

Sp. zn. sukls313720/2020  
a k sp. zn. sukls298545/2021

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**Moxogamma 0,2 mg potahované tablety**  
**Moxogamma 0,3 mg potahované tablety**  
**Moxogamma 0,4 mg potahované tablety**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Moxogamma 0,2 mg: jedna tableta obsahuje moxonidinum 0,2 mg.  
Moxogamma 0,3 mg: jedna tableta obsahuje moxonidinum 0,3 mg.  
Moxogamma 0,4 mg: jedna tableta obsahuje moxonidinum 0,4 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Moxogamma 0,2 mg: jedna tableta obsahuje 94,5 mg monohydrátu laktózy.  
Moxogamma 0,3 mg: jedna tableta obsahuje 94,4 mg monohydrátu laktózy.  
Moxogamma 0,4 mg: jedna tableta obsahuje 94,3 mg monohydrátu laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta.

#### Popis přípravku:

Moxogamma 0,2 mg: kulatá světle růžová tableta o průměru přibližně 6 mm.  
Moxogamma 0,3 mg: kulatá růžová tableta o průměru přibližně 6 mm.  
Moxogamma 0,4 mg: kulatá tmavě růžová tableta o průměru přibližně 6 mm

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Esenciální nebo primární hypertenze.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Dávka moxonidinu má být titrována individuálně. Obecně je terapeutická dávka 0,2 mg až 0,4 mg moxonidinu.

Léčba musí být zahájena nejnižší dávkou moxonidinu, tzn. dávkou 0,2 mg moxonidinu denně odpovídající 1 tabletě přípravku Moxogamma 0,2 mg, podávanou ráno.

Pokud není dosaženo dostatečné odpovědi, může být dávka zvýšena po třech týdnech na 0,4 mg moxonidinu denně podaných jako 2 potahované tablety přípravku Moxogamma 0,2 mg ráno nebo rozděleně ve dvou denních dávkách přípravku Moxogamma 0,2 mg (1 potahovaná tableta ráno a 1

potahovaná tableta večer). Jestliže odpověď je po dalších třech týdnech léčby stále nedostatečná, lze dávku zvýšit až na 0,6 mg a podávat ji ve dvou jednotlivých dávkách (ráno a večer).

Pro usnadnění dávkování jsou k dispozici přípravky Moxogamma 0,3 mg a Moxogamma 0,4 mg.

Nikdy nesmí být překročena jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a celková denní dávka 0,6 mg moxonidinu.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace >30 ml/min ale <60 ml/min) nesmí jednotlivá dávka překročit 0,2 mg a denní dávka nesmí překročit 0,4 mg moxonidinu.

U hemodialyzovaných pacientů je úvodní dávka 0,2 mg denně. Pokud je třeba zvýšit dávku a léčba je dobře snášena, lze dávku zvýšit na 0,4 mg denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a na 0,3 mg denně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Nejsou k dispozici studie u pacientů s poruchou funkce jater. Jelikož však moxonidin nepodléhá extenzivnímu metabolismu v játrech, nepředpokládá se významný vliv na jeho farmakokinetiku a doporučení dávkování je u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater stejné jako normální doporučené dávkování u dospělých pacientů.

#### *Pediatrická populace*

Podání moxonidinu u dětí a dospívajících do 18 let není pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti doporučeno.

#### Způsob podání

Tablety je třeba zapít dostatečným množstvím tekutiny. Tablety mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

Délka trvání léčby není omezena.

Ačkoli v omezeném počtu studií po náhlém vysazení moxonidinu nebyl pozorován rebound fenomén na krevní tlak, léčbu moxonidinem, tak jak je obvyklé u všech antihypertenziv, není doporučeno přerušit náhle. Moxonidin má být vysazován postupně během období 2 týdnů.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Sick sinus syndrom
- Atrioventrikulární blokáda 2. nebo 3. stupně
- Bradykardie (v klidu < 50 tepů/minutu)
- Srdeční selhání

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při postmarketingovém použití byly hlášeny případy AV bloku různého stupně u pacientů léčených moxonidinem. Na základě těchto případů nelze úplně vyloučit kauzální roli moxonidinu v prodloužení atrioventrikulárního vedení. Proto je při léčbě pacientů s možnou predispozicí k rozvoji AV bloku doporučována opatrnost.

Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Moxonidin nesmí být používán u pacientů s AV bloky vyššího stupně (viz bod 4.3).

Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažným onemocněním koronárních arterií nebo nestabilní anginou pectoris, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené zkušenosti.

Při podávání moxonidinu pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávky, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR > 30 ml/min ale < 60 ml/min) a maximálně na 0,3 mg denně u pacientů těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena.

Jestliže je moxonidin používán v kombinaci s beta-blokátorem a léčba oběma léky musí být ukončena, má se nejprve vysadit beta-blokátor a teprve po několika dnech moxonidin.

Dosud nebyl po přerušení léčby moxonidinem pozorován rebound fenomén na krevní tlak. Avšak náhlé přerušení léčby moxonidinem se nedoporučuje; místo toho má být dávka snižována postupně v průběhu dvou týdnů.

Starší populace může být náchylnější ke kardiovaskulárním příhodám léků snižujících krevní tlak. Proto má být léčba zahájena nejnižší dávkou a zvyšování dávky má být prováděno s opatrností, aby nedošlo k vážným následkům, ke kterým mohou tyto reakce vést.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zesílení hypotenzního účinku moxonidinu.

Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antihypertenziv. Proto se současné podávání tricyklických antidepresiv a moxonidinu nedoporučuje.

Moxonidin může potencovat sedativní účinek tricyklických antidepresiv (vyhněte se současnému předepisování), trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik.

Moxonidin středně silně zesílil zhoršení kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Moxonidin může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů při jejich současném podávání.

Moxonidin je vylučován tubulární exkrecí. Nelze tedy vyloučit interakci s dalšími léky vylučovanými tubulární exkrecí. Nicméně studie s digoxinem a hydrochlorothiazidem neprokázaly žádné důkazy o interakcích. Perorální biologická dostupnost glibenklamidu byla snížena o 11 %.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### ***Těhotenství***

Údaje o podávání moxonidinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Moxonidin nemá být užíván během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu moxonidinem.

##### ***Kojení***

Moxonidin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se moxonidin nesmí během kojení užívat. Pokud je léčba moxonidinem považována za absolutně nezbytnou, kojení musí být přerušeno.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Léčba hypertenze pomocí tohoto léčivého přípravku vyžaduje pravidelné sledování lékařem. Vzhledem k různým reakcím, které se vyskytují individuálně (např. závrať, ospalost), může být schopnost reagovat změněna do té míry, že je narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje nebo vykonávat nebezpečné činnosti. To platí zejména při zahájení léčby, zvýšení dávky a změně přípravku, stejně jako pro kombinaci s alkoholem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících moxonidin byly sucho v ústech, závrať, astenie a somnolence. Po prvních několika týdnech léčby tyto příznaky většinou ustupovaly.

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během placebem kontrolovaných klinických studií s počtem pacientů exponovaných moxonidinu n=886 s níže uvedenými frekvencemi:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až <1/100)
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Nervozita
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy*, závrať/vertigo, somnolence,	Synkopa*
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus
Srdeční poruchy			Bradykardie
Cévní poruchy			Hypotenze* (včetně ortostatické hypotenze)
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Průjem, nauzea/zvracení/dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka/svědění	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad	Bolest krku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie	Otok

\*frekvence nebyla vyšší ve srovnání s placebem

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### 4.9 Předávkování

V několika případech bylo hlášeno požití akutní dávky až 19,6 mg, ale bez následku smrti. Hlášené známky a příznaky zahrnovaly : bolest hlavy, sedaci, somnolenci, hypotenzi, závrať, astenii, bradykardii, sucho v ústech, zvracení, únavu a bolest v horní části břicha. V případě závažného předávkování se doporučuje pečlivé monitorování, a to zvláště poruch vědomí a útlumu dýchání.

Při neúmyslném předávkování dvouletého dítěte, které požilo neznámé množství moxonidinu (až 14 mg), byly pozorovány následující příznaky: sedace, hypotenzní kóma, mióza a dyspnoe. Výplach žaludku, infuze s glukózou, mechanická ventilace a klid na lůžku vedly k úplnému vymizení příznaků během 11 hodin.

Na základě několika studií s vysokými dávkami na zvířatech se může vyskytnout také ortostatická dysregulace, paradoxní zvýšení krevního tlaku, tachykardie a hyperglykemie.

#### *Léčba intoxikace*

Specifické antidotum není známo. Při hypotenzi se může zvážit oběhová podpora, jako je podání tekutin a dopaminu. Bradykardii lze léčit atropinem. Antagonisté alfa-receptorů mohou snižovat nebo rušit paradoxní hypertenzi, kterou lze pozorovat při předávkování moxonidinem.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva; antiadrenergní látky, centrálně působící; agonisté imidazolinových receptorů; ATC kód: C02AC05

Na různých zvířecích modelech bylo prokázáno, že moxonidin má silný antihypertenzní účinek. Dostupné experimentální údaje přesvědčivě naznačují, že místem antihypertenzního působení moxonidinu je centrální nervový systém (CNS). Bylo prokázáno, že v mozgovém kmeni se moxonidin selektivně váže na I<sub>1</sub>-imidazolinové receptory. Tyto imidazolinsenzitivní receptory jsou koncentrovány v rostrální ventrolaterální prodloužené míše, tedy v rozhodující oblasti pro centrální kontrolu periferního sympatického nervového systému. Výsledným účinkem této interakce s I<sub>1</sub>-imidazolinovými receptory je tedy zřejmě snížení aktivity sympatických nervů (což bylo prokázáno na sympatických nervech srdce, splachnické oblasti a renálních sympatických nervech).

U člověka léčba moxonidinem snížením aktivity sympatického nervového systému způsobuje pokles systémového cévního odporu, a tím i pokles arteriálního krevního tlaku.

V současné době není znám vliv moxonidinu používaného k léčbě esenciální hypertenze na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu.

Moxonidin se od ostatních dostupných centrálně působících antihypertenziv liší tím, že má ve srovnání s afinitou k I<sub>1</sub>-imidazolinovým receptorům jen malou afinitu k centrálním alfa<sub>2</sub>-adrenergním receptorům. Alfa<sub>2</sub>-adrenergní receptory jsou považovány za molekulární cíl, který zprostředkovává účinky jako je sedace a sucho v ústech, což jsou nejčastější nežádoucí účinky centrálně působících antihypertenziv. Vzhledem k vysoké selektivitě k imidazolinovým receptorům jsou nežádoucí účinky vyplývající z interakce s alfa<sub>2</sub>-adrenergními receptory, jako je sedace a sucho v ústech, nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky centrálně působících antihypertenziv, významně méně výrazné. Publikované údaje ukazují, že u pacientů s hypertenzí, kteří mají hypertrofii levé komory (LVH), je při užití antagonistů angiotenzinu II (AIIA) spolu s moxonidinem ke snížení krevního tlaku dosaženo zlepšení regrese LVH ve srovnání s jakoukoli kombinací thiazidu a blokátoru kalciového kanálu. Ve dvouměsíční klinické studii moxonidin zlepšil index citlivosti na inzulín u pacientů s nadváhou a rezistentních na inzulín se středně těžkou hypertenzí o 21 % ve srovnání s placebem.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

Moxonidin se po perorálním podání rychle ( $t_{\max} \sim 1$  h) a téměř úplně vstřebává v horní části gastrointestinálního traktu. V metabolismu se neuplatňuje fenomén prvního průchodu játry a biologická dostupnost je 88 %. Požití potravy nezasahuje do farmakokinetiky moxonidinu.

### *Distribuce*

Vrcholové plazmatické hladiny moxonidinu jsou dosaženy 30-180 minut po podání potahované tablety. Podle studií *in vitro* se na plazmatické bílkoviny u člověka váže pouze 7,2 % moxonidinu ( $Vd_{ss} = 1,8 \pm 0,4$  l/kg).

### *Biotransformace*

Moxonidin je v 10-20 % metabolizován převážně na 4,5-dihydromoxonidin a na guanidinový derivát otevřením imidazolinového kruhu. Hypotenzní účinek 4,5-dihydromoxonidinu je oproti moxonidinu pouze desetinný, účinek guanidinového derivátu je méně než setinový.

### *Eliminace*

Moxonidin a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami. Více než 90 % dávky je eliminováno ledvinami během prvních 24 hodin po podání, zatímco jen přibližně 1 % se vylučuje stolicí. Kumulativní renální exkrece nezměněného moxonidinu činí asi 50-75 %.

Střední plazmatický eliminační poločas moxonidinu je 2,2-2,3 hodiny, poločas renální eliminace je 2,6-2,8 hodiny.

Bylo prokázáno, že opakované podávání ani porucha funkce ledvin i přes eliminaci ledvinami nevedou ke kumulaci moxonidinu.

### *Farmakokinetika u hypertenzních pacientů*

U pacientů s hypertenzí nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické změny ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

### *Farmakokinetika u starších pacientů*

Je nepravděpodobné, že by malé rozdíly mezi farmakokinetickými vlastnostmi moxonidinu u zdravých starších subjektů a mladších dospělých byly klinicky významné. Jelikož nedochází k akumulaci moxonidinu, není nutná úprava dávkování za předpokladu, že je funkce ledvin normální.

### *Farmakokinetika u pediatrické populace*

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

### *Farmakokinetika při poruše funkce ledvin*

Vylučování moxonidinu je ve významném vzájemném vztahu s clearance kreatininu. U pacientů s poruchou funkce ledvin musí být dávka upravena podle individuálních potřeb.

Při středně těžké poruše funkce ledvin (GFR 30-60 ml/min) AUC vzrostla o 85 % a clearance se snížila o 52 %. Plazmatická koncentrace v ustáleném stavu je přibližně 2x vyšší a terminální poločas je přibližně 1,5x vyšší ve srovnání s hypertenzními pacienty s normální funkcí ledvin (GFR > 90 ml/min). Maximální koncentrace moxonidinu v plazmě jsou jen 1,5-2x vyšší.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml) jsou plazmatická koncentrace v ustáleném stavu a terminální poločas přibližně 3x vyšší. Po opakovaných dávkách nebyla u těchto pacientů pozorována neočekávaná akumulace léčiva. U hemodialyzovaných pacientů v terminálním stádiu poruchy funkce ledvin (GFR < 10 ml/min) je AUC 6x vyšší a terminální poločas 4x vyšší ve srovnání s hypertenzními pacienty s normální funkcí ledvin.

Moxonidin je v malé míře eliminován hemodialýzou .

## **5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Chronická perorální léčba po dobu 52 týdnů u potkanů (v dávkách 0,12-4 mg/kg) a psů (v dávkách 0,04-0,4 mg/kg) odhalila významné účinky moxonidinu pouze při nejvyšších dávkách. U potkanů byly po podání vysokých dávek zjištěny mírné poruchy rovnováhy elektrolytů (snížení hladiny sodíku v krvi a zvýšení hladin draslíku, močoviny a kreatininu v krvi) a u psů bylo pouze po podání vysokých dávek zjištěno zvracení a slinění. Kromě toho bylo u obou druhů po podání vysokých dávek patrné mírné zvýšení hmotnosti jater.

Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu pouze při dávkách toxických pro matku.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu ani žádný teratogenní potenciál.

Embryotoxické účinky byly pozorovány u potkanů při dávkách vyšších než 3 mg/kg/den a u králíků při dávkách nad 0,7 mg/kg/den.

V perinatální a postnatální studii na potkanech byly vývoj i přežití potomků ovlivněny v dávkách nad 1 mg/kg/den.

Studie kancerogenity na potkanech při dávkách až do 3,6 mg/kg/den a myších až do 7,5 mg/kg/den neprokázaly kancerogenní riziko moxonidinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

monohydrát laktózy  
krospovidon  
povidon K 25  
magnesium-stearát

*Potahová vrstva tablety:*

hypromelóza  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 400  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr

#### Velikosti balení

10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 (20 x 20, 10 x 40, pouze jako nemocniční balení) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Moxogamma 0,2 mg: 58/068/05-C

Moxogamma 0,3 mg: 58/069/05-C

Moxogamma 0,4 mg: 58/070/05-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 3. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 7. 2008

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 12. 2021