

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Молсидомин-Лекфарм, 2 мг, таблетки.

Молсидомин-Лекфарм, 4 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: Молсидомин (Molsidomine).

Молсидомин-Лекфарм, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг молсидомина.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Молсидомин-Лекфарм, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг молсидомина.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Молсидомин-Лекфарм, 2 мг, таблетки

Таблетки.

Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, риской с одной стороны.

Линия разлома (риска) предназначена для деления таблетки на равные дозы.

Молсидомин-Лекфарм, 4 мг, таблетки

Таблетки.

Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, риской с одной стороны.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Профилактика и длительное лечение стенокардии у взрослых пациентов в случаях, когда другие лекарственные препараты не показаны, плохо переносятся или были недостаточно эффективны, а также у пациентов пожилого возраста.

Лекарственный препарат Молсидомин-Лекфарм не подходит для купирования приступов стенокардии.

4.2 Режим дозирования и способ применения***Режим дозирования***

Доза препарата зависит от степени тяжести заболевания, и реакции пациента на лечение.

Молсидомин-Лекфарм, 2 мг, таблетки

Обычно препарат назначается по 1 таблетке 2 раза в сутки (что эквивалентно 4 мг молсидомина в сутки). В некоторых случаях достаточно дозы $\frac{1}{2}$ таблетки 2 раза в сутки (что эквивалентно 2 мг молсидомина в сутки).

При недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 1-2 таблеток 3 раза в сутки (что эквивалентно 6-12 мг молсидомина в сутки) и максимум до 2 таблеток 4 раза в сутки (что эквивалентно 16 мг молсидомина в сутки).

Молсидомин-Лекфарм, 4 мг, таблетки

Обычно в начале лечения препарат назначается по ½ таблетки 2 раза в сутки (эквивалентно 4 мг молсидомина в сутки*).

При недостаточной эффективности дозу можно увеличить с ½ до 1 таблетки 3 раза в сутки (что эквивалентно 6-12 мг молсидомина в сутки) и максимум до 1 таблетки 4 раза в сутки (что эквивалентно 16 мг молсидомина в сутки).

Для более низких доз (например, 2 раза по 1 мг/сутки) доступны препараты с более низкой дозировкой.

**следует учитывать, что препарат Молсидомин-Лекфарм, 4 мг, таблетки, имеет риск, которая предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы; при необходимости применения молсидомина в дозе 2 мг следует назначать препарат Молсидомин-Лекфарм, 2 мг, таблетки.*

Особые группы пациентов

У некоторых пациентов, например, у пациентов с заболеваниями печени или почек, или у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, или при одновременном применении других вазоактивных лекарственных препаратов, может быть целесообразно назначение более низкой начальной дозы препарата.

Дети

Безопасность и эффективность молсидомина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Длительность применения

Продолжительность применения препарата зависит от вида, тяжести и течения заболевания. Молсидомин не вызывает развития толерантности.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не рассасывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Молсидомин-Лекфарм, 2 мг, таблетки

Линия разлома (риска) предназначена для деления таблетки на равные дозы.

Молсидомин-Лекфарм, 4 мг, таблетки

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острая недостаточность кровообращения (например, шок, сосудистый коллапс);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст.);
- беременность;
- период грудного вскармливания;

- одновременное применение молсидомина и препаратов для лечения эректильной дисфункции, содержащих в качестве действующего вещества ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), такие как силденафил, тадалафил, варденафил – в связи с риском выраженного снижения артериального давления, которое может иметь серьезные последствия (например, обмороки, инфаркт миокарда);
- одновременное применение доноров оксида азота в любой форме и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (например, риюцигуата) – в связи с повышенным риском гипотензии (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, констриктивный перикардит или тампонада перикарда;
- низкое давление наполнения, например, при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (левожелудочковой недостаточности);
- аортальный и/или митральный стеноз.

Пациенты с повышенным риском развития артериальной гипотензии должны находиться под тщательным наблюдением, может потребоваться коррекция дозы в зависимости от состояния пациента.

В случае недавно перенесенного инфаркта миокарда препарат можно применять только после стабилизации состояния системы кровообращения, под строгим медицинским наблюдением и постоянным контролем показателей кровообращения.

При применении молсидомина следует учитывать, что артериальное давление в покое (особенно систолическое) может быть снижено, а исходное повышенное давление распознаваться как нормальное или сниженное.

Дети и подростки

Лекарственный препарат не предназначен для применения у детей и подростков младше 18 лет.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гипотензивные препараты

Молсидомин следует применять с осторожностью в сочетании с препаратами, снижающими артериальное давление (например, вазодилататорами, такими как нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, другими антигипертензивными препаратами или препаратами с гипотензивным эффектом, такими как трициклические антидепрессанты, нейролептики), поскольку их антигипертензивный эффект может усиливаться.

Алкалоиды спорыньи

Возможно фармакодинамическое взаимодействие между донорами оксида азота и алкалоидами спорыньи. Это может привести к антагонистическому эффекту между препаратами. Следует избегать одновременного применения доноров оксида азота и алкалоидов спорыньи.

Ингибиторы ФДЭ-5

Одновременный прием доноров оксида азота (например, молсидомина) и препаратов для лечения эректильной дисфункции, содержащих в качестве действующего вещества ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (например, силденафила, варденафила или тадалафила), может значительно усилить антигипертензивный эффект (см. раздел 4.3).

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Одновременный прием молсидомина и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (например, риоцигуата), которые являются рецепторами оксида азота, противопоказан, поскольку комбинация может привести к повышенному риску гипотензии (см. раздел 4.3).

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект молсидомина. Следует избегать употребления алкоголя во время лечения лекарственным препаратом.

Нитраты

У пациентов, постоянно принимающих молсидомин, для купирования приступов стенокардии возможно сублингвальное применение короткодействующих нитратов. Однако при назначении последних следует соблюдать особую осторожность.

Не рекомендуется одновременное длительное применение молсидомина и нитратов, т.к. механизм действия и фармакологические эффекты этих лекарственных средств являются аддитивными.

Ацетилсалициловая кислота

При одновременном применении молсидомина возможно усиление антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат не следует применять в период беременности, так как данные по безопасности применения молсидомина у человека отсутствуют.

Лактация

Молсидомин выделяется с грудным молоком.

Во избежание попадания молсидомина в организм ребенка через грудное молоко во время лечения препаратом следует прекратить грудное вскармливание.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данный лекарственный препарат, применяемый по показаниям, может влиять на скорость реакции пациента, что может привести к ухудшению способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Чаще это проявляется в начале лечения, при увеличении дозы, при замене препарата, а также при совместном приеме с алкоголем.

4.8 Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Данные клинических исследований

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности (например, кожные аллергические реакции, бронхоспазм, астма).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, особенно, в начале лечения молсидомин (боль обычно прекращается по мере продолжения терапии); редко – головокружение.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – рефлекторная тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипотензия; нечасто – ортостатическая дисрегуляция. Лечение молсидомин может привести к снижению артериального давления, редко вплоть до коллапса и шока. В этом случае может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата.

Желудочно-кишечные нарушения: редко – тошнота.

Данные постмаркетинговых исследований

В период постмаркетингового применения молсидомина наблюдались следующие нежелательные реакции. О нежелательных реакциях сообщалось в спонтанных отчетах.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок.

В исследованиях на животных было показано, что при введении высоких доз молсидомин вызывает онкологические заболевания (см. раздел 5.3). Отсутствует интерпретация этих результатов у человека, остается подозрение на канцерогенные эффекты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

В зависимости от степени передозировки или интоксикации клиническая картина в основном проявляется следующими симптомами: артериальная гипотензия, брадикардия, слабость, головокружение, сонливость, состояния коллапса и шока.

Лечение

В дополнение к общим мерам, таким как промывание желудка и горизонтальное положение пациента с приподнятыми ногами, необходимо контролировать и, при необходимости, корректировать жизненные параметры в условиях отделения интенсивной терапии.

В случае выраженной гипотензии и/или шоке следует провести заместительную инфузионную терапию; дополнительно для поддержания кровообращения вводят норадреналин, добутамин или дофамин в виде инфузий.

Введение адреналина и препаратов с аналогичным эффектом противопоказано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца.
Другие вазодилататоры для лечения заболеваний сердца.
Код АТХ: C01DX12.

Молсидомин обладает вазодилатирующим (сосудорасширяющим) действием, оказывает воздействие преимущественно на емкостные (венозные) сосуды (что снижает преднагрузку), и, в меньшей степени, на сосуды сопротивления (артериальные). В результате снижается давление наполнения правого желудочка, и это приводит к снижению потребления кислорода миокардом.

В высоких дозах молсидомин вызывает расширение стенок сосудов, в том числе в артериальной системе.

На молекулярном уровне молсидомин действует путем прямого высвобождения оксида азота (NO) из его фармакологически активного метаболита SIN-1, имитируя действие физиологического эндотелиального релаксирующего фактора, который расслабляет гладкие мышцы сосудов, а также ингибирует функцию тромбоцитов.

Являясь фармакологическим донором оксида азота (NO), молсидомин противодействует патологическому дефициту NO в склеротизированных коронарных сосудах, расширяет эпикардальные коронарные артерии и увеличивает оксигенацию миокарда.

Высвобождение оксида азота из метаболита SIN-1 также происходит в тромбоцитах, вследствие чего SIN-1 вызывает обратимое ингибирование основных функций тромбоцитов (адгезия, секреция, агрегация).

Из-за спонтанного, независимого от ферментов высвобождения NO из SIN-1 молсидомин не вызывает развития фармакологической толерантности.

В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с острым инфарктом миокарда было обнаружено, что нет различий между применением молсидомина и плацебо в отношении смертности или возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Данные о влиянии молсидомина на смертность и частоту развития осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема молсидомин всасывается из желудочно-кишечного тракта более чем на 90%, что приводит к достижению максимальной системной концентрации молсидомина и активного метаболита SIN-1 в течение короткого времени. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), составляет от 1 до 2 часов.

Из-за метаболизма первого прохождения, в результате которого образуется активный метаболит SIN-1 и активный продукт NO, в крови обнаруживается только от 44 до 59% пероральной дозы молсидомина.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови очень низкое (от 3 до 11%).

Биотрансформация

Молсидомин является пролекарством, которое трансформируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита SIN-1.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) SIN-1 составляет от 1 до 2 часов. Более 90% введенной дозы выводится почками.

Линейность/нелинейность

Исследования однократной дозы (1, 2 и 4 мг) продемонстрировали линейную фармакокинетику молсидомина.

Исследования многократных доз (2 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней) у здоровых

добровольцев и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (4 мг 4 раза в сутки в течение 4 недель) не показали накопления препарата в организме.

Особые группы пациентов

Исследование, проведенное на молодых и пожилых добровольцах, показало, что с увеличением возраста эффект первого прохождения через печень снижается, а период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению площади под кривыми «концентрация-время» (AUC) для молсидомина и SIN-1. Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с заболеваниями печени и застойной сердечной недостаточностью, но в значительно меньшей степени у пациентов с ИБС. Клиренс также был снижен у пациентов с заболеваниями печени. Однако при почечной недостаточности фармакокинетика молсидомина не претерпела заметных изменений.

В целом, из-за большого диапазона терапевтических доз и накопленного клинического опыта коррекция дозы не требуется. У некоторых пациентов, например, у пациентов с заболеваниями печени или почек, или у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, или при одновременном лечении другими вазоактивными лекарственными препаратами может быть целесообразно начать лечение с более низкой дозы.

5.3. Данные доклинической безопасности

Молсидомин был исследован на мутагенность в нескольких тестах *in vitro* и *in vivo*. Подробное исследование не выявило соответствующих указаний на мутагенный эффект.

Молсидомин был исследован на мышах и крысах в ходе долгосрочных испытаний. Хотя у мышей, получавших молсидомин, не наблюдалось увеличения числа опухолей по сравнению с контрольной группой, у крыс, получавших высокие дозы и подвергавшихся длительному воздействию, злокачественные опухоли развивались в верхней и средней полости носа.

Генотоксический механизм может быть исключен в качестве причины, поэтому можно предположить пороговую дозу.

Исследования на крысах не выявили нарушений фертильности при дозах до 12 мг/кг. У мышей и крыс не было обнаружено никаких признаков эмбриотоксического воздействия до самых высоких испытанных доз – 150 мг/кг и 200 мг/кг соответственно.

У кроликов при приеме токсичных для матери доз (от 15 мг/кг) наблюдались единичные пороки развития скелета кисти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

магния стеарат;
кросповидон (тип В);
лактоза моногидрат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и

фольги алюминиевой. По три или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток; по две или четыре контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм»

223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301

Телефон: (01774)-53801

Электронная почта: office@lekpharm.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм»

223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301

Телефон: (01774)-53801

Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by

Российская Федерация

Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр
Фармаконадзора»

143026, г. Москва, Большой бульвар, д. 42, строение 1

Телефон: 8 800 777-86-04 (круглосуточно)

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Молсидомин-Лекфарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.