

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PHYSİOTENS® 0.3 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Moksonidin 0.3 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 95.70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzü "0.3" baskılı, yuvarlak, konveks, soluk kırmızı film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Moksonidin, hafif ila orta şiddetli esansiyel veya primer hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Tedaviye, sabahları verilen 0.2 mg PHYSİOTENS® ile başlanmalıdır. Doz, üç hafta sonra, yeterli bir cevap elde edilene kadar tek doz veya sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş iki doz halinde 0.4 mg'a kadar titre edilebilir. Üç haftalık ilave tedaviden sonra alınan cevap hala yeterli değilse, bu durumda doz, sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş iki doz halinde 0.6 mg'a kadar artırılabilir.

PHYSİOTENS® dozu, tek doz uygulamada 0.4 mg ve sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş doz uygulamasında günlük 0.6 mg' ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Tabletler, su ile alınmalıdır. Besin alımı, moksonidinin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği için, PHYSİOTENS[®], yemeklerden önce, yemekle birlikte veya yemekten sonra alınabilir.

Tedavi birden bire kesilmemelidir. İki haftalık süre içinde azaltılmış dozlarda kademeli olarak kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Orta şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR 30ml/dk' dan büyük, 60 ml/dk'dan küçük) olan hastalarda, tek doz 0.2 mg' ı ve günlük doz 0.4 mg' ı geçmemelidir.

Karaciğer yetmezliği: Özel kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlik ve etkinlik verilerindeki eksikliklerden dolayı moksonidinin çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonu bozulmamış yaşlılarda doz yetişkinlerde olduğu gibidir.

Yaşlı hastalar, kan basıncını düşüren ilaçların kardiyovasküler etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle, tedaviye en düşük doz ile başlanmalı ve bu tür reaksiyonların yol açtığı ciddi sonuçların engellenmesi için doz artışı dikkatli yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Moksonidin aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir.

- etkin maddeye veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılık
- hasta sinüs sendromu veya sino-atriyal blok
- bradikardi (dinlenme anında kalp hızı <50 atış/dakika)
- 2. ve 3. derece Atrioventriküler blok (AV)
- ciddi kalp yetmezliği (bakınız Bölüm 4.4)
- ciddi böbrek yetmezliği (GFR < 30ml/dk, serum kreatinin konsantrasyonu >160µmol/l)

PHYSİOTENS[®], terapötik deneyim eksikliği nedeniyle aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- gebelik veya laktasyon (bakınız Bölüm 4.6)
- 18 yaşın altındaki çocuklar ve adölesanlar

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Moksonidin tedavisi uygulanan hastalarda pazarlama sonrası verilerde değişen derecelerde Atrioventriküler blok (AV) vakaları bildirilmiştir. Bu vaka raporlarına dayanılarak, moksonidinin atriyoventriküler iletimi geciktirmedeki nedensel rolü tamamen göz ardı edilememektedir. Bu nedenle, Atrioventriküler blok (AV) oluşumuna eğilimli olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Moksonidin 1. derece Atrioventriküler bloğu (AV) olan hastalarda kullanıldığında, bradikardiden kaçınmak için özel olarak dikkatli olunmalıdır. Moksonidin, daha yüksek dereceli Atrioventriküler blok (AV) vakalarında kullanılmamalıdır (bakınız Bölüm 4.3).

Moksonidin şiddetli koroner arter hastalığı ya da unstabil anjina pektoris olan hastalarda

kullanıldığında, bu hasta popülasyonunda deneyim sınırlı olduğundan özel olarak dikkatli olunmalıdır.

Moksonidin esas olarak böbreklerle atıldığından, renal yetmezliği olan hastalarda kullanımda dikkatli olunması önerilir. Bu hastalarda özellikle tedaviye başlanırken dikkatli doz titrasyonu yapılması önerilir. Günlük 0.2 mg doz ile başlanmalıdır ve klinik olarak gerekli olduğunda ve iyi tolere edildiğinde orta şiddetli böbrek yetmezliği (GFR 30ml/dk' dan büyük, 60 ml/dk' dan küçük) olan hastalarda en fazla günlük 0.4 mg doza çıkılabilir.

Moksonidin bir β -blokörle kombine halde kullanıldığında, ve her iki tedavinin de kesilmesi gerekiyorsa öncelikle β -blokör ve birkaç gün sonra da moksonidin tedavisi kesilmelidir.

Bugüne dek moksonidin tedavisinin kesilmesinin ardından kan basıncında rebound etkisi gözlenmemiştir. Bununla birlikte, moksonidin tedavisinin birdenbire kesilmesi önerilmez; doz iki haftalık bir periyotta azaltılarak kesilmelidir.

Eşlik eden orta şiddetli kalp yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği destekleyen klinik verilerin olmamasından dolayı, PHYSİOTENS® bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır.

Yaşlı hastalar, kan basıncını düşüren ilaçların kardiyovasküler etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle, tedaviye en düşük doz ile başlanmalı ve bu tür reaksiyonların yol açtığı ciddi sonuçların engellenmesi için doz artışı dikkatli yapılmalıdır.

Galaktoz intoleransı, lap-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi seyrek rastlanan kalıtsal rahatsızlıkları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ajanlarla eş zamanlı olarak kullanıldığında PHYSİOTENS®'in kan basıncını düşürücü etkisi artar.

Trisiklik antidepresanlar, merkezi sisteme etki eden antihipertansif ajanların etkinliğini azaltabileceğinden, moksonidin ile birlikte kullanılması önerilmez. Moksonidin trisiklik antidepresan, tranklizan, alkol, sedatif ve hipnotiklerin sedatif etkisini artırabilir, bu nedenle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Moksonidinin, lorazepam kullanan hastalarda bilişsel fonksiyonlarda görülen bozulmuş performansı bir dereceye kadar artırdığı gözlenmiştir. Moksonidin benzodiazepinlerle birlikte uygulandığında, benzodiazepinlerin sedatif etkisini arttırabilir.

Moksonidin tübüler atılım ile atılır. Tübüler atılım ile atılan diğer ajanlarla etkileşim dışlanamaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon :

Etkileşim çalışması yoktur.

Geriyatrik popülasyon :

Etkileşim çalışması yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda moksonidin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar embriyo-toksikolojik etkiler göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Moksonidin kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Moksonidin, anne sütüne geçer ve bu nedenle emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Moksonidin tedavisinin kesin olarak gerekli olduğu düşünülüyorsa, emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Moksonidinin araç veya makine kullanımına etkisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Uyuklama ve baş dönmesi bildirilmiştir. Araç veya makine kullanımı sırasında bu durum akılda bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Moksonidin kullananlar tarafından en sık bildirilen yan etkiler; ağız kuruluğu, baş dönmesi, asteni ve uyku halini içerir. Bu semptomlar, tedavinin ilk birkaç haftasından sonra sıklıkla azalmıştır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Plasebo kontrollü klinik çalışmalar sırasında (moksonidin kullanan hasta n=886) gözlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklıklarda gözlenmiştir:

| MedDRA sistem organ sınıfı | Çok yaygın ≥1/10 | Yaygın ≥1/100, <1/10 | Yaygın olmayan ≥1/1,000, <1/100 |
|---|---------------------|--|--|
| Psikiyatrik hastalıklar | | İnsomni | Sinirlilik |
| Sinir sistemi hastalıkları | | Baş ağrısı*, baş dönmesi/vertigo, somnia | Senkop* |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | | | Tinnitus |
| Kardiyak hastalıkları | | | Bradikardi |
| Vasküler hastalıklar | | | Hipotansiyon* (ortostatik hipotansiyon dahil) |
| Gastrointestinal hastalıklar | Ağız kuruluğu | Diyare, bulantı/kusma/ dispepsi | |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | | Döküntü/ kaşıntı | Anjioödem |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | | Bel ağrısı | Boyun ağrısı |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | | Asteni | Ödem |

* plaseboyla karşılaştırıldığında sıklık artışı gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz Aşımı ve Tedavisi

Doz aşımı semptomları

Rapor edilen bazı doz aşımı vakalarında, akut olarak uygulanan 19.6 mg dozun ölüme neden olmadığı gözlenmiştir. Bildirilen belirti ve semptomlar arasında, baş ağrısı, sedasyon, uyku hali, düşük tansiyon, baş dönmesi, asteni, bradikardi, ağız kuruluğu, kusma, yorgunluk ve

karnın üst bölgesinde ağrı bulunmaktadır.

Şiddetli doz aşımı durumunda özellikle bilinç bozukluklarının ve solunum depresyonunun yakından izlenmesi önerilir.

Ayrıca, hayvanlar üzerinde yapılan bazı yüksek doz çalışmalarına göre, geçici hipertansiyon, taşikardi ve hiperglisemi görülebilir.

Doz Aşımı Tedavisi

Spesifik bir antidot bilinmemektedir. Hipotansiyon durumunda sıvı ve dopamin uygulaması gibi dolaşım desteği tedavisi düşünülebilir. Bradikardi atropin ile tedavi edilebilir. α -Reseptör antagonistleri, Moksonidin doz aşımı durumunda ortaya çıkan paradoksal hipertansif etkileri azaltabilir veya ortadan kaldırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmidazolin reseptör agonisti, moksonidin.

ATC kodu: C02AC05.

Farklı hayvan modellerinde, moksonidinin güçlü bir antihipertansif ajan olduğu gösterilmiştir. Mevcut deneysel veriler Moksonidinin antihipertansif etki bölgesinin merkezi sinir sistemi olduğunu ikna edici bir şekilde göstermektedir. Moksonidinin, beyin sapı içerisinde I_1 -imidazolin reseptörleri ile selektif olarak etkileştiği gösterilmiştir. Bu imidazoline duyarlı reseptörler, periferik sempatik sinir sisteminin merkezi kontrolü için kritik bir alan olan rostral ventrolateral medullada toplanmışlardır. I_1 -imidazolin reseptörü ile oluşan bu etkileşimin net etkisi ile, sempatik sinirlerin aktivitesinde azalma olduğu görülmektedir (kardiyak, splanknik ve renal sempatik sinirler için kanıtlanmıştır).

Moksonidin, I_1 -imidazolin reseptörleri ile kıyaslandığında, yalnızca merkezi α_2 -adrenoseptörlere düşük afinite göstermesi nedeni ile merkezi sinir sistemine etki eden diğer mevcut antihipertansiflerden ayrılır; α_2 -adrenoseptörler, merkezi sinir sistemine etki eden antihipertansiflerin en yaygın istenmeyen etkileri olan sedasyon ve ağız kuruluğuna sebep olan moleküler hedef olarak kabul edilmektedir. İnsanlarda, moksonidin sistemik vasküler rezistansın azalmasına ve bundan dolayı arterial kan basıncının azalmasına sebep olur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sıçanlar ve köpeklere oral yoldan verilen moksonidin, hızlı ve neredeyse tamamen emilmiştir ve pik plazma seviyelerine 30 dakikadan az bir sürede ulaşılmıştır. Oral ve intravenöz uygulamanın ardından her iki türde de ortalama plazma konsantrasyonları benzer bulunmuştur. İnsanlarda, moksonidinin oral dozu yaklaşık %90 oranında emilir; ilk geçiş metabolizmasına uğramaz ve biyoyararlanımı %88' dir. Besin alımı Moksonidin farmakokinetiğini etkilemez.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma, sadece yaklaşık % 7 olarak belirtilmiştir ($V_{d_{ss}}=1.8 \pm 0.4$ l/kg).

Biyotransformasyon:

Moksonidin %10-20 oranında, imidazolin halkasının açılması ile başlıca 4,5-dehidromoksonidin ve bir guanidin türevine metabolize olur. 4,5-dehidromoksonidin hipotansif etkisi moksonidin yalnızca 1/10' u kadardır ve guanidin türevinin hipotansif etkisi ise moksonidin 1/100' ünden azdır. Moksonidin maksimum plazma seviyelerine, film tabletin alınmasından 30-180 dakika sonra ulaşılır.

Eliminasyon:

Sıçanlar ve köpeklerde, radyoaktivite ve değişmemiş bileşiğin eliminasyon yarılanma ömrünün 1-3 saat olduğu tahmin edilmiştir. Moksonidin ve başlıca iki metaboliti (4,5-dehidromoksonidin ve bir guanidin türevi) ağırlıklı olarak idrarla atılmıştır. Her iki türde de, 52 haftalık tedavinin ardından yapılan kronik toksisite çalışmalarında moksonidin birikimi belirtisi gözlenmemiştir.

Moksonidin ve metabolitleri, neredeyse tamamen böbreklerden atılır. Uygulamadan sonraki ilk 24 saat içinde dozun %90'dan fazlası böbreklerden atılırken, yalnızca yaklaşık %1'i feçes yoluyla atılır. Değişmemiş moksonidin kümülatif renal atılımı yaklaşık %50-75' dir. Moksonidin ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü 2.2-2.3 saat ve renal eliminasyon yarılanma ömrü 2.6-2.8 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda farmakokinetik:

Sağlıklı yaşlı hastalar ile daha genç yetişkinlerde, moksonidin farmakokinetik özellikleri arasındaki küçük farklılıkların klinik olarak anlamlı olması beklenmez.

Moksonidin birikmemesinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal ise doz ayarlaması gerekmez.

Çocuklarda farmakokinetik:

Çocuklarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Renal yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik:

Orta şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR 30-60 ml/dk), EAA değeri %85 oranında artmış ve klerens %52'ye düşmüştür. Bu tür hastalarda, PHSYIOTENS®' in hipotansif etkisi, özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere yakın şekilde izlenmelidir; ayrıca tek doz 0.2 mg'ı ve günlük doz 0.4 mg'ı geçmemelidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen klinik olmayan veriler, insan için özel bir riskin olmadığını göstermektedir.

Sıçanlar (0.12-4 mg/kg dozlarında) ve köpeklerde (0.04-0.4 mg/kg dozlarında) yapılan 52 haftalık kronik oral tedavi, moksonidin yalnızca en yüksek dozlarda anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek doz verilen sıçanlarda elektrolit dengesinde hafif bozulmalar (kandaki sodyumda azalma ve potasyum, üre ve kreatininde artış) görülürken, yalnızca yüksek doz verilen köpeklerde emez ve salivasyon gözlenmiştir. Buna ilaveten,

yüksek doz verilen her iki türde karaciğer ağırlığında hafif artışlar gözlenmiştir.

Üreme toksisitesi çalışmaları fertilité üzerine etki ve teratojenik potansiyel göstermemiştir. Maternal toksisite ile ilişkilendirilen dozlarda embriyo-fetal toksisite görülmüştür.

2 mg/kg/gün' ün üzerinde doz verilen sıçanlarda ve 0.7 mg/kg/gün' ün üzerinde doz verilen tavşanlarda embriyo-fetal kayıpta artış ve fetal gelişimde gecikme görülmüştür. Sıçanlarda yapılan perinatal ve postnatal bir çalışmada, 1 mg/kg/gün' ün üzerindeki dozlarda yavru ağırlığında ve hayatta kalabilmede azalma ve gelişim gecikmesi kaydedilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz
Povidon
Krospovidon
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Etilselüloz sulu dispersiyonu %30
Polietilen glikol 6000
Talk
Kırmızı demir oksit (E 172)
Titanyum dioksit (E 171)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Alu blister ambalaj.
28 tablet içeren blister ambalaj

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

113/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14/03/2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB 'ÜN YENİLEME TARİHİ