

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Moxogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete  
Moxogamma 0,3 mg filmsko obložene tablete  
Moxogamma 0,4 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Moxogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 0,2 mg moksonidina.

Moxogamma 0,3 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 0,3 mg moksonidina.

Moxogamma 0,4 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 0,4 mg moksonidina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Moxogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 94,5 mg laktoze monohidrata.

Moxogamma 0,3 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 94,4 mg laktoze monohidrata.

Moxogamma 0,4 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 94,3 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Moxogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete  
Okrogla tableta, svetlo rožnate barve s premerom približno 6 mm.

Moxogamma 0,3 mg filmsko obložene tablete  
Okrogla tableta, rožnate barve s premerom približno 6 mm.

Moxogamma 0,4 mg filmsko obložene tablete  
Okrogla tableta, temno rožnate barve s premerom približno 6 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna ali primarna hipertenzija.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

#### *Odrasli*

Moksonidin je treba titrirati za vsakega posameznega bolnika. Običajni dnevni terapevtski odmerek je 0,2 mg do 0,4 mg moksonidina.

Zdravljenje je treba začeti z najnižjim odmerkom moksonidina, tj. 0,2 mg moksonidina na dan (kar ustreza eni filmsko obloženi tableti zdravila Moksogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete), ki ga bolnik vzame zjutraj.

Če ne dosežemo zadovoljivega odziva, lahko odmerek po treh tednih povišamo na 0,4 mg moksonidina na dan, ki ga damo kot dve tableti zdravila Moksogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete zjutraj ali v dveh odmerkih zdravila Moksogamma 0,2 mg filmsko obložene tablete (1 filmsko obloženo tableto zjutraj in 1 filmsko obloženo tableto zvečer). Če po naslednjih treh tednih zdravljenja še vedno ne dosežemo želenega učinka, lahko odmerek še povišamo, do največ 0,6 mg, ki ga bolnik jemlje razdeljenega v dva odmerka (zjutraj in zvečer).

Za lažje odmerjanje sta na voljo Moksogamma 0,3 mg filmsko obložene tablete in Moksogamma 0,4 mg filmsko obložene tablete.

Enkratnega odmerka 0,4 mg moksonidina in dnevnega odmerka 0,6 mg moksonidina se ne sme preseči.

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR > 30 ml/min, a < 60 ml/min) enkratni odmerek ne sme presegati 0,2 mg, dnevni odmerek pa ne 0,4 mg moksonidina.

Pri bolnikih na hemodializi je začetni odmerek 0,2 mg na dan. Če je potrebno in bolnik odmerek dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 0,4 mg na dan pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, pri bolnikih hudo ledvično okvaro pa na 0,3 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

#### *Jetrna okvara*

Študij na bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo niso izvajali. Ker se moksonidin v jetrih ne presnavlja intenzivno, ni mogoče pričakovati večjega vpliva na farmakokinetiko, priporočila za odmerjanje pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter pa so enaka običajnemu priporočenemu odmerku za odrasle bolnike.

#### *Pediatrična populacija*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba moksonidina ni priporočena pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### Način uporabe

Tablete je treba vzeti z zadostno količino tekočine. Tablete se lahko zaužijejo s hrano ali brez nje.

Trajanje zdravljenja ni omejeno.

Čeprav v omejenem številu študij po nenadni prekinitvi zdravljenja z moksonidinom niso opazili povratnega učinka na krvni tlak, kot je to običajno pri vseh antihipertenzivih, ni priporočljivo, da se zdravljenje z moksonidinom nenadoma ustavi. Moksonidin je treba ukiniti postopoma v obdobju 2 tednov.

## 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- sindromom boleznin sinusnega vozla;
- atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje;

- bradikardija (srčni utrip v mirovanju pod 50 utripov/minuto);
- srčno popuščanje.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki so se zdravili z moksonidinom, so po prihodu zdravila na trg poročali o različnih stopnjah AV-bloka. Na podlagi teh poročil vzročne vloge moksonidina pri podaljšanju atrioventrikularnega prevajanja ni mogoče popolnoma izključiti. Zato je pri zdravljenju bolnikov z možno predispozicijo za razvoj AV bloka priporočena previdnost.

Kadar se moksonidin uporablja pri bolnikih z AV blokom I. stopnje, je potrebna posebna previdnost, da preprečimo pojav bradikardije. Moksonidin se ne sme uporabljati pri AV bloku višje stopnje (glejte poglavje 4.3).

Kadar se moksonidin uporablja pri bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij ali nestabilno angino pectoris, je potrebna posebna previdnost, saj so izkušnje z uporabo zdravila pri tej skupini bolnikov omejene.

Previdnost je potrebna tudi pri dajanju moksonidina bolnikom z okvaro delovanja ledvic, saj se moksonidin izloča predvsem preko ledvic. Pri teh bolnikih je priporočljivo skrbno titiranje odmerka, zlasti na začetku zdravljenja. Zdravljenje začnemo z odmerkom 0,2 mg na dan, ki ga lahko povečamo na največ 0,4 mg na dan pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR nad 30 ml/min, vendar pod 60 ml/min) in na največ 0,3 mg na dan pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min), če je to klinično indicirano in bolnik zdravilo dobro prenaša.

Če se moksonidin uporablja v kombinaciji z blokatorjem beta in je treba obe terapiji ustaviti, je treba najprej prenehati dajati blokator beta in šele čez nekaj dni moksonidin.

Za enkrat niso opazili povratnih učinkov na krvni tlak po prenehanju jemanja moksonidina. Kljub temu nenadna prekinitev zdravljenja z moksonidinom ni priporočljiva; odmerek je treba zmanjševati postopoma v obdobju dveh tednov.

Starejše osebe so lahko dovzetnejše za kardiovaskularne učinke zdravil za zniževanje krvnega tlaka. Zato je treba zdravljenje začeti z najnižjim odmerkom, povečevanje odmerkov pa uvajati previdno, da se prepreči resne posledice, ki jih lahko povzročijo te reakcije.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih učinkovin poveča hipotenzivni učinek moksonidina.

Ker lahko triciklični antidepresivi zmanjšajo učinkovitost antihipertenzivnih zdravil s centralnim delovanjem, sočasna uporaba tricikličnih antidepresivov in moksonidina ni priporočena.

Moksonidin lahko okrepi sedativni učinek tricikličnih antidepresivnih sredstev (ne predpisujte ga sočasno), pomirjeval, alkohola, sedativov in hipnotikov.

Pri osebah, ki so prejemale lorazepam, je moksonidin zmerno avgmentiral poslabšane kognitivne funkcije. Moksonidin lahko okrepi sedativni učinek benzodiazepinov, če se uporablja sočasno z njimi.

Moksonidin se izloča s tubularno sekrecijo. Medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki se izločajo s tubularno sekrecijo ne moremo izključiti. Vendar pa študije z digoksinom in hidroklorotiazidom niso pokazale medsebojnih vplivov. Peroralna biološka uporabnost glibenklamida se je zmanjšala za 11%.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### *Nosečnost*

Podatkov o uporabi moksonidina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano. Moksonidina ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z moksonidinom.

### *Dojenje*

Moksonidin se izloča v materino mleko. Zato se moksonidin med dojenjem ne sme uporabljati. Če je zdravljenje z moksonidinom nujno, je treba prenehati z dojenjem.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje strojev niso bile izvedene.

Zdravljenje hipertenzije z uporabo tega zdravila zahteva redno zdravniško spremljanje. Zaradi različnih reakcij, ki se pojavljajo pri posameznih bolnikih (npr. omotica, zaspanost), se sposobnost odzivanja lahko spremeni do te mere, da se zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ali opravljanja nevarnih dejavnosti. To velja zlasti za začetek zdravljenja, povečanje odmerka in spremembo pripravka ter v kombinaciji z alkoholom.

## 4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje so med uporabo moksonidina poročali o naslednjih neželenih učinkih: suha usta, astenija, omotičnost in zaspanost. Ti simptomi po prvih nekaj tednih zdravljenja pogosto izginejo.

Neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih

Naslednji neželeni učinki so bili opaženi med s placebom nadzorovanimi kliničnimi preskušnji na 886 bolnikih, izpostavljenih moksonidinu, s pogostnostmi navedenimi spodaj:

Organski sistem po MedDRA	zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
Psihiatrične motnje		nespečnost	Nervoza
Bolezni živčevja		glavobol*, omotica/vrtoglavica, somnia	sinkopa*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus
Srčne bolezni			bradikardija
Žilne bolezni			hipotenzija* (vključno z ortostatsko)
Bolezni prebavil	suha usta	driska, slabost/bruhanje/ dispepsija	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj/pruritus	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu	bolečine v vratu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	edemi

\* ni bilo zvečane pogostnosti pojavljanja v primerjavi s placebom

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o nekaj primerih zaužitja akutnih odmerkov do 19,6 mg moksonidina, vendar brez smrtnega izida. Poročali so o naslednjih znakih in simptomih: glavobol, sedacija, zaspanost, hipotenzija, omotičnost, splošna oslabeledost, bradikardija, suha usta, bruhanje, utrujenost in bolečine v zgornjem delu trebuha. Pri zelo preseženem odmerjanju je priporočljivo skrbno spremljati pojav morebitnih motenj zavesti in depresije dihanja.

Med nenamernim prevelikim odmerjanjem pri 2-letnem otroku, ki je zaužil neznano količino moksonidina (do 14 mg), so se pojavili naslednji simptomi: sedacija, koma, hipotenzija, mioza in dispneja. Po izpiranju želodca, dajanju infuzije glukoze, mehanskem predihavanju in počitku so simptomi v enajstih urah popolnoma izzveneli.

Glede na podatke nekaj študij velikih odmerkov na živalih se lahko pojavijo tudi prehodna hipertenzija, tahikardija in hiperglikemija.

### *Zdravljenje zastrupitve*

Posebnega antidota ni. Če pride do hipotenzije, je treba razmisliti o podpori obtoku, na primer dajanju tekočin in dopamina. Bradikardijo je mogoče zdraviti z atropinom.

Antagonisti receptorjev alfa lahko zmanjšajo ali odpravijo paradoksalne hipertenzivne učinke prevelikega odmerjanja moksonidina.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivna sredstva, antiadrenergične učinkovine, osrednje delujoče, agonisti imidazolinskih receptorjev;  
Oznaka ATC: C02AC05.

V različnih živalskih modelih se je izkazalo, da je moksonidin močno antihipertenzivno sredstvo. Razpoložljivi eksperimentalni podatki prepričljivo kažejo, da je mesto antihipertenzivnega delovanja moksonidina centralni živčni sistem (CŽS). Dokazano je, da moksonidin znotraj možganskega debla selektivno sodeluje z I<sub>1</sub>-imidazolinskimi receptorji. Ti receptorji, občutljivi za imidazolin, so koncentrirani v rostralni ventrolateralni meduli, področju, ki je ključnega pomena pri centralnem nadzoru simpatičnega živčnega sistema. Zdi se, da neto učinek tega medsebojnega delovanja z I<sub>1</sub>-imidazolinskimi receptorji povzroči zmanjšano aktivnost simpatičnega živčevja (dokazano za srčno, splahnlično in ledvično simpatično živčevje).

Pri ljudeh zdravljenje z moksonidinom z zmanjšanjem aktivnosti simpatičnega živčnega sistema povzroči zmanjšanje sistemskega žilnega upora in posledično znižanje arterijskega krvnega tlaka.

Učinki moksonidina na smrtnost in kardiovaskularno obolevnost med zdravljenjem esencialne hipertenzije trenutno niso znani.

Moksonidin se razlikuje od drugih osrednje delujočih antihipertenzivov po tem, da ima v primerjavi z I<sub>1</sub>-imidazolinskimi receptorji le šibko afiniteto za osrednje alfa<sub>2</sub>-adrenergične receptorje. Alfa<sub>2</sub>-adrenergični receptorji naj bi predstavljali vmesno pot, ki povzroča sedacijo in suha usta, najpogostejša neželena učinka osrednje delujočih antihipertenzivov. Zaradi visoke selektivnosti na imidazolinske receptorje so neželeni učinki, ki so posledica interakcije z receptorji alfa<sub>2</sub>, kot sta sedacija in suha usta (najpogostejši neželeni učinki centralno delujočih antihipertenzivov) bistveno manj izraziti.

Objavljeni podatki kažejo, da je bilo pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata (LVH - *left ventricular hypertrophy*), ki so sočasno prejeli antagonist angiotenzina II (AIIA) in moksonidin za znižanje krvnega tlaka, doseženo izboljšanje znižanja LVH v primerjavi s prosto kombinacijo tiazida in zaviralca kalcijevih kanalov.

V dvomesečnem kliničnem preskušanju je moksonidin v primerjavi s placebom izboljšal indeks občutljivosti za inzulin pri bolnikih s prekomerno telesno maso in na inzulin odpornih bolnikih z zmerno hipertenzijo za 21%.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Moksonidin se po peroralnem dajanju hitro ( $t_{max} \sim 1$  h) in skoraj v celoti absorbira iz zgornjega gastrointestinalnega trakta. Ni učinka prvega prehoda, biološka razpoložljivost je 88 %. Vnos hrane ne vpliva na farmakokinetiko moksonidina.

### *Porazdelitev*

Najvišje plazemske ravni moksonidina so dosežene 30–180 minut po dajanju filmsko obložene tablete. Glede na in vitro preskuse se le približno 7,2 % moksonidina veže na človeške plazemske beljakovine ( $Vd_{ss} = 1,8 \pm 0,4$  l/kg).

### *Biotransformacija*

10 – 20 % moksonidina se presnavlja z razcepom imidazolinskega obroča, zlasti v 4,5-dehidromoksonidin in derivat gvanidina. Hipotenzivni učinek 4,5-dehidromoksonidina dosega le 1/10 učinka moksonidina, učinek gvanidinskega derivata pa manj kakor 1/100 učinka moksonidina.

### *Izločanje*

Moksonidin in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločajo skozi ledvice. Več kot 90 % odmerka se izloči skozi ledvice v prvih 24 urah po jemanju, le približno 1 % pa se izloči z blatom. Kumulativno izločanje nespremenjenega moksonidina skozi ledvice predstavlja približno 50–75 %.

Povprečni plazemski eliminacijski razpolovni čas moksonidina je 2,2–2,3 ure, ledvični eliminacijski razpolovni čas pa 2,6–2,8 ur.

Dokazano je, da kljub izločanju skozi ledvice niti ponavljajoča se uporaba niti okvarjena ledvična funkcija ne povzročata kopičenja moksonidina.

### *Farmakokinetika pri hipertenzivnih bolnikih*

V primerjavi z zdravimi preiskovanci pri hipertenzivnih bolnikih niso opazili pomembnih farmakokinetičnih sprememb.

#### *Farmakokinetika pri starejših bolnikih*

Majhne razlike med farmakokinetičnimi lastnostmi moksonidina pri zdravih starejših in mlajših odraslih verjetno niso klinično pomembne. Ker se moksonidin ne kopiči, prilagoditev odmerka ni potrebna, če je ledvična funkcija normalna.

#### *Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih*

Farmakokinetičnih študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

#### *Farmakokinetika pri ledvični okvari*

Izločanje moksonidina je pomembno povezano z očiščkom kreatinina. Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba odmerik prilagoditi individualnim potrebam.

Pri zmerno okvarjenemu delovanju ledvic (GFR 30–60 ml/min) se je AUC povečala za 85 %, očistek pa zmanjšal za 52 %. Koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in končni razpolovni čas sta približno dvakrat oziroma 1,5-krat večja kot pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (GFR > 90 ml/min). Najvišje koncentracije moksonidina v plazmi se povečajo le 1,5 do 2-krat.

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (GFR < 30 ml/min) sta koncentracija v plazmi in končni razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja približno trikrat višja. Pri teh bolnikih niso opazili nepričakovanega kopičenja po večkratnem odmerjanju. Pri bolnikih s končno ledvično okvaro (GFR < 10 ml/min), ki se zdravijo s hemodializo, se AUC in končni razpolovni čas povečata 6-krat oziroma 4-krat v primerjavi s hipertenzivnimi bolniki z normalno ledvično funkcijo.

Moksonidin se s hemodializo izloči v majhnem obsegu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kronično 52 tedensko peroralno zdravljenje podgan (z odmerki 0,12 - 4 mg/kg) in psov (z odmerki 0,04 - 0,4 mg/kg) je razkrilo pomembne učinke moksonidina le pri največjih odmerkih. Rahle motnje ravnovesja elektrolitov (znižanje natrija v krvi in zvišanje kalija, sečnine in kreatinina) so bile ugotovljene pri podganah, ki so prejemale velike odmerke, ter bruhanje in slinjenje pa samo pri psih, ki so prejemali velike odmerke. Poleg tega je bilo pri obeh vrstah živali, ki sta prejemali velike odmerke, očitno rahlo povečanje teže jeter.

Študije na živalih so pokazale toksičnost za zarodek in plod samo v odmerkih, ki so bili toksični za mater.

Študije o toksičnem vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale teratogenega potenciala in učinka na plodnost.

Pri podganah, ki so dobile odmerke nad 3 mg/kg/dan in kunčjih samicah, ki so dobile odmerke nad 0,7 mg/kg/dan so opazili škodljive učinke na zarodek.

Perinatalne in postnatalne študije pri podganah so pokazale, da odmerki nad 1mg/kg/dan vplivajo na razvoj in preživetje mladičev.

Študije kancerogenosti pri podganah z odmerki do 3,6 mg/kg /dan in pri miših do 7,5 mg/kg/dan niso pokazale nobenih znakov kancerogenega tveganja, povezanega z moksonidinom.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat  
krospovidon  
povidon (K25)  
magnezijev stearat (Ph. Eur.)

*Filmska obloga tablete:*

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (400)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozoren pretisni omot PVC/PVDC/Al.

Velikosti pakiranj

10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40: velikosti pakiranj za bolnišnično uporabo) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/01064/001-030



**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. 2. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 10. 2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 12. 2021