

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Physiotens 0,2 mg comprimate filmate

Physiotens 0,4 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Physiotens 0,2 mg

Fiecare comprimat filmat conține moxonidină 0,2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 95,800 mg.

Physiotens 0,4 mg

Fiecare comprimat filmat conține moxonidină 0,4 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 95,600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Physiotens 0,2 mg

Comprimate filmate rotunde, convexe, de culoare roz deschis, având diametrul de 6 mm și marcate cu "0,2" pe una dintre fețe.

Physiotens 0,4 mg

Comprimate filmate rotunde, convexe, de culoare roz închis, având diametrul de 6 mm și marcate cu "0,4" pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială de moxonidină este de 0,2 mg moxonidină pe zi, iar doza maximă este de 0,6 mg moxonidină pe zi, administrată divizată în două prize. Doza maximă care poate fi administrată în priză unică este de 0,4 mg.

Ajustările dozei zilnice trebuie individualizate în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Moxonidina poate fi administrată independent de orarul meselor.

La pacienții cu insuficiență renală moderată, doza inițială este de 0,2 mg pe zi. Dacă este necesar și este bine tolerată, doza poate fi crescută la 0,4 mg pe zi, la pacienții cu insuficiență renală moderată și 0,3 mg pe zi, la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

La pacienții hemodializați, doza inițială este de 0,2 mg pe zi. Dacă este necesar și este bine tolerată, doza poate fi crescută la 0,4 mg pe zi.

Moxonidina nu este recomandată pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

### **4.3. Contraindicații**

Moxonidina este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sindromul sinusului bolnav;
- bradicardie (frecvența cardiacă în repaus < 50 bătăi/minut);
- bloc atrio-ventricular grad II și III;
- insuficiență cardiacă.

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

După punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri de bloc atrio-ventricular de diverse grade, la pacienții care urmau tratament cu moxonidină. Pe baza acestor rapoarte, nu poate fi exclus rolul cauzal al moxonidinei în întârzierea conducerii atrio-ventriculare. Prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu posibilă predispoziție de a dezvolta bloc atrio-ventricular.

Se recomandă precauție în administrarea moxonidinei la pacienții cu bloc atrio-ventricular grad I, pentru evitarea bradicardiei.

Se recomandă precauție în administrarea moxonidinei la pacienții cu boală arterială coronariană severă sau angină pectorală instabilă, deoarece nu sunt suficiente date privind acest grup de pacienți.

Se recomandă precauție în administrarea moxonidinei la pacienții cu insuficiență renală, deoarece moxonidina se excretă în principal renal. La acești pacienți, se recomandă creșterea treptată a dozei, în special la inițierea tratamentului. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 0,2 mg pe zi și poate fi crescută la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG > 30 ml/min până la maxim 0,4 mg pe zi și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și până la maxim 0,3 mg pe zi, dacă este indicat din punct de vedere clinic și doza este bine tolerată.

Dacă moxonidina este administrată în asociere cu un beta-blocant și ambele tratamente trebuie întrerupte, se va întrerupe mai întâi tratamentul cu beta-blocant și după câteva zile tratamentul cu moxonidină..

Până în prezent, după întreruperea tratamentului cu moxonidină nu au fost observate semne ale efectului de rebound asupra tensiunii arteriale. Cu toate acestea, nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu moxonidină; doza trebuie redusă treptat, pe parcursul unei perioade de 2 săptămâni.

Se recomandă precauție la administrarea de moxonidină la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată deoarece nu sunt date suficiente privind siguranța administrării la această grupă de pacienți.

Tratamentul cu moxonidină nu trebuie întrerupt brusc. Se recomandă scăderea treptată a dozei pe parcursul unei perioade de două săptămâni.

Pacienții în vârstă pot fi mai susceptibili la efectele cardiovasculare ale medicamentelor antihipertensive. Prin urmare, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficace, iar creșterea dozelor trebuie făcută cu precauție pentru a preveni reacțiile adverse cu consecințe grave.

Physiotens conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză–galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea moxonidinei în asociere cu alte medicamente antihipertensive poate determina efect antihipertensiv aditiv.

Deoarece antidepresivele triciclice pot reduce eficacitatea medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală, nu se recomandă administrarea moxonidinei în asociere cu antidepresive triciclice.

Moxonidina poate potența efectul sedativ al antidepresivelor triciclice (nu se recomandă administrarea în asociere), tranchilizantelor, alcoolului, sedativelor și hipnoticelor.

La pacienții cărora li s-a administrat lorazepam, moxonidina a potențat moderat desfășurarea funcțiilor cognitive alterate. Moxonidina poate amplifica efectul sedativ al benzodiazepinelor dacă este administrată concomitent cu acestea.

Moxonidina se excretă prin secreție tubulară. Nu poate fi exclusă interacțiunea cu alte medicamente se elimină prin secreție tubulară.

#### 4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt date adecvate privind administrarea moxonidinei la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte embriotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Moxonidina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

La om, moxonidina se excretă în lapte. De aceea, nu trebuie administrată în timpul alăptării. Dacă tratamentul cu moxonidină este considerat absolut necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

#### 4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectul moxonidinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Au fost raportate somnolență și amețeli. Acestea trebuie luate în considerare atunci când se intenționează efectuarea acestor activități.

#### 4.8. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate includ simptome cum sunt: xerostomie, amețeli, astenie și somnolență. Cel mai adesea, aceste simptome scad în intensitate după primele săptămâni de tratament.

Clasificarea reacțiilor adverse în funcție de sistemul afectat (observate în timpul studiilor clinice placebo controlate la un număr de n=886 pacienți expuși la moxonidină, având ca rezultat frecvențele de mai jos):

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente<br>≥ 1/10 | Frecvente ≥1/100 și<br><1/10 | Mai puțin<br>frecvente 1/1000,<br><1/100 |
|--|----------------------------|------------------------------|--|
| Tulburări cardiace                         |                            |                              | Bradycardie                              |
| Tulburări acustice și vestibulare          |                            |                              | Tinnitus                                 |

|  |            |   |   |
|--|------------|---|---|
|  |            |   |   |
| Tulburări ale sistemului nervos                          |            | Cefalee*, amețeli, vertij<br>somnolență | Sincopă*  |
| Tulburări vasculare                                      |            |   | Hipotensiune arterială*,<br>(inclusiv hipotensiune arterială ortostatică) |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Xerostomie | Diaree,<br>greturi/vărsături/dispepsie  |   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           |            | Erupții cutanate tranzitorii, prurit    | Angioedem   |
| Tulburări generale și la locul de administrare           |            | Astenie                                 | Edem  |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv |            | Durere dorsală                          | Durere la nivelul cefei   |
| Tulburări psihice  |            | Insomnie                                | Nervozitate   |

\* nu a existat o creștere a frecvenței comparativ cu placebo

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://www.anm.ro>.

#### 4.9. Supradozaj

##### Simptomele supradozajului

Au fost raportate puține cazuri de supradozaj, în cazul ingestiei acute a unor doze de până la 19,6 mg, care nu au condus la deces. Simptomele și semnele raportate includ: cefalee, sedare, somnolență, hipotensiune arterială, amețeli, astenie, bradicardie, xerostomie, vărsături, oboseală și dureri în etajul abdominal superior. În cazul unui supradozaj sever, se recomandă monitorizare atentă, în special a tulburărilor de cunoștință și a deprimării respiratorii.

În plus, pe baza studiilor cu privire la administrarea de doze mari de moxonidină la animale, pot să apară, de asemenea, hipertensiune arterială tranzitorie, tahicardie și hiperglicemie.

##### Tratamentul supradozajului

Nu se cunoaște un antidot specific. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, se pot administra pentru susținerea funcției circulatorii, fluide și dopamină. Bradicardia poate fi tratată cu atropină. Antagoniști de alfa-receptori pot diminua sau anula efectele hipertensiunii arteriale paradoxale induse de supradozajul cu moxonidină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agoniști ai receptorilor imidazolinici, moxonidină; codul ATC: C02AC05

În diferite studii efectuate la animale, s-a demonstrat că moxonidina este un medicament antihipertensiv puternic.

Datele experimentale disponibile sugerează că, locul acțiunii antihipertensive a moxonidinei este la nivelul sistemului nervos central (SNC). S-a dovedit că, la nivelul creierului moxonidina determină o stimulare selectivă a receptorilor imidazolinici. Acești receptori sensibili la acțiunea imidazolinei sunt concentrați în cornul ventrolateral rostral al bulbului rahidian, o arie critică pentru controlul central al sistemului nervos vegetativ simpatic periferic. Stimularea receptorilor imidazolinici pare să reducă activitatea simpatică și să scadă tensiunea arterială.

Moxonidina se diferențiază de alte medicamente antihipertensive simpatolitice printr-o afinitate scăzută pentru receptorii  $\alpha_2$ -adrenergici, comparativ cu receptorii imidazolinici. Acestei afinități scăzute pentru receptorii  $\alpha_2$ -adrenergici i se datorează incidența scăzută a sedării și xerostomiei în cazul moxonidinei. La om, moxonidina a determinat scăderea rezistenței vasculare sistemice și consecutiv a tensiunii arteriale. Efectul antihipertensiv al moxonidinei a fost demonstrat prin studii aleatorii, dublu orb, controlate cu placebo.

Într-un studiu terapeutic cu o durată de două luni, moxonidina a îmbunătățit cu 21% indicele de sensibilitate la insulină la pacienții obezi și la cei insulino-rezistenți cu hipertensiune arterială moderată, comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Datele publicate arată că, la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă (HVS), pentru aceeași scădere a tensiunii arteriale, administrarea unui antagonist de angiotensină II (AIIA) împreună cu moxonidina realizează o îmbunătățire a regresiei HVS comparativ cu asocierea fără tiazide și blocante ai canalelor de calciu.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrare orală, moxonidina este rapid și aproape complet absorbită din partea superioară a tractului gastro-intestinal ( $t_{max}$  este de aproximativ o oră). Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 88%, indicând faptul că nu este metabolizată în proporție mare la nivelul primului pasaj hepatic. Ingestia concomitentă cu alimente nu are influență asupra proprietăților farmacocinetice ale moxonidinei.

Distribuție:

Moxonidina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 7,2%, fapt demonstrat de testele *in vitro*.

Metabolizare:

În probele de plasmă umană recoltate a fost identificată numai moxonidina dehidrogenată. Activitatea farmacodinamică a moxonidinei dehidrogenată este de aproximativ 1/10 comparativ cu cea a moxonidinei.

Eliminare:

După 24 de ore, 78% din doza totală administrată a fost excretată prin urină sub formă de moxonidină nemetabolizată, iar 13% din doza administrată a fost excretată sub formă de moxonidină dehidrogenată. De asemenea, a fost determinată prezența în urină și a unor metaboliți secundari în proporție de aproximativ 8% din doza administrată. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin materiile fecale.

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore pentru moxonidină, respectiv 5 ore pentru metabolit.

### Farmacocinetica la pacienții hipertensivi

La pacienții hipertensivi nu au fost observate modificări semnificative ale farmacocineticii, comparativ cu voluntarii sănătoși.

### Farmacocinetica la vârstnici

Au fost observate modificări corelate cu vârsta ale farmacocineticii, care cel mai probabil sunt datorate activității metabolice reduse și/sau parțial biodisponibilității crescute. Cu toate acestea, diferențele în farmacocinetică nu sunt considerate a fi clinic relevante.

### Farmacocinetica la copii

Deoarece moxonidina nu se recomandă la copii, nu s-au studiat proprietățile farmacocinetice la această grupă de populație.

### Farmacocinetica în cazul insuficienței renale

Eliminarea moxonidinei este corelată în mod semnificativ cu *clearance-ul* creatininei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-60 ml/min), concentrațiile plasmatice la starea de echilibru și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare final sunt de aproximativ 2 ori, respectiv 1,5 ori mai mari comparativ cu pacienții hipertensivi cu funcție renală normală (RFG > 90 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice la starea de echilibru și timpul de înjumătățire plasmatică final prin eliminare sunt de aproximativ 3 ori mai crescute. La acești pacienți nu au fost observate acumulări neașteptate ale medicamentului după administrări multiple. La pacienții cu insuficiență renală în fază terminală (RFG < 10 ml/min) hemodializați, ASC și timpul de înjumătățire plasmatică final prin eliminare sunt de aproximativ 6 ori, respectiv 4 ori mai crescute, comparativ cu pacienții hipertensivi cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală moderată, concentrațiile plasmatice maxime de moxonidină sunt doar de 1,5–2 ori mai crescute. La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile individuale. Moxonidina este eliminată într-o mică măsură prin hemodializă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studiile la animale au evidențiat efecte embriotoxice la doze toxice materne.

Studiile privind toxicitatea reproductivă nu au evidențiat efecte asupra fertilității și nici potențial teratogen.

La șobolan, cu doze egale și mai mari 9 mg/kg și zi și la iepure, cu doze mai mari de 0,7 mg/kg și zi au fost observate efecte embriotoxice. Într-un studiu peri- și post natal, efectuat la șobolan, cu doze egale și mai mari de 3 mg/kg și zi, s-a observat influența asupra dezvoltării și vitalității puilor.

## **6. PROPRIETATI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu

Lactoză monohidrat

Povidonă K 25

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Film

Hidroxiopropilmetilceluloză 2910

Dispersie apoasă cu 30% etilceluloză

Macrogol 6000

Talc

Oxid roșu de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

## **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3. Perioada de valabilitate**

Physiotens 0,2 mg  
2 ani.

Physiotens 0,4 mg  
3 ani.

## **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

Physiotens 0,2 mg  
A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

Physiotens 0,4 mg  
A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Physiotens 0,2 mg  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 comprimate filmate  
Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/Al a 28 comprimate filmate

Physiotens 0,4 mg  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 comprimate filmate  
Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/Al a 28 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5991/2013/01-02-03  
5992/2013/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai, 2022