

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

MOKSONIDIN BELUPO 0,2 mg filmom obložene tablete
MOKSONIDIN BELUPO 0,4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,2 mg moksonidina.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,4 mg moksonidina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta MOKSONIDIN BELUPO 0,2 mg sadrži 94,5 mg laktoza hidrata.

Jedna filmom obložena tableta MOKSONIDIN BELUPO 0,4 mg sadrži 94,3 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

MOKSONIDIN BELUPO 0,2 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste, okrugle tablete, promjera otprilike 6 mm.

MOKSONIDIN BELUPO 0,4 mg filmom obložene tablete su tamno ružičaste, okrugle tablete, promjera otprilike 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena početna doza moksonidina je 0,2 mg dnevno, a maksimalna dnevna doza 0,6 mg, podijeljena u dvije doze.

Najveća pojedinačna doza moksonidina je 0,4 mg.

Dnevnu dozu potrebno je prilagoditi ovisno o odgovoru bolesnika na liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega početna doza je 0,2 mg moksonidina dnevno. Ako je potrebno i ako se liječenje dobro podnosi, doza se može povećati na 0,4 mg dnevno u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te na 0,3 mg dnevno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Doza od 0,3 mg moksonidina ne može se postići ovim lijekom.

Bolesnici na hemodijalizi

U bolesnika na hemodijalizi početna doza je 0,2 mg moksonidina dnevno. Ako je potrebno i ako se liječenje dobro podnosi, doza može biti povećana na 0,4 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija

Primjena moksonidina se ne preporučuje u djece i mladih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Moksonidin se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Moksonidin je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- sindromom bolesnoga sinusnog čvora
- bradikardijom (frekvencija srca u mirovanju <50 otkucaja/min)
- AV blokom 2. ili 3. stupnja
- insuficijencijom srca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji se liječe moksonidinom zabilježeni su slučajevi AV bloka različitog stupnja. Na temelju tih prijava nuspojava moksonidin se ne može u potpunosti isključiti kao uzrok usporavanja atrioventrikularnog provođenja. Stoga se preporučuje oprez u bolesnika s mogućom predispozicijom za razvoj AV bloka.

Kada se moksonidin koristi u bolesnika s AV blokom 1. stupnja, mora se primijeniti poseban oprez kako bi se izbjegla bradikardija. Moksonidin se ne smije koristiti kod AV bloka višeg stupnja (vidjeti dio 4.3.).

Kada se moksonidin koristi u bolesnika s teškom koronarnom arterijskom bolešću ili nestabilnom anginom pectoris, mora se primijeniti poseban oprez s obzirom na činjenicu da postoji ograničeno iskustvo liječenja te populacije.

S obzirom na to da se moksonidin primarno izlučuje putem bubrega, preporučuje se oprez pri njegovoj primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U takvih je bolesnika potrebno pomno titriranje doze, posebno na početku liječenja. Liječenje treba započeti s 0,2 mg dnevno i može se povećati na maksimalno 0,4 mg dnevno u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR >30 ml/min i <60 ml/min) te na maksimalno 0,3 mg dnevno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min) ako je klinički indicirano i dobro podnošljivo.

Doza od 0,3 mg moksonidina se ne može postići ovim lijekom.

Ako se moksonidin koristi u kombinaciji s beta blokatorom, a liječenje treba prekinuti, najprije se mora prekinuti uzimanje beta blokatora, a tek nakon nekoliko dana i moksonidina.

Iako do sada nije primijećen povratni („rebound“) učinak na krvni tlak nakon prekida liječenja moksonidinom, ne preporučuje se naglo prekidanje liječenja moksonidinom; dozu je potrebno postupno smanjivati tijekom dva tjedna.

Starija populacija može biti podložnija kardiovaskularnom učinku lijekova koji snižavaju krvni tlak. Stoga se liječenje mora započeti najnižom dozom te se doza mora povećavati s oprezom kako bi se izbjegle ozbiljne posljedice do kojih može doći.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena moksonidina i drugih antihipertenziva dovodi do aditivnog učinka.

S obzirom na to da triciklički antidepresivi mogu smanjiti učinkovitost antihipertenziva s centralnim djelovanjem, ne preporučuje se njihova istodobna primjena s moksonidinom.

Moksonidin može pojačavati sedativne učinke tricikličkih antidepresiva (izbjegavati istodobnu primjenu), anksiolitika, alkohola, sedativa i hipnotika.

Moksonidin je umjereno pojačao oštećenje kognitivnih funkcija u bolesnika koji uzimaju lorazepam. Istodobna primjena moksonidina s benzodiazepinima može pojačati sedativni učinak benzodiazepina.

Moksonidin se izlučuje tubularnom ekskrecijom. Stoga se ne može isključiti interakcija s drugim lijekovima koji se izlučuju tubularnom ekskrecijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni moksonidina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične učinke (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Moksonidin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je neophodno.

Dojenje

Budući da se moksonidin izlučuje u mlijeko dojilja, ne smije se primjenjivati tijekom dojenja. Ako je liječenje moksonidinom apsolutno neophodno, dojenje se mora prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja moksonidina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave somnolencija i omaglica, što treba imati na umu pri obavljanju navedenih radnji.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave bolesnika koji uzimaju moksonidin su suha usta, omaglica, astenija i somnolencija. Navedeni simptomi često se smanjuju nakon prvih nekoliko tjedana liječenja.

Tablični popis nuspojava

U niže navedenoj tablici prikazane su nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (zabilježene tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja s moksonidinom na 886 bolesnika).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i <1/10	Manje često ≥ 1/1000 i <1/100
Srčani poremećaji			bradikardija
Poremećaji uha i labirinta			tinitus
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja*, omaglica,	sinkopa*

H A L M E D
12 - 01 - 2021
O D O B R E N O

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i <1/10	Manje često ≥ 1/1000 i <1/100
		vertoglavica, somnolencija	
Krvožilni poremećaji			hipotenzija* (uključujući ortostatsku)
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	proljev, mučnina, povraćanje, dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus	angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija	edem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	bol u vratu
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	nervoza

* učestalost nije bila veća u odnosu na placebo

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

U nekoliko prijavljenih slučajeva predoziranja, bilo je riječ o akutnoj ingestiji doze od 19,6 mg bez smrtnog ishoda. Prijavljeni su sljedeći znakovi i simptomi: glavobolja, sedacija, somnolencija, hipotenzija, omaglica, astenija, bradikardija, suha usta, povraćanje, umor i bol u gornjem dijelu abdomena. U slučaju teškog predoziranja preporučuje se pažljivo nadziranje, posebno zbog mogućnosti poremećaja svijesti i respiratorne depresije.

Također, na temelju nekoliko ispitivanja visokih doza na životinjama, zaključeno je da može doći i do prolazne hipertenzije, tahikardije i hiperglikemije.

Liječenje predoziranja

Nema poznatog specifičnog antidota. U slučaju hipotenzije, preporučuju se opće mjere održavanja cirkulacije, poput nadoknade tekućine i dopamina. Bradikardiju se može liječiti atropinom. Antagonisti alfa receptora mogu umanjiti ili ukloniti paradoksalni hipertenzivni učinak predoziranja moksonidinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi; antiadrenergici koji djeluju centralno, selektivni agonisti imidazolinskih receptora
ATK oznaka: C02AC05

Na različitim životinjskim modelima moksonidin se dokazao potentnim antihipertenzivom. Raspoloživi rezultati ispitivanja dokazuju da je mjesto antihipertenzivnog djelovanja moksonidina središnji živčani sustav (SŽS). U moždanom deblu moksonidin selektivno stimulira imidazolinske receptore. Ti imidazolin-senzitivni receptori koncentrirani su u rostralnoj ventrolateralnoj meduli, području

<p style="text-align: center;">H A L M E D 12 - 01 - 2021 ODOBRENO</p>
--

odgovornom za centralnu kontrolu perifernih funkcija simpatičkoga živčanog sustava. Stimulacija imidazolinskih receptora smanjuje aktivnost simpatikusa i snižava krvni tlak.

Moksonidin se razlikuje od ostalih simpatolitičkih antihipertenziva po tome što pokazuje znatno niži afinitet vezanja za α_2 -adrenoreceptore u usporedbi s afinitetom vezanja za imidazolinske receptore. Smatra se da je taj niski afinitet vezanja za α_2 -adrenoreceptore odgovoran za malu učestalost sedacije i suhih usta pri primjeni moksonidina.

U ljudi moksonidin snižuje sustavnu vaskularnu rezistenciju i posljedično snižuje arterijski tlak. Antihipertenzivni učinak moksonidina dokazan je u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim, randomiziranim ispitivanjima. Iako ograničeni, podaci iz jednog otvorenog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja (n=42; primarni ishod apsolutna promjena hipertrofije lijeve klijetke (LVH) nakon 6 mjeseci, na temelju mjerenja kardiovaskularne magnetske rezonancije od strane ispitivača (koji nije bio upoznat s načinom randomizacije ispitanika)) pokazuju da uporaba valsartana zajedno s moksonidinom postiže bolje apsolutno smanjenje mase lijeve klijetke (LVM) i indeksa mase lijeve klijetke (LVMI; Mostellerova jednadžba) u usporedbi s liječenjem kombinacijom amlodipina i bendrometiazida (26 g i 13 g/m² prema 18 g i 10 g/m²).

U terapijskom ispitivanju koje je trajalo dva mjeseca, moksonidin je u odnosu na placebo poboljšao inzulinsku osjetljivost za 21% u pretilih bolesnika rezistentnih na inzulinsku terapiju s umjerenom hipertenzijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene moksonidin se brzo (t_{max} približno 1 sat) i gotovo potpuno apsorbira iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 88%. To pokazuje zanemariv učinak prvog prolaska kroz jetru. Uzimanje hrane ne utječe na farmakokinetiku moksonidina.

Distribucija

In vitro utvrđeno vezanje za proteine plazme iznosi otprilike 7,2%.

Biotransformacija

U uzorcima ljudske plazme identificiran je samo dehidromoksonidin. Farmakodinamička aktivnost dehidromoksonidina iznosi otprilike 10% aktivnosti moksonidina.

Eliminacija

Tijekom 24 sata, 78% ukupne doze izlučuje se urinom u obliku nepromijenjenog moksonidina, a 13% doze u obliku dehidromoksonidina. Ostali metaboliti u urinu čine približno 8% doze. Manje od 1% doze eliminira se stolicom. Poluvijek eliminacije moksonidina je otprilike 2,5 sata, a njegovog metabolita otprilike 5 sati.

Farmakokinetika u hipertenzivnih bolesnika

Nisu primijećene značajnije farmakokinetičke promjene u hipertenzivnih bolesnika u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Farmakokinetika u starijih osoba

Primijećene su promjene u farmakokinetici u starijih osoba, koje su najvjerojatnije posljedica smanjene metaboličke aktivnosti i/ili neznatno veće bioraspoloživosti. Međutim, te se farmakokinetičke razlike ne smatraju klinički značajnima.

Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji

Primjena moksonidina se ne preporučuje u djece jer nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u toj dobnoj skupini.

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Izlučivanje moksonidina značajno je povezano s klirensom kreatinina. Pri umjerenom oštećenju funkcije bubrega (GFR 30-60 ml/min), u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija moksonidina u plazmi i poluvijek eliminacije su približno 2 puta, odnosno 1,5 puta veći u odnosu na vrijednosti u bolesnika s hipertenzijom koji imaju očuvanu bubrežnu funkciju (GFR >90 ml/min). Pri teškom oštećenju funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija moksonidina u plazmi i poluvijek eliminacije su približno 3 puta veći. Nakon višekratne primjene lijeka u tih bolesnika ne dolazi do akumulacije. U bubrežnih bolesnika u terminalnoj fazi (GFR <10 ml/min) na hemodijalizi, AUC je 6 puta veći, a poluvijek eliminacije produljen 4 puta u usporedbi s hipertenzivnim bolesnicima koji imaju očuvanu bubrežnu funkciju. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega maksimalne koncentracije moksonidina u plazmi su samo 1,5–2 puta veće. Dakle, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega dozu treba individualno titrirati.

Moksonidin se malim dijelom eliminira hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične učinke pri dozama toksičnim za majku. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala učinak na fertilitet ili teratogeni potencijal.

Primijećeni su embriotoksični učinci u štakora nakon doza većih od 9 mg/kg/24 h i u kunića nakon doza većih od 0,7 mg/kg/24 h. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima primijećen je učinak na razvoj i vitalnost kod doza većih od 3 mg/kg/24 h.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
povidon
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 400
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

MOKSONIDIN BELUPO 0,2 mg filmom obložene tablete: 24 mjeseca.
MOKSONIDIN BELUPO 0,4 mg filmom obložene tablete: 36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

MOKSONIDIN BELUPO 0,2 mg filmom obložene tablete: Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
MOKSONIDIN BELUPO 0,4 mg filmom obložene tablete: Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MOKSONIDIN BELUPO 0,2 mg filmom obložene tablete: HR-H-826655317
MOKSONIDIN BELUPO 0,4 mg filmom obložene tablete: HR-H-773774530

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. svibnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2019.