ravnoteže i poluvreme eliminacije su približno 3 puta veći. Nakon višestruke primene leka kod ovih pacijenata ne dolazi do akumulacije. Kod pacijenata u terminalnoj fazi poremećaja funkcije bubrega (GFR < 10 mL/min) na hemodijalizi, vrednost PIK je 6 puta veća, a poluvreme eliminacije je 4 puta duže u poređenju sa pacijentima sa hipertenzijom koji imaju očuvanu funkciju bubrega.

Moksonidin se malim delom eliminiše hemodijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu konvencionalnih studija bezbednosti farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Studije na životinjama pokazale su embrio-fetalnu toksičnost samo u dozama toksičnim za majku.

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale efekte na fertilitet ili teratogeni potencijal.

Embriotoksična dejstva su mogla da se vide kod pacova pri dozama preko 3 mg/kg/dan i kod kunića pri dozama preko 0,7 mg/kg/dan.

U peri i postnatalnoj studiji kod pacova je pokazan negativan uticaj doza preko 1 mg/kg/dan kako na razvoj tako i na sposobnost preživljavanja potomstva.

Studije karcinogenosti na pacovima sa dozama do 3,6 mg/kg/dan i na miševima do 7,5 mg/kg/dan nisu pokazale dokaze o karcinogenom riziku od moksonidina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;

Krospovidon;

Povidon (K 25);

Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Hipromeloza;

Titan-dioksid (E 171);

Makrogol (400);

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC-Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG (NOVI BEOGRAD), Bulevar Zorana Đinđića 81, sprat 4, stan 10, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457039 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.01.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.