

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Physiotens 0,2 mg tabletter, filmdrasjerte
Physiotens 0,4 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,2 mg eller 0,4 mg moksonidin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat 96 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Physiotens 0,2 mg: Rund, konveks, lys rosa filmdrasjert tablett merket med "0.2" på den ene siden.
Physiotens 0,4 mg: Rund, konveks matt rød filmdrasjert tablett merket med "0.4" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vanlig startdose er 0,2 mg daglig om morgenen. Hvis tilstrekkelig terapeutisk effekt ikke oppnås, kan dosen økes til 0,4 mg etter tre uker. Dosen kan gis som enkeltdose eller fordeles på to doser. Ved fortsatt utilstrekkelig effekt kan dosen økes inntil 0,6 mg etter ytterligere tre uker. Daglig dose på over 0,6 mg og enkeltdose på mer enn 0,4 mg bør ikke overskrides. Doseringen bør justeres individuelt i henhold til pasientens respons.

Tablettene kan tas med eller uten mat sammen med litt væske.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon ($GFR > 30$ ml/min, men < 60 ml/min) er startdosen 0,2 mg daglig. Dersom det er nødvendig og vel tolerert, kan dosen økes til 0,4 mg daglig hos pasienter som har moderat redusert nyrefunksjon og til 0,3 mg daglig hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon ($GFR < 30$ ml/min) (se pkt. 4.4)

Hos pasienter som gjennomgår hemodialyse er startdose 0,2 mg daglig. Dersom det er nødvendig og vel tolerert kan dosen økes til 0,4 mg daglig.

Barn og ungdom: Physiotens anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Physiotens er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- Unormalt fungerende sinusknute (Sick sinus syndrom).
- Bradykardi (hvilepuls < 50 slag/minutt).
- AV-blokk grad II eller III.
- Hjertesvikt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

AV-blokk

Når Physiotens brukes av pasienter med AV-blokk grad I, bør særskilt forsiktighet utøves for å unngå bradykardi. Physiotens må ikke brukes på høyere AV-blokk grader (se pkt 4.3)

Tilfeller av AV-blokk grad I-III har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som behandles med Physiotens. Basert på disse kasuistikker, kan det ikke helt utelukkes at Physiotens forsinket atrioventrikulær ledning. Derfor anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med en mulig predisposisjon for utvikling av en AV-blokk.

Koronarsykdom

Når Physiotens brukes av pasienter med alvorlig koronarsykdom eller ustabil angina pectoris, bør særskilt forsiktighet utøves på grunn av begrenset erfaring i denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det anbefales forsiktighet ved behandling med Physiotens til pasienter med nedsatt nyrefunksjon da Physiotens hovedsakelig utskilles via nyrene. Forsiktig titrering av dosen anbefales hos disse pasientene, spesielt ved start av behandlingen og hvis det er klinisk indisert og vel tolerert (se pkt 4.2 og 5.2).

Kombinasjon med betablokker

Dersom Physiotens gis i kombinasjon med betablokker og behandlingen av begge legemidlene skal avbrytes, skal man først seponere betablokkeren, og deretter seponere Physiotens etter noen dager.

Seponering

Det er hittil ikke observert noen «rebound effekt» på blodtrykket etter seponering av Physiotens, men et plutselig avbrudd i behandlingen med Physiotens er ikke å anbefale. Dosen bør i stedet reduseres gradvis over en periode på to uker.

Eldre

Den eldre befolkningen kan være mer utsatt for effektene på hjerte og kar av blodtrykkssenkende legemidler. Derfor bør behandling startes med laveste dose og dose økning bør innføres med forsiktighet for å hindre de alvorlige konsekvensene disse reaksjonene kan føre til.

Munntørrehet som kan oppstå ved bruk av Physiotens kan føre til økt risiko for hull i tennene. Det er derfor viktig med god munnhygiene ved bruk av Physiotens.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-/galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemiddelet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av andre antihypertensiva fremmer den antihypertensive effekten av moksonidin.

Da trisykliske antidepressiva kan redusere effekten av sentraltvirkende antihypertensiva, anbefales det ikke at trisykliske antidepressiva gis samtidig med moksonidin.

Moksonidin kan forsterke den sedative effekten av trisykliske antidepressiva (unngå samtidig forskrivning), beroligende midler, alkohol, sedativa og hypnotika.

Moksonidin ga en moderat økning av den nedsatte kognitive funksjonen hos pasienter som bruker lorazepam. Samtidig bruk av moksonidin og benzodiazepiner kan forsterke den sedative effekten av benzodiazepiner.

Moksonidin elimineres gjennom tubulær sekresjon. Interaksjon med andre legemidler som skilles ut via tubulær sekresjon kan ikke utelukkes.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet:

Det er begrenset mengde data på bruk av moksonidin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risiko for mennesker er ukjent. Moksonidin bør ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig.

Amming:

Moksonidin går over i morsmelk og bør derfor ikke brukes under amming. Dersom behandling med moksonidin er absolutt nødvendig, skal ammingen opphøre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjennomført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Søvnighet og svimmelhet er rapportert. Dette bør tas i betraktning når man utfører slike oppgaver.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er munntørrehet, svimmelhet, asteni, og søvnighet. Disse bivirkningene reduseres som regel i løpet av de første ukene av behandlingen.

Bivirkningene angitt nedenfor er sortert etter organklasser og frekvens (fra placebo-kontrollerte studier med 886 pasienter eksponert for Physiotens):

MedDRA organklasser	Svært vanlige $\geq$ 1/10	Vanlige $\geq$ 1/100, <1/10	Mindre vanlige $\geq$ 1/1000, <1/100
Hjertesykdommer			Bradykardi
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus
Nevrologiske sykdommer		Hodepine*, svimmelhet/vertigo, søvnighet	Synkope*
Karsykdommer			Hypotensjon* (inkl. ortostatisk)
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet	Diaré, kvalme/oppkast/dyspeps i	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, kløe	Angioødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni	Ødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	Nakkesmerter
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Nervøsitet

* ingen økt frekvens sammenlignet med placebo

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdose

Blant de få tilfellene som er rapportert om overdosering er en dose på 19,6 mg inntatt uten fatalt utfall. Tegn og symptomer som er rapportert inkluderer: hodepine, sedasjon, søvnighet, hypotensjon, svimmelhet, asteni, bradykardi, munntørrehet, oppkast, tretthet og smerter i øvre del av buken. I tilfeller med alvorlig overdosering anbefales nøye overvåking, spesielt av bevissthetsforstyrrelser og respiratorisk depresjon.

I tillegg, basert på et fåtall høydosestudier hos dyr er det mulig at følgende symptomer kan oppstå: forbigående hypertensjon, takykardi og hyperglykemi.

Et to års gammelt barn inntok en ukjent dose moksonidin, sannsynligvis maksimalt 14 mg. Følgende symptomer oppsto: sedasjon, koma, hypotensjon, miose og dyspné. Mageskylning, glukoseinfusjon, mekanisk ventilasjon og hvile førte til fullstendig oppheving av symptomene i løpet av 11 timer.

Et annet barn (3 år) inntok 0,3 mg moksonidin om morgenen. Barnet ble innlagt på sykehus om kvelden for somnolens. Barnet ble utskrevet etter en observasjonstid på 24 timer.

Behandling av overdose

Ingen spesiell antidot er kjent. Dersom hypotensjon skulle oppstå, bør tiltak for å støtte blodsirkulasjonen som væske- og dopaminadministrasjon vurderes. Bradykardi kan behandles med atropin.

α -reseptorblokkere kan redusere eller oppheve den paradoksale hypertensive effekten ved en overdose av Physiotens..

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiadrenergika, sentralt virkende, imidazolinreseptoragonister, ATC-kode: C02A C05.

Virkningsmekanisme: Antihypertensiv effekt ved påvirkning av sentralnervesystemet, hvor moksonidin selektivt interagerer med l_1 -imidazolin-reseptorer i hjernestammen. Disse imidazolinfølsomme reseptorene er konsentrert i rostral ventrolateral medulla, et område som er viktig for den sentrale kontroll av det perifere sympatiske nervesystemet. Nettoeffekten av denne interaksjonen med l_1 -imidazolin reseptorer synes å være en redusert aktivitet av sympatiske nerver (vist på sympatiske nerver i hjertet, innvoller og nyre).

Moksonidin skiller seg fra andre sentralt virkende antihypertensiva ved lav affinitet til sentrale α_2 -reseptorer sammenlignet med affiniteten til l_1 -imidazolin reseptorer. α_2 -reseptorer anses å være molekylært mål for mediering av bl. a. munntørrehet som er den mest alminnelige bivirkning for første generasjons sentralt virkende antihypertensive midler.

Farmakodynamiske effekter: Moksonidin reduserer systemisk vaskulær motstand, og derved arterielt blodtrykk.

Den antihypertensive effekten av moksonidine har blitt demonstrert i dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte randomiserte studier. Hos hypertensive pasienter med venstre ventrikkel hypertrofi (VVH) ga kombinasjon av angiotensin II-antagonist og moksonidine en forbedret VVH regresjon

sammenliknet med en kombinasjon av et tiazid og en kalsiumblokker, etter 6 måneder behandling og ved samme reduksjon av blodtrykket.

I en terapeutisk studie av to måneders varighet hos overvektige og insulin resistente pasienter med moderat hypertensjon, var insulinsensitivitetsindeksen i moksonidin gruppen 21% forbedret sammenlignet med placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Etter oral administrasjon absorberes moksonidin raskt og nesten fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon ses etter 30 - 180 minutter. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Moksonidin gjennomgår ikke first-pass metabolisme i leveren. Biotilgjengeligheten er 88%.

Proteinbinding: Ca. 7% bindes til humane plasmaproteiner.

Metabolisme: 10 - 20% av moksonidin omdannes til de to hovedmetabolittene 4,5-dehydromoksonidin og et guanidinderivat ved åpning av imidazolringen. Den antihypertensive effekten av 4,5-dehydromoksonidin og guanidinderivatet er henholdsvis 1/10 og 1/100 av moksonidins effekt.

Utskillelse: Både moksonidin og hovedmetabolittene utskilles hovedsakelig i nyrene. I løpet av en 24-timers periode blir 78% av dosen utskilt uomodannet, mens 13% utskilles som dehydromoksonidin. Ca. 1% av dosen utskilles via fæces.

Halveringstid for moksonidin og dets metabolitter er henholdsvis 2,5 og 5 timer.

Farmakokinetikk hos eldre: Moksonidins farmakokinetiske egenskaper hos friske eldre skiller seg ikke fra egenskapene hos yngre voksne.

Farmakokinetikk hos barn: Det er ikke utført farmakokinetiske studier på barn.

Farmakokinetikk ved redusert nyrefunksjon: Ved moderat redusert nyrefunksjon (GFR > 30 ml/min, men < 60 ml/min) er steady state plasmakonsentrasjon høyere, men det ses ingen uventet akkumulasjon. Hos disse pasientene bør derfor dosen titreres individuelt, se også pkt. 4.2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier tyder ikke på spesiell risiko når det gjelder generell toksisitet, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og potensiell karsinogenitet.

Dyrestudier har vist embryo-toksiske effekter ved doser som er toksiske for moren.

Reproduksjonstoksiske studier viste ingen effekt på fertilitet og ingen teratogent potensiale. Embryo-toksiske effekter (økt antall resorpsjoner og postimplantasjonstap) ble sett hos rotter ved doser på og over 9 mg/kg/døgn og hos kaniner ved doser over 0.7 mg/kg/døgn. I en peri- og postnatal studie på rotte ble det notert påvirkning på utvikling og levedyktighet ved doser på og over 3 mg/kg/døgn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Povidon
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Hypromellose
Etylcellulose
Makrogoler

Talkum
Rødt jernoksid
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

0,2 mg: 2 år.

0,4 mg: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

0,2 mg: Oppbevares ved høyst 25°C.

0,4 mg: Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Al blisterpakning.

PVC/Al blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 28 stk. og 98 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,2 mg: 96-142
0,4 mg: 96-144

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

11.1.1999 / 11.1.2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2021