

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Джанкорозова М. К.
«04» сентября 2020 г.



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФИЗИОТЕНЗ® / PHYSIOTENS®

Торговое название: Физиотенз®

Международное непатентованное название: моксонидин.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 0,2 мг содержит:

активное вещество: моксонидин - 0,2 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 95,80 мг, повидон-К25 – 0,70 мг, кросповидон – 3,00 мг, магния стеарат – 0,30 мг;

оболочка: гипромеллоза 6 мПа•с – 1,30 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия 30% (сухое вещество) – 1,20 мг, макрогол-6000 – 0,25 мг, тальк – 0,9975 мг, железа оксид красный (Е 172) – 0,0025 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,25 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 0,4 мг содержит:

активное вещество: моксонидин - 0,4 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 95,60 мг, повидон-К25 – 0,70 мг, кросповидон – 3,00 мг, магния стеарат – 0,30 мг;

оболочка: гипромеллоза 6 мПа•с – 1,30 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия 30% (сухое вещество) – 1,20 мг, макрогол-6000 – 0,25 мг, тальк – 0,875 мг, железа оксид красный (Е 172) – 0,125 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,25 мг.

Описание:

Круглые выпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки с дозировкой 0,2 мг – светло-розового цвета с маркировкой «0,2» с одной стороны.

Таблетки с дозировкой 0,4 мг – коричневатого-розового цвета с маркировкой «0,4» с одной стороны.

Код АТХ: C02A C05

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные средства. Агонисты имидазолиновых рецепторов.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Моксонидин является сильным антигипертензивным средством, что было показано на различных моделях животных. Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что местом антигипертензивного действия моксонидина является центральная нервная система (ЦНС). Моксонидин является селективным агонистом I₁-имидазолиновых рецепторов. Эти имидазолин-чувствительные рецепторы сконцентрированы в ростральном отделе вентролатеральной части продолговатого мозга – участке, который считается центром регуляции периферической симпатической нервной системы. Результат такого влияния на I₁-имидазолиновые рецепторы проявляется в

снижении активности симпатических нервов (показано для сердечных, висцеральных и ренальных симпатических нервов) и в снижении артериального давления.

Моксонидин отличается от других антигипертензивных средств центрального действия тем, что он обладает лишь слабым сродством к центральным α_2 -адренорецепторам, по сравнению с I_1 -имидазолиновыми рецепторами; α_2 -адренорецепторы считаются молекулярной мишенью, через которую осуществляются наиболее распространенные побочные эффекты антигипертензивных агентов центрального действия, такие как седативный эффект и сухость во рту. Низкая вероятность появления данных побочных эффектов объясняется благодаря низкому сродству моксонидина к α_2 -адренорецепторам. В организме человека моксонидин приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и, следовательно, артериального давления. Антигипертензивный эффект моксонидина был продемонстрирован в двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. Опубликованные данные показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), для подобного снижения артериального давления, использование антагониста ангиотензина II (АПА) вместе с моксонидином привело к большему регрессу ГЛЖ, по сравнению с применением свободной комбинации тиазидного диуретика и блокатора кальциевых каналов.

В терапевтическом исследовании продолжительностью два месяца, моксонидин улучшал индекс чувствительности к инсулину на 21%, в сравнении с плацебо у пациентов с умеренной артериальной гипертензией, ожирением и инсулинорезистентностью.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема, моксонидин быстро (t_{max} приблизительно 1 час) и почти полностью (около 90% дозы) абсорбируется из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Отсутствует пресистемный метаболизм и биодоступность составляет 88%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина.

Распределение

Максимальный уровень в плазме крови достигается на протяжении 30-180 минут после приема препарата.

Связывание с белками плазмы составляет 7% (объем распределения равен $1,8 \pm 0,4$ л/кг).

Метаболизм

10-20% моксонидина метаболизируется, главным образом, до 4,5-дегидромоксонидина и производных гуанидина вследствие раскрытия имидазольного кольца. Гипотензивный эффект 4,5-дегидромоксонидина составляет только 1/10 от такового для моксонидина, а для производных гуанидина – менее 1/100.

Выведение

Моксонидин и его метаболиты почти полностью выводятся почками. Более 90% дозы выводится через почки в течение первых 24 часов после приема, и только около 1% выводится с калом. Доля выведенного неизмененного моксонидина через почки составляет около 50-75%. Средний период полувыведения из плазмы составляет 2,2 – 2,3 часа, а период полувыведения почками составляет 2,6 – 2,8 часа.

Фармакокинетика у пациентов с гипертензией

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с артериальной гипертензией не отмечается изменений фармакокинетики моксонидина.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

Небольшие различия между фармакокинетическими свойствами моксонидина у здоровых пожилых пациентов и взрослых лиц молодого возраста не являются клинически значимыми. Поскольку отсутствует кумуляция моксонидина, коррекция дозы не требуется при условии нормальной функции почек.

Фармакокинетика у детей

Фармакокинетические исследования у детей не проводились.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

Выведение моксонидина в значительной степени связано с клиренсом креатинина.

У пациентов с умеренными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин) AUC повышается на 85%, а клиренс снижается на 52 %. Для таких пациентов следует проводить тщательный контроль гипотензивного эффекта моксонидина, в особенности в начале лечения. Кроме того, индивидуальная доза не должна превышать 0,2 мг, а суточная доза – 0,4 мг.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) устойчивые концентрации в плазме и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше. У этих пациентов не наблюдалось никакого неожиданного накопления препарата после многократного приема.

У пациентов с почечной недостаточностью терминальной стадии (СКФ < 10 мл/мин), находящихся на гемодиализе, величина площади под кривой «концентрация - время» (AUC) и конечный период полувыведения в 6 и 4 раза выше, соответственно, по сравнению с гипертензивными пациентами с нормальной функцией почек.

Поэтому, у пациентов с поражением функции почек, дозу моксонидина следует титровать в соответствии с индивидуальными потребностями.

Моксонидин в незначительной мере выводится при гемодиализе.

Данные доклинических исследований по безопасности:

Доклинические данные не содержат информации о каком-либо особом риске для человека по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, хронической токсичности, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности.

Исследования на животных показали токсическое влияние на эмбриональное развитие при применении доз, токсичных для материнского организма. В исследованиях репродуктивной токсичности не установлено влияния на фертильность и тератогенный потенциал. Эмбриотоксические эффекты наблюдали у крыс при дозах ≥ 9 мг/кг/день, а у кроликов – при дозах свыше 0,7 мг/кг/день. В пери- и постнатальном исследовании у крыс влияние на развитие и жизнеспособность потомства проявлялось при дозах ≥ 3 мг/кг/день.

Показания к медицинскому применению

Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозировка

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Взрослые (включая лиц пожилого возраста с нормальной функцией почек):

Рекомендуемая начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки, утром. Спустя четыре недели терапии в случае необходимости дозу увеличивают до 0,4 мг и принимают за один (утром) или два приема (утром и вечером) до достижения удовлетворительного эффекта. Если спустя следующие четыре недели терапевтический эффект по-прежнему не достигнут, дозу можно повысить максимально до 0,6 мг, разделив на утренний и вечерний прием (0,4 мг утром и 0,2 мг вечером или 0,2 мг утром и 0,4 мг вечером). Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза – 0,6 мг (разделенная на два приема утром и вечером). Не следует превышать рекомендованные дозы.

Резкое прекращение приема моксонидина не рекомендуется. Прием моксонидина следует прекращать постепенно, в течение 2 недель.

Пациенты с почечной недостаточностью:

Для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (СКФ выше 30 мл/мин, но ниже 60 мл/мин) или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ выше 15 мл/мин, но ниже 30 мл/мин) начальная доза составляет 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости, доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (см. раздел «Меры предосторожности»).

У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0,2 мг в день. При необходимости и при хорошей переносимости, доза может быть увеличена до 0,4 мг в день.

Пациенты с печеночной недостаточностью:

Отсутствуют исследования у пациентов с нарушениями функции печени. Так как моксонидин практически не метаболизируется в печени, не ожидается значительного влияния на фармакокинетику при нарушении функции печени. Поэтому дозировка у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью соответствует рекомендованной для взрослых пациентов.

Дети:

Моксонидин не рекомендуется принимать детям и подросткам до 18 лет, в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности применения.

Побочное действие

Наиболее частые побочные эффекты у пациентов, принимающих моксонидин: сухость во рту, головокружение, астения и сонливость. Выраженность этих симптомов часто снижается после первых нескольких недель терапии.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований с участием n=886 пациентов, принимавших моксонидин, указаны по системно-органному классам и в зависимости от частоты классифицированы следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота не установлена (не может быть установлена по имеющимся данным).

Класс системы органов	Очень частые $\geq 1/10$	Частые $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечастые $\geq 1/1000$, $< 1/100$
Нарушения со стороны сердца			Брадикардия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Шум в ушах
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль *, головокружение / вертиго, сонливость	Обморок *
Нарушения со стороны сосудов			Гипотензия * (включая ортостатическую гипотензию)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту	Диарея, тошнота / рвота / диспепсия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, зуд	Ангioneвротический отек
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения	Отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в пояснице	Боль в области шеи
Нарушения психики		Бессонница	Повышенная возбудимость

* Не отмечалось увеличения частоты по сравнению с группой, принимавшей плацебо.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства.

В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Противопоказания

Моксонидин противопоказан пациентам с:

- повышенной чувствительностью к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов;
- синдромом слабости синусового узла;
- брадикардией (с частотой пульса в покое < 50 ударов/мин);
- атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени;
- сердечной недостаточностью.

Меры предосторожности

Основываясь на постмаркетинговых данных о случаях атриовентрикулярной блокады различной степени во время терапии моксонидином, нельзя полностью исключить причинную связь приема моксонидина с замедлением атриовентрикулярной проводимости. Поэтому следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады. Необходимо соблюдать особую осторожность при использовании моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени во избежание брадикардии. Моксонидин противопоказан пациентам с более высокой степенью атриовентрикулярной блокады (см. раздел «Противопоказания»).

Необходимо соблюдать особую осторожность при использовании моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт его применения у данной категории пациентов ограничен.

Поскольку моксонидин выводится, главным образом, почками, следует с осторожностью назначать моксонидин пациентам с почечной недостаточностью. При применении препарата у таких пациентов рекомендуется тщательное титрование дозы, особенно в начале терапии. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки и может быть увеличена максимум до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью ($СКФ > 30$ мл/мин, но < 60 мл/мин) по клиническим показаниям и хорошей переносимости.

Если моксонидин используется в комбинации с β -блокатором и необходимо прекратить лечение обоими препаратами, то сначала следует отменить β -блокатор, а несколько дней спустя – отменить моксонидин.

В настоящий момент нет подтверждений того, что прекращение приема моксонидина приводит к повышению артериального давления («эффект отмены»). Однако не рекомендуется резко прекращать лечение моксонидином. Прием моксонидина следует прекращать постепенно, в течение 2 недель.

Не следует назначать препарат пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

В связи с отсутствием документально подтвержденного клинического опыта, моксонидин не рекомендуется при наличии депрессии.

Передозировка

Симптомы передозировки

Сообщалось о нескольких случаях передозировки без летального исхода при приеме моксонидина в дозе 19,6 мг. Симптомы и признаки включали в себя: головную боль, седативный эффект, сонливость, гипотензию, головокружение, астению, брадикардию, сухость во рту, рвоту, усталость и боль в верхней части живота. При тяжелой передозировке рекомендуется тщательный контроль за состоянием пациента, особенно при нарушении сознания и угнетении дыхания.

Кроме того, как было показано в нескольких исследованиях по изучению высоких доз у животных, могут также встречаться преходящая артериальная гипертензия, тахикардия и гипергликемия.

Лечение передозировки

Специфического антидота не существует. В случае гипотензии рекомендуется восстановление объема циркулирующей крови за счет введения жидкости и допамина. Брадикардия может быть купирована атропином. Антагонисты α -рецепторов могут уменьшить или устранить парадоксальные гипертензивные эффекты передозировки моксонидина.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Совместное применение не рекомендуется:

- с алкоголем: усиление седативного действия лекарственных средств на спиртовой основе. Рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы с опасными механизмами из-за снижения концентрации внимания. Следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных средств, содержащих спирт;
- с бета-блокаторами при сердечной недостаточности. Центральное снижение симпатического тонуса и сосудорасширяющее действие антигипертензивных средств центрального действия опасны для пациентов с сердечной недостаточностью, получающих бета-блокаторы и вазодилататоры.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении:
- с баклофеном: из-за увеличения риска гипотензии. Необходим мониторинг артериального давления и коррекция дозы, если это необходимо;
- с бета-блокаторами (кроме эсмолола): значительное увеличение артериального давления в случае резкого прекращения приема антигипертензивного лекарственного средства центрального действия. Следует избегать внезапной отмены моксонидина. Необходимо клиническое наблюдение.

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

- с амифостином: в связи с увеличением риска гипотензии, особенно ортостатической;
- с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). На основании экстраполяции данных по индометацину, возможно уменьшение антигипертензивного эффекта путем ингибирования сосудорасширяющих простагландинов и задержки жидкости;
- с альфа-блокаторами, применяемыми в урологии или антигипертензивными альфа-блокаторами: из-за повышения гипотензивного эффекта и повышенного риска развития ортостатической гипотензии;
- с нейролептиками и трициклическими антидепрессантами из-за увеличения риска развития гипотензии, особенно ортостатической;
- с нитратами и их производными: в связи с увеличением риска развития гипотензии, в том числе ортостатической;
- одновременное применение моксонидина с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, такими как производные морфина (анальгетики, противокашлевые и средства для заместительной терапии), нейролептики, барбитураты, бензодиазепины и снотворные средства, не относящиеся к производным бензодиазепина (например, мепробамат), седативные средства, антидепрессанты (амитриптилин, анксиолитики, доксепин, миансерин, мirtазапин, тримипрамин), антигистаминные средства (блокаторы H₁-рецепторов с седативным действием), центральные антигипертензивные средства, баклофен, талидомид, сопровождается угнетением центральной депрессии. В связи с возможным снижением внимания необходимо избегать управления транспортными средствами и работы с опасными механизмами.

Одновременное применение моксонидина с другими антигипертензивными препаратами приводит к взаимному усилению антигипертензивного действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снижать эффективность антигипертензивных препаратов с центральным механизмом действия, не рекомендуется использовать трициклические антидепрессанты вместе с моксонидином.

Моксонидин умеренно улучшал ослабленные когнитивные функции у пациентов, получающих лоразепам.

Моксонидин выводится путем канальцевой секреции. Поэтому не исключено его взаимодействие с другими агентами, которые выводятся путем канальцевой секреции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных данных о применении моксонидина у беременных женщин нет. Исследования у животных показали эмбрио-токсикологические эффекты. Возможный риск для людей неизвестен. Назначать моксонидин беременным женщинам допускается исключительно в случаях крайней необходимости.

Лактация

Моксонидин выделяется в грудное молоко и поэтому не должен применяться во время кормления грудью. Если лечение моксонидином абсолютно необходимо, грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводились. Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Это следует учитывать при выполнении вышеуказанных действий.

Срок годности

2 года (для дозировки 0,2 мг).

3 года (для дозировки 0,4 мг).

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C (для дозировки 0,2 мг).

При температуре не выше 30°C (для дозировки 0,4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг; 0,4 мг: по 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер; по 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Лабораториз ГмбХ,
Фройндаallee 9А,
30173 Ганновер, Германия

Производитель

Майлан Лабораториз САС,

Юридический адрес:

42 ул. Руже де Лисль,

92150 Сюрен, Франция.

Фактический адрес:

Рут де Бельвилль, Лье ди Майар,

01400 Шатийон сюр Шаларон, Франция.

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей претензии от потребителей:

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 г. Алматы, Республика Казахстан
Ул. Ходжанова 92, офис 90
Тел.: +7 727 244 75 44, +7 727 244 76 44,
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com