

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФІЗИОТЕНС®
(PHYSIOTENS®)

Склад:

діюча речовина: моксонідин;

1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон K25; кросповідон; магнію стеарат; *оболонка таблетки:* гіпромелоза, етилцелюлози водна дисперсія 30 %, макрогол 6000, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 0,2 мг – круглі опуклі таблетки світло-рожевого кольору з відбитком «0.2» з одного боку;

таблетки по 0,3 мг – круглі опуклі таблетки блідо-червоного кольору з відбитком «0.3» з одного боку;

таблетки по 0,4 мг – круглі опуклі таблетки матово-червоного кольору з відбитком «0.4» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні лікарські засоби. Агоністи імідазолінових рецепторів. Моксонідин. Код АТХ C02A C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Було доведено, що моксонідин є ефективним антигіпертензивним агентом. Наявні експериментальні дані свідчать про те, що центральна нервова система (ЦНС) є місцем

антигіпертензивної дії моксонідину. Моксонідин є селективним агоністом імідазолінових рецепторів. Ці чутливі до імідазоліну рецептори сконцентровані у ростральному відділі вентролатеральної частини довгастого мозку – ділянці, яка вважається центром регуляції периферичної симпатичної нервової системи. Стимуляція імідазолінових рецепторів сприяє зниженню активності симпатичної нервової системи і знижує артеріальний тиск.

Моксонідин відрізняється від інших симпатолітичних антигіпертензивних засобів відносно низькою спорідненістю з відомими α_2 -адренорецепторами порівняно з імідазоліновими рецепторами. Завдяки цьому седативний ефект і сухість у роті при застосуванні моксонідину виникають рідко.

У людини застосування моксонідину призводить до зменшення периферичного судинного опору з подальшим зниженням артеріального тиску. Антигіпертензивний ефект моксонідину був продемонстрований у подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях. Опубліковані дані свідчать, що застосування антагоніста ангіотензину II (АПІІ) разом з моксонідином у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка при однаковому зниженні артеріального тиску дало змогу досягти посилення регресу гіпертрофії лівого шлуночка у порівнянні з вільною комбінацією тіазиду і блокатора кальцієвих каналів.

У терапевтичних дослідженнях тривалістю 2 місяці порівняно з плацебо моксонідин підвищував індекс чутливості до інсуліну на 21 % у пацієнтів з помірною гіпертензією, ожирінням та інсулінорезистентністю.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після внутрішнього застосування моксонідин швидко (час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (t_{max}) – близько 1 години) та практично повністю абсорбується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність становить приблизно 88 %, що вказує на відсутність значного метаболізму при первинному проходженні через печінку. Одночасний прийом їжі не впливає на фармакокінетику моксонідину.

Розподіл. Ступінь зв'язування з білками плазми крові, визначений *in vitro*, становить приблизно 7,2 %.

Біотрансформація. У зразках плазми крові людини було ідентифіковано лише дегідрогенізований моксонідин. Фармакодинамічна активність дегідрогенізованого моксонідину становить приблизно 1/10 активності моксонідину.

Виведення. Протягом 24-годинного періоду з сечею екскретується 78 % загальної дози моксонідину у вигляді незміненої сполуки і 13 % – у вигляді дегідрогенізованого моксонідину. Інші незначні метаболіти в сечі становлять приблизно 8 % дози. Менше 1 % виводиться з калом. Період напіввиведення моксонідину та його метаболіту становить приблизно 2,5 години та 5 годин відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією порівняно зі здоровими добровольцями фармакокінетика моксонідину суттєво не відрізнялася.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку. Пов'язані з віком зміни фармакокінетики спостерігалися, найімовірніше, через знижений рівень метаболізму і/або дещо більшу біодоступність у пацієнтів літнього віку. Однак ці фармакокінетичні відмінності не вважаються

клінічно значущими.

Фармакокінетика у дітей. Оскільки моксонідин не рекомендований для застосування дітям, фармакокінетичні дослідження у цій субпопуляції не проводилися.

Фармакокінетика при нирковій недостатності. Виведення моксонідину значною мірою залежить від кліренсу креатиніну. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації – 30–60 мл/хв) стабільна концентрація у плазмі і кінцевий період напіввиведення відповідно приблизно в 2 і 1,5 рази вищі, ніж у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації > 90 мл/хв). У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) стабільна концентрація у плазмі і кінцевий період напіввиведення приблизно в 3 рази вищі. У цих хворих не спостерігалось накопичення моксонідину після багаторазового застосування. У пацієнтів з нирковою недостатністю термінальної стадії (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв), які знаходяться на гемодіалізі, AUC і кінцевий період напіввиведення відповідно в 6 і 4 рази вищі порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю максимальна концентрація моксонідину у плазмі вища всього у 1,5–2 рази.

Базуючись на вищенаведених даних, дозу моксонідину для пацієнтів з нирковою недостатністю слід підбирати індивідуально. Під час гемодіалізу моксонідин видаляється незначною мірою.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані не містять інформації щодо будь-якого особливого ризику для людини на підставі результатів стандартних досліджень з фармакологічної безпеки, хронічної токсичності, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності.

Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив на ембріональний розвиток при застосуванні доз, токсичних для материнського організму. Дослідження репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність та тератогенного потенціалу. Токсичний вплив на ембріональний розвиток спостерігався у щурів при дозах ≥ 9 мг/кг/добу та кролів при дозах > 0,7 мг/кг/добу. У ході досліджень пери- та постнатального розвитку у щурів відзначався вплив на розвиток та життєздатність при дозах ≥ 3 мг/кг/добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Моксонідин протипоказаний при:

- гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату;
- синдромі слабкості синусового вузла;

- брадикардії (ЧСС у спокої нижче 50 уд./хв);
- АВ-блокаді II та III ступеня;
- серцевій недостатності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату з іншими антигіпертензивними засобами призводить до адитивного ефекту.

Оскільки трициклічні антидепресанти можуть зменшити ефективність антигіпертензивних препаратів центральної дії, одночасне призначення цих препаратів з моксонідинам не рекомендовано.

Моксонідин може посилювати седативний ефект трициклічних антидепресантів (одночасного призначення слід уникати), транквілізаторів, алкоголю, седативних та снодійних засобів.

Моксонідин помірно підсилює порушення когнітивної функції у пацієнтів, які отримують лоразепам. Моксонідин може посилювати седативний ефект бензодіазепінів при одночасному застосуванні.

Моксонідин виводиться шляхом тубулярної екскреції. Не можна виключити взаємодії з іншими агентами, що виводяться шляхом тубулярної екскреції. Однак дослідження з дигоксином та гідрохлортіазидом не виявили будь-яких доказів взаємодії. Біодоступність глібенкламід у при пероральному застосуванні знижувалася на 11 %.

Особливості застосування.

Протягом післяреєстраційного періоду повідомлялося про випадки атріовентрикулярної блокади різного ступеня тяжкості у пацієнтів, що отримували лікування моксонідинам. Отже, не можна повністю виключити причинну роль моксонідину у затримці атріовентрикулярної провідності. Тому рекомендується обережність при лікуванні пацієнтів зі схильністю до розвитку атріовентрикулярної блокади.

Пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою I ступеня слід застосовувати моксонідин з особливою обережністю, щоб уникнути брадикардії. Моксонідин не можна застосовувати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою більш високого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

З обережністю слід застосовувати моксонідин пацієнтам із тяжкою ішемічною хворобою серця або нестабільною стенокардією, оскільки досвід застосування препарату таким пацієнтам обмежений.

Рекомендується з обережністю застосовувати моксонідин пацієнтам із порушенням функції нирок, оскільки моксонідин виводиться переважно нирками. Таким пацієнтам рекомендується обережно титрувати дозу, особливо на початку терапії. Лікування слід розпочинати з дози 0,2 мг на добу; дозу можна збільшити максимум до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ > 30 мл/хв, але < 60 мл/хв) та максимум до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв), якщо це клінічно показано та препарат переноситься добре.

Якщо моксонідин застосовують у комбінації з β -адреноблокатором і обидва препарати необхідно відмінити, спочатку слід відмінити β -адреноблокатор, а потім через кілька днів – моксонідин.

На даний час не відзначалося прояву ефектів відміни з боку артеріального тиску після припинення прийому моксонідину. Однак раптове припинення терапії моксонідином не рекомендується; натомість дозу слід поступово зменшувати протягом двох тижнів.

Пацієнтам з поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до ефектів антигіпертензивних засобів. Тому слід розпочинати лікування з найменшої дози та збільшувати дозу з обережністю для уникнення серйозних побічних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відповідних даних щодо застосування моксонідину вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріотоксичний ефект (див. розділ «Фармакологічні властивості/ Доклінічні дані з безпеки»). Потенційний ризик для людини невідомий. Моксонідин не слід застосовувати протягом вагітності, якщо немає нагальної потреби.

Годування груддю.

Моксонідин проникає у грудне молоко, тому його не слід застосовувати у період годування груддю. Якщо терапія моксонідином вважається абсолютно необхідною, годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводилися.

Лікування артеріальної гіпертензії даним лікарським засобом потребує регулярного медичного нагляду. Різні реакції, про які повідомлялося в окремих випадках (наприклад запаморочення, сонливість), можуть змінювати реакцію до такої міри, що здатність керувати автотранспортом, працювати з іншими механізмами або працювати без засобів безпеки погіршується. Це більшою мірою стосується періодів початку лікування, збільшення дози, зміни препарату та взаємодії з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальна разова доза – 0,4 мг. Максимальна добова доза – 0,6 мг – застосовується за 2 прийоми. Дозу слід підбирати

індивідуально, залежно від реакції пацієнта.

Моксонідин можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі доброї переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю і до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Для хворих, які знаходяться на гемодіалізі, початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі доброї переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу.

Порушення функції печінки

Дослідження щодо пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні. Оскільки моксонідин не піддається активному метаболізму у печінці, не очікується значного впливу на фармакокінетику. В зв'язку з цим рекомендована доза для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки відповідає звичайній рекомендованій дозі для дорослих.

Тривалість застосування не обмежується.

Хоча у ході обмеженого числа досліджень після раптової відміни прийому моксонідину прояву контррегуляції артеріального тиску (ефекту відміни) не відзначалося, різке припинення терапії моксонідином (у разі необхідності) не рекомендується, що зазвичай стосується усіх антигіпертензивних засобів. Дозу моксонідину слід поступово зменшувати протягом двох тижнів.

Діти.

Моксонідин не рекомендується для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) через недостатність даних щодо безпеки та ефективності препарату для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування.

В окремих випадках передозування моксонідину, навіть у дозі 19,6 мг, прийнятій за 1 раз, не призводило до летального наслідку. Ознаки та симптоми передозування включають головний біль, седативний ефект, сонливість, артеріальну гіпотензію, запаморочення, астенію, брадикардію, сухість у роті, блювання, втому, біль у верхній ділянці живота. У разі тяжкого передозування рекомендується ретельний моніторинг щодо виникнення порушень свідомості та пригнічення дихання.

При випадковому прийомі дворічною дитиною невідомої кількості моксонідину (можливо, 14 мг) спостерігалися седативний ефект, кома, артеріальна гіпотензія, міоз і диспноє. Промивання шлунка, інфузія глюкози, контрольована вентиляція легенів та іммобілізація призвели до повного зникнення симптомів протягом 11 годин.

З огляду на дослідження застосування високих доз препарату у тварин, додатково можна очікувати появу ортостатичної дисрегуляції, тимчасової гіпертензії, тахікардії і гіперглікемії.

Необхідні заходи при передозуванні.

Специфічні антидоти невідомі. У разі гіпотензії для підтримки гемоциркуляції рекомендується застосування допаміну і введення плазмозамінних розчинів. При появі брадикардії можна застосовувати атропін.

Антагоністи α -адренорецепторів можуть зменшити або усунути парадоксальні гіпертензивні ефекти передозування моксонідину.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні ефекти при прийомі моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, астенію та сонливість. Ці симптоми часто зменшуються після перших кількох тижнів лікування.

Нижче наведено згруповані за класами систем організму та розподілені за частотою (дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)) побічні реакції, що спостерігалися протягом плацебо-контрольованих клінічних досліджень у 886 пацієнтів, які застосовували моксонідин.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – знервованість.

З боку нервової системи: часто – головний біль*, запаморочення, вертиго, сонливість; нечасто – непритомність*.

З боку органів слуху та лабіринту: нечасто – дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – брадикардія, гіпотензія* (включаючи ортостатичну гіпотензію).

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – сухість у роті; часто – діарея, нудота, блювання, диспепсія.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – висипання, свербіж; нечасто – ангіоневротичний набряк.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – біль у спині; нечасто – біль у ший.

Загальні порушення: часто – астенія; нечасто – набряк.

* Частота не підвищена порівняно з плацебо.

Термін придатності.

Таблетки по 0,2 мг – 2 роки.

Таблетки по 0,3 мг і 0,4 мг – 3 роки.

Умови зберігання.

Таблетки по 0,2 мг: зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Таблетки по 0,3 мг і 0,4 мг: зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 0,2 і 0,4 мг:

№ 14 (по 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці);

№ 28 (по 14 таблеток у блістері і по 2 блістери у картонній коробці або по 28 таблеток у блістері і по 1 блістеру у картонній коробці);

№ 98 (по 14 таблеток у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці).

Таблетки по 0,3 мг:

№ 28 (по 14 таблеток у блістері і по 2 блістери у картонній коробці або по 28 таблеток у блістері і по 1 блістеру у картонній коробці);

№ 98 (по 14 таблеток у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Майлан Лабораторіс САС, Франція/Mylan Laboratories SAS, France.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рут де Бельвіль, Лью ді Мелар, 01400, Шатийон-сюр-Шаларон, Франція/Route de Belleville, Lieu dit Maillard, 01400, Chatillon-sur-Chalaronne, France.