

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Physiotens 0,4, 0,4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 0,4 mg moksonidyny (*Moxonidinum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, wypukłe, ciemnoczerwone tabletki powlekane z wytłoczonym „0,4” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Moksonidyna jest wskazana w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa moksonidyny wynosi 0,2 mg na dobę, maksymalna dawka dobową wynosi 0,6 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna dawka pojedyncza wynosi 0,4 mg. Dawka powinna być dostosowana do indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Moksonidyna może być podawana niezależnie od posiłku.

Dawka początkowa u pacjentów z umiarkowaną ($30 \text{ ml/min} < \text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$) do ciężkiej ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) niewydolnością nerek wynosi 0,2 mg na dobę. W razie konieczności oraz dobrej tolerancji na lek, dawkę można zwiększyć do 0,4 mg na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i do 0,3 mg na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz rozdział „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Dawka początkowa u pacjentów hemodializowanych wynosi 0,2 mg na dobę. W razie konieczności oraz dobrej tolerancji na lek, dawkę można zwiększyć do 0,4 mg na dobę.

Nie zaleca się stosowania moksonidyny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Moksonidyna jest przeciwwskazana w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- zespół chorego węzła zatokowego
- bradykardia (tętno spoczynkowe < 50 uderzeń/minutę)
- blok przedsionkowo-komorowy II° i III°
- niewydolność serca

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego o różnym stopniu u pacjentów leczonych moksonidyną. W oparciu o te przypadki nie można całkowicie wykluczyć roli przyczynowej moksonidyny w opóźnieniu przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Z tego powodu zaleca się ostrożność w czasie leczenia pacjentów z możliwą predyspozycją do wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego.

W przypadku stosowania moksonidyny u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I° należy zastosować specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia bradykardii. Nie należy stosować moksonidyny w wyższych stopniach bloku przedsionkowo-komorowego (patrz rozdział „Przeciwwskazania”).

W przypadku stosowania moksonidyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wieńcową i niestabilną dławicą piersiową należy zastosować specjalne środki ostrożności z powodu braku doświadczenia stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Ponieważ moksonidyna jest wydalana głównie przez nerki zalecana jest ostrożność przy podawaniu moksonidyny pacjentom z niewydolnością nerek. U tych pacjentów zaleca się ostrożność w dawkowaniu, zwłaszcza na początku leczenia. Dawki należy zaczynać od 0,2 mg na dobę i mogą być zwiększone do maksimum 0,4 mg na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR>30 ml/min ale <60 ml/min) i maksimum 0,3 mg na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR<30 ml/min), jeśli jest to klinicznie uzasadnione i dobrze tolerowane.

W leczeniu skojarzonym z β -adrenolitykiem, w przypadku konieczności odstawienia obu leków, należy najpierw odstawić β -adrenolityk, a dopiero następnie moksonidynę po kilku dniach.

Dotychczas nie obserwowano zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi w wyniku efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia moksonidyną. Jednakże nie zaleca się nagłego odstawienia moksonidyny. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres 2 tygodni.

Populacja osób starszych może być bardziej wrażliwa na działanie sercowo-naczyniowe produktów leczniczych obniżających ciśnienie krwi. Z tego powodu należy rozpoczynać leczenie od najmniejszych dawek i zwiększać dawkę z ostrożnością aby, zminimalizować ryzyko poważnych następstw, do których mogą doprowadzić reakcje na produkt leczniczy.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować preparatu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie moksonidyny oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych powoduje efekt addycyjny.

Ponieważ trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą zmniejszać skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo, nie zaleca się jednoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z moksonidyną.

Moksonidyna może nasilać sedatywne działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (należy unikać ich równoczesnego stosowania), leków uspokajających, alkoholu, leków nasennych.

U pacjentów przyjmujących lorazepam, moksonidyna w umiarkowanym stopniu nasilała zaburzenia funkcji poznawczych. Równoczesne podawanie moksonidyny może nasilać działanie uspokajające benzodiazepin.

Moksonidyna jest wydalana przez kanaliki nerkowe. Nie można wykluczyć interakcji z innymi substancjami wydalanymi przez kanaliki nerkowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania moksonidyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na płód (patrz rozdział 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Moksonidyny nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Moksonidyna przenika do mleka matki i dlatego nie należy jej stosować w czasie karmienia piersią. Jeśli leczenie moksonidyną uważa się za bezwzględnie konieczne należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykonano żadnych badań dotyczących wpływu moksonidyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia senności lub zawrotów głowy, które obserwowano po podaniu leku.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zawroty głowy, osłabienie oraz senność. Nasilenie tych objawów często zmniejszało się po kilku pierwszych tygodniach leczenia.

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (zgłaszane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem $n=886$ pacjentów przyjmujących moksonidynę z następującą częstością):

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia serca			bradykardia
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy*, zawroty głowy, senność	omdlenia*
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie*, (w tym niedociśnienie ortostatyczne)
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość błony śluzowej jamy ustnej	biegunka, nudności, wymioty, dyspepsja	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	obrzęki
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców	bóle karku
Zaburzenia psychiczne		bezsenna	nerwowość

* częstość nie była zwiększona w porównaniu z placebo

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

W kilku zgłoszonych przypadkach przedawkowania, dawki do 19,6 mg przyjęte jednorazowo nie spowodowały skutków śmiertelnych. Obserwowane objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały: ból głowy, uspokojenie, senność, niedociśnienie, zawroty głowy, osłabienie, bradykardię, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, zmęczenie oraz ból żołądka. W przypadku ciężkiego przedawkowania zaleca się ściśle monitorowanie zwłaszcza zaburzeń świadomości i oddychania.

Ponadto, na podstawie kilku badań na zwierzętach, którym podawano duże dawki leku, stwierdzono, że może wystąpić przejściowe nadciśnienie, tachykardia oraz hiperglikemia.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum. W przypadku niedociśnienia można rozważyć zastosowanie wspomaganie krążenia, podawanie płynów oraz dopaminy. W przypadku wystąpienia bradykardii można podać atropinę.

Antagoniści receptora α mogą osłabić lub neutralizować paradoksalne nadciśnienie spowodowane przedawkowaniem moksonidyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, agoniści receptora imidazolowego
Kod ATC: C 02 AC 05

W różnych modelach zwierzęcych moksonidyna wykazywała silne działanie przeciwnadciśnieniowe. Dostępne dane sugerują, że miejscem przeciwnadciśnieniowego działania moksonidyny jest ośrodkowy układ nerwowy. Moksonidyna działa selektywnie na receptory imidazolowe znajdujące się w pniu mózgu. Receptory imidazolowe znajdują się w brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego, obszarze związanym z regulacją układu współczulnego. Pobudzenie receptora imidazolowego wydaje się zmniejszać aktywność układu współczulnego i obniżać ciśnienie krwi.

Moksonidyna jest także agonistą ośrodkowych receptorów alfa₂-adrenergicznych, jednak jej powinowactwo do nich jest stosunkowo małe. Może to tłumaczyć niewielką częstość występowania uspokojenia oraz suchości błony śluzowej jamy ustnej po zastosowaniu moksonidyny.

U ludzi moksonidyna zmniejsza układowy opór naczyniowy, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Przeciwnadciśnieniowe działanie moksonidyny wykazano w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

W dwumiesięcznych badaniach terapeutycznych, moksonidyna poprawiała wrażliwość na insulinę o 21% w porównaniu do placebo u pacjentów otyłych i opornych na insulinę z umiarkowanym nadciśnieniem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym moksonidyna jest szybko (t_{max} wynosi około 1 h) i niemal całkowicie wchłaniana z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Całkowita biodostępność wynosi około 88%, co wskazuje

na brak istotnego efektu pierwszego przejścia. Przyjęcie pokarmu nie wpływa na farmakokinetykę moksonidyny.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza, określone w badaniach *in vitro*, wynosi około 7,2%.

Biotransformacja

W mieszanych próbkach ludzkiego osocza wykrywano tylko odwodornioną moksonidynę. Aktywność farmakodynamiczna odwodornionej moksonidyny wynosi około 1/10 aktywności moksonidyny.

Eliminacja

Po 24 godzinach od podania, 78% całkowitej dawki jest wydalane z moczem jako macierzysta moksonidyna, 13% dawki jest wydalane jako odwodorniona moksonidyna. Pozostałe metabolity obecne w moczu stanowiły łącznie około 8% dawki. Poniżej 1% dawki wydalane jest z kałem.

Moksonidyna i jej metabolity są dość szybko wydalane (okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi odpowiednio około 2,5 h oraz 5 h).

Farmakokinetyka u pacjentów z nadciśnieniem

U pacjentów z nadciśnieniem nie obserwowano istotnych zmian właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do zdrowych ochotników.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Obserwowano zmiany właściwości farmakokinetycznych związane z wiekiem, które są prawdopodobnie związane ze zmniejszoną aktywnością metaboliczną i (lub) nieco zwiększoną biodostępnością u osób w podeszłym wieku. Powyższe różnice we właściwościach farmakokinetycznych nie zostały jednak uznane za klinicznie istotne.

Farmakokinetyka u dzieci

Ponieważ moksonidyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci, nie prowadzono badań nad farmakokinetyką w tej grupie wiekowej.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Eliminacja moksonidyny jest istotnie związana z klirensiem kreatyniny. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 30-60 ml/min) stężenie leku w osoczu w stanie równowagi dynamicznej było około 2 razy większe, a okres półtrwania w fazie eliminacji około 1,5 razy dłuższy w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek (GFR > 90 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) stężenie leku w osoczu w stanie równowagi dynamicznej było około 3 razy większe, a okres półtrwania w fazie eliminacji był około 3 razy dłuższy. W powyższej grupie pacjentów nie obserwowano kumulacji leku po podaniu wielokrotnym. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min), poddawanych hemodializie, stężenie leku w osoczu było 6 krotnie większe, a okres półtrwania w fazie eliminacji był 4 krotnie dłuższy. We wszystkich grupach stężenie moksonidyny w osoczu było zaledwie 1,5-2 razy większe.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb.

Moksonidyna jest w niewielkim stopniu usuwana przez hemodializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane ze standardowych badań dotyczących toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności i karcynogenności nie wskazywały na szczególne ryzyko dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na płód przy dawkach toksycznych dla matek.

Badania nad toksycznym wpływem na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność i potencjału

teratogenego. Szkodliwy wpływ na płód obserwowano u szczurów przy dawkach 9 mg/kg/dobę

i większych i u królików przy dawkach powyżej 0,7 mg/kg/dobę. W badaniach około i pourodzeniowych u szczurów zanotowano wpływ na rozwój i żywotność po dawkach 3 mg/kg/dobę i większych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, powidon, krospowidon, magnezu stearynian.

Skład otoczki: hypromeloza, etyloceluloza, makrogol 6000, talk, żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Al lub PVC/Al w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28 lub 98 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.02.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2018