

Состав

действующее вещество: doxazosin;

1 таблетка содержит доксазозин мезилат в пересчете на доксазозин 1 мг, или 2 мг, или 4 мг;

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный; кальция стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

Антигипертензивные средства.

Антиадренергические средства с периферическим механизмом действия.
Блокаторы α -адренорецепторов.

Код АТХ C02C A04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Доксазозин является мощным и селективным постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Блокировка этих рецепторов приводит к снижению системного АД. Доксазозин предназначен для перорального применения 1 раз в сутки пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией.

Фармакодинамические эффекты.

Было продемонстрировано, что доксазозин не вызывает нежелательных метаболических эффектов и его можно применять пациентам с сахарным диабетом, подагрой или инсулинорезистентностью.

Доксазозин можно также назначать пациентам с бронхиальной астмой, гипертрофией левого желудочка и пациентам пожилого возраста. Применение препарата способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка,

ингибирует агрегацию тромбоцитов и усиливает активность тканевого активатора плазминогена. Кроме того, применение доксазозина повышает чувствительность к инсулину у пациентов, у которых такая чувствительность нарушена.

Также сообщалось, что в дополнение к антигипертензивному действию, применение доксазозина приводит к умеренному снижению концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови, а следовательно – данный препарат может быть особенно полезен пациентам, страдающим артериальной гипертензией и гиперлипидемией.

Применение доксазозина пациентам, больным симптомной ДГПЖ, приводит к значительному улучшению уродинамики и уменьшению симптомов. Считается, что эффект препарата при ДГПЖ достигается за счет селективной блокады $\alpha 1$ -адренорецепторов, расположенных в мышечной строме и капсуле предстательной железы, а также в шейке мочевого пузыря.

Фармакокинетика.

Всасывание.

При пероральном применении у человека (мужчины молодого возраста или пожилого возраста любого пола) доксазозин быстро всасывается с биодоступностью на уровне примерно $\frac{2}{3}$ дозы.

Биотрансформация/Элиминация.

Приблизительно 98% доксазозина связывается с белками плазмы крови. Было показано, что доксазозин экстенсивно метаболизируется в организме человека и исследуемых экспериментальных животных, и выводится из организма преимущественно с калом.

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата из плазмы крови составляет 22 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

При пероральном применении доксазозина концентрация метаболитов препарата в плазме крови низкая. Концентрация в плазме крови активного метаболита 6'-гидроксидоксазозина у человека в 40 раз ниже плазменной концентрации первичного соединения, что свидетельствует о том, что антигипертензивное действие препарата обусловлено преимущественно доксазозином.

В настоящее время существуют лишь ограниченные данные по применению препарата пациентам с нарушениями функции печени и воздействию препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например,

циметидина). Как и при применении других препаратов, полностью метаболизирующихся печенью, пациентам с признаками нарушений функции печени следует применять доксазозин с особой осторожностью.

Показания

Артериальная гипертензия. Препарат показан для лечения АГ и для большинства пациентов его можно применять для контроля артериального давления в качестве монотерапии. В случае неэффективности монотерапии для лечения артериальной гипертензии препарат можно применять в комбинации с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензин-преобразовательного фермента.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Препарат показан для лечения обструкции мочевыводящих путей, а также симптомов, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Препарат можно назначать пациентам с ДГПЖ как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном уровне АД.

Противопоказание

Гиперчувствительность к действующему веществу или производным хиназолина (например, празозина, теразозина, доксазозина) или к любому из вспомогательных веществ препарата, указанных в разделе «Состав»; случаи ортостатической гипотензии в анамнезе; ДГПЖ и сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей, хронические инфекции мочевыводящих путей и наличие камней в мочевом пузыре; в период кормления грудью (только при применении для лечения артериальной гипертензии (см. раздел Применение в период беременности или кормления грудью)); прогрессирующей почечной недостаточностью или без нее.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалафил, варденафил). Совместное применение доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может вызвать симптоматическую гипотензию. Исследование доксазозина в лекарственных формах с длительным высвобождением действующего вещества не проводилось.

Доксазозин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (98%). Результаты исследования *in vitro* с использованием плазмы крови

свидетельствуют, что препарат не влияет на связывание исследуемых препаратов (дигоксин, фенитоин, варфарин или индометацин) с белками.

Не отмечалось неблагоприятное взаимодействие при одновременном применении доксазозина и тиазидных диуретиков, фуросемида, блокаторов β -адренорецепторов, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, пероральных сахароснижающих средств, урикозурических средств и антикоагулянтов. Однако данные формальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия отсутствуют.

Доксазозин потенцирует гипотензивное действие других α -адреноблокаторов, а также других антигипертензивных средств.

Существуют данные, что однократное применение доксазозина в дозе 1 мг в первый день четырехсуточного курса перорального применения циметидина (400 мг 2 раза в сутки) приводило к повышению среднего уровня AUC доксазозина на 10% и не вызывало никаких статистически значимых изменений средней C_{max} и средней $T_{1/2}$ докса. Такое повышение среднего AUC доксазозина на 10% на фоне применения циметидина находится в пределах межиндивидуальной вариабельности (27%) средних уровней AUC доксазозина по сравнению с плацебо.

Особенности по применению

Ортостатическая гипотензия/синкопе. Начало терапии. Как и при применении других блокаторов α -адренорецепторов, ортостатическая гипотензия при использовании доксазозина развивается у очень малого процента пациентов, проявляясь головокружением и слабостью или реже – потерей сознания (синкопе), особенно в начале терапии. В связи с этим в начале терапии необходимо контролировать уровень АД, чтобы минимизировать возможные постуральные эффекты.

Назначая терапию любым эффективным блокатором α -адренорецепторов, следует проинформировать пациента, как избежать симптомов ортостатической гипотензии и как вести себя при их возникновении. Пациента также следует предупредить о необходимости избегания ситуаций, в которых существует риск получения травм, учитывая возможность возникновения головокружения или слабости в начале терапии доксазозином.

Применение при острых сердечных состояниях. Как и другие вазодилатирующие антигипертензивные средства, доксазозин следует с осторожностью применять пациентам со следующими острыми сердечными состояниями:

- легочный отек, вызванный аортальным или митральным стенозом;
- гиперсистолическая сердечная недостаточность;
- правожелудочковая сердечная недостаточность, обусловленная тромбоэмболией легочной артерии или перикардальным выпотом;
- левожелудочковая сердечная недостаточность с низким давлением наполнения.

Применение при нарушении функций печени. Как и при применении других препаратов, полностью метаболизирующихся печенью, пациентам с признаками нарушения функций печени следует назначать доксазозин с особой осторожностью. Из-за отсутствия клинического опыта применения препарата пациентам с нарушением функций печени тяжелой степени назначения препарата этой категории пациентов не рекомендуется.

Применение вместе с ингибиторами ФДЭ-5. Применять доксазозин вместе с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалафил и варденафил) следует с осторожностью, поскольку эти лекарственные средства вызывают вазодилатацию, а следовательно, могут вызвать у некоторых пациентов симптоматическую гипотензию. Для уменьшения риска развития ортостатической гипотензии рекомендуется начинать терапию препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 только при условии, если на фоне применения блокаторов блока пациент имеет стабильную гемодинамику. Кроме того, рекомендуется начинать терапию ингибиторами фосфодиэстеразы-5 с наименьшей возможной дозы и выдерживать 6-часовой интервал между применением доксазозина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Применение пациентами при хирургическом удалении катаракты. У некоторых пациентов, принимавших тамсулозин на время проведения хирургического удаления катаракты или до операции, во время вмешательства наблюдалось развитие интраоперационного синдрома атонической радужки (ИСНРО – вариант синдрома узкого зрачка). Сообщалось об частных случаях развития такого побочного эффекта и при применении других $\alpha 1$ -блокаторов, поэтому нельзя исключать возможность развития этого эффекта для других препаратов данного класса лекарственных средств. Из-за того, что ИСНРО может приводить к повышению частоты процедурных осложнений при проведении операции, при подготовке к ней следует сообщить хирургам-офтальмологам, применяет или применял пациент блокаторы $\alpha 1$ -адренорецепторов.

Приапизм. Существуют сообщения о случаях длительной эрекции и приапизма. В случае эрекции, продолжающейся более 4 часов, пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если немедленно не приступить к лечению приапизма, возникает повреждение ткани полового

члена, что может привести к необратимой потере потенции.

Скрининг рака предстательной железы. Карцинома предстательной железы вызывает много симптомов, ассоциирующихся с ДГПЖ, к тому же эти два заболевания могут сосуществовать. Поэтому следует исключить наличие карциномы предстательной железы прежде чем начинать терапию доксазозином по поводу симптомов ДГПЖ.

Препарат содержит лактозу. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Пациенты с артериальной гипертензией.

Беременность.

Из-за отсутствия в настоящее время надлежащих и хорошо контролируемых исследований изучения применения препарата беременным безопасность применения доксазозина в период беременности остается неустановленной. Поэтому препарат следует применять только тогда, когда потенциальные преимущества лечения с точки зрения врача оправдывают потенциальный риск.

Хотя существуют данные, что в исследованиях на животных препарат не проявлял тератогенного действия, его применение в очень высоких дозах, примерно в 300 раз превышавших максимальную рекомендованную дозу для человека, приводило к снижению продолжительности жизни плода.

Кормление грудью.

Применять доксазозин в период кормления грудью противопоказано, поскольку существуют данные, что в исследованиях на животных было продемонстрировано, что доксазозин аккумулируется в молоке крыс в период кормления грудью, а также поскольку нет данных об экскреции доксазозина в молоко в период кормления грудью у человека. При необходимости применения доксазозина следует прекратить кормление грудью.

Пациенты с ДГПЖ.

Информация в данном разделе не относится к пациентам с ДГПЖ.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способность управлять автомобилем и работать с механизмами может

ухудшиться, особенно в начале лечения.

Способ применения и дозирование

Доксазозин можно принимать как утром, так и вечером.

Препарат применяют перорально.

Артериальная гипертензия. Препарат следует применять 1 раз в день. Начальная доза составляет 1 мг, чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии и/или синкопе. После 1-2 нед начальной терапии дозу можно повысить до 2 мг, а затем, если нужно, и до 4 мг. У большинства пациентов ответ на терапию наблюдается при применении препарата в дозе 4 мг или ниже. Если необходимо, дозу можно повысить до 8 мг или до максимальной рекомендуемой дозы – 16 мг.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Рекомендуемая начальная доза доксазозина составляет 1 мг 1 раз в сутки, чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии и/или синкопе. В зависимости от индивидуальных особенностей уродинамики пациента и симптомов ДГПЖ дозу можно повысить до 2 мг, затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы – 8 мг. Рекомендуемый интервал подбора дозы составляет 1-2 нед. Обычная рекомендуемая доза составляет 2-4 мг в сутки.

Пациентам пожилого возраста следует использовать обычные дозы для взрослых.

Пациентам с нарушением функции почек следует применять обычные дозы для взрослых, поскольку фармакокинетические параметры препарата при нарушении функции почек не изменяются.

Доксазозин не выводится из организма с помощью гемодиализа.

Пациенты с нарушением функций печени. В настоящее время информация о применении препарата пациентам с нарушениями функций печени и влиянии препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например, циметидина), ограничена. Как и при применении других препаратов, полностью метаболизирующихся печенью, пациентам с признаками нарушений функций печени следует назначать с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства не исследовали детям.

Передозировка

Если передозировка привела к артериальной гипотензии, пациента следует срочно положить на спину, опустив голову вниз. В отдельных случаях можно принять другие симптоматические меры.

Если симптоматических мер недостаточно, для лечения шока в первую очередь следует применить плазмозаменители. После этого при необходимости следует применять сосудосуживающие препараты. Следует наблюдать состояние функции почек и при необходимости применять поддерживающие меры. Гемодиализ не показан, поскольку доксазозин в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

Побочные эффекты

Инфекции и инвазии: инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Метаболические и алиментарные нарушения: подагра, повышение аппетита, отсутствие аппетита.

Психические нарушения: возбуждение, депрессия, тревожность, бессонница, нервозность.

Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, головная боль, инсульт, гипестезия, синкопе, тремор, ортостатическое головокружение, парестезия.

Со стороны органов зрения: нечеткость зрения, интраоперационный синдром атонической радужки.

Со стороны органов слуха и равновесия: вертиго, шум в ушах.

Со стороны сердца: усиленное сердцебиение, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда, брадикардия, сердечные аритмии.

Со стороны сосудов: артериальная гипотензия, ортостатическая артериальная гипотензия, приливы.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: бронхит, кашель, одышка, ринит, носовое кровотечение, усиление существующего бронхоспазма.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диспепсия, сухость во рту, тошнота, запор, метеоризм, рвота, гастроэнтерит, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: отклонение от нормы показателей функции печени, холестаза, гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд, сыпь на коже, крапивница, алопеция, пурпура.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боли в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: цистит, недержание мочи, дизурия, частое мочеиспускание, гематурия, полиурия, повышенный диурез, расстройства мочеиспускания, никтурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: импотенция, гинекомастия, приапизм, ретроградная эякуляция.

Общие расстройства и реакции в месте введения: астения, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, боли в теле, отек лица, повышенная утомляемость, общее недомогание.

Результаты исследований: увеличение массы тела.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Таблетки 1 мг №30 в банках или контейнерах в коробке; № 10×3 в блистерах в коробке; таблетки 2 мг или 4 мг №10×2 в блистерах в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Общество с ограниченной ответственностью «Опытный завод «ГНЦЛС» или
Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЭКС ГРУПП», или
Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания
Здоровье».

Адрес

Украина, 61057, Харьковская обл., город Харьков, улица Воробьева, дом 8.

(Общество с ограниченной ответственностью «Опытный завод «ГНЦЛС»)

Украина, 08301, Киевская обл., г. Борисполь, ул. Шевченко, дом. 100.

(Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЭКС ГРУПП»)

Украина, 61013, Харьковская обл., город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

(Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания
«Здоровье»)