

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ДОКСАЗОЗИН

Склад:

діюча речовина: doxazosin;

1 таблетка містить доксазозину мезилату в перерахуванні на доксазозин 1 мг, або 2 мг, або 4 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні засоби. Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії. Блокатори α -адренорецепторів. Код АТХ C02C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Доксазозин є потужним та селективним антагоністом постсинаптичних α_1 -адренорецепторів. Блокування цих рецепторів призводить до зниження системного артеріального тиску. Доксазозин призначений для перорального застосування 1 раз на добу пацієнтам, хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію. Було продемонстровано, що доксазозин не спричиняє небажаних метаболічних ефектів і його можна застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом, подагрою або інсулінорезистентністю.

Доксазозин також можна призначати пацієнтам із бронхіальною астмою, гіпертрофією лівого шлуночка та пацієнтам літнього віку. Застосування препарату сприяє зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка, пригнічує агрегацію тромбоцитів та підсилює активність тканинного активатора плазміногена. Крім того, застосування доксазозину підвищує чутливість до інсуліну у тих пацієнтів, у яких така чутливість є порушеною.

Також повідомлялося, що на додаток до антигіпертензивної дії, застосування доксазозину спричиняє помірне зниження концентрації загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів у плазмі крові, а отже – даний препарат може бути особливо корисний пацієнтам, хворим на артеріальну гіпертензію та гіперліпідемію.

Застосування доксазозину пацієнтами, хворими на симптомну ДГПЗ, призводить до значного покращення уродинаміки та зменшення симптомів. Вважається, що ефект препарату при ДГПЗ досягається за рахунок селективної блокади α_1 -адренорецепторів, розташованих у м'язовій стромі та капсулі передміхурової залози, а також у шийці сечового міхура.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При пероральному застосуванні у людини (чоловіки молодого віку або люди літнього віку будь-якої статі) доксазозин швидко всмоктується з біодоступністю на рівні приблизно $\frac{2}{3}$ дози.

Біотрансформація/елімінація. Приблизно 98 % доксазозину зв'язується з білками плазми крові. Було показано, що доксазозин інтенсивно метаболізується в організмі людини та у досліджуваних експериментальних тварин, і виводиться із організму переважно з калом.

Середній період напіввиведення препарату з плазми крові становить 22 години, що дає можливість приймати препарат 1 раз на добу.

При пероральному застосуванні доксазозину концентрація метаболітів препарату в плазмі крові є низькою. Концентрація у плазмі крові найактивнішого метаболіту

6'-гідроксидоксазозину у людини в 40 разів нижча за плазмову концентрацію первинної сполуки, що свідчить про те, що антигіпертензивна дія препарату зумовлена переважно доксазозином.

На даний час існують лише обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидину). Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам із ознаками порушень функції печінки доксазозин слід застосовувати з особливою обережністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія. Препарат показаний для лікування артеріальної гіпертензії і для більшості пацієнтів його можна застосовувати для контролю артеріального тиску в якості монотерапії. У випадку неефективності монотерапії для лікування артеріальної гіпертензії препарат можна застосовувати в комбінації з тіазидними діуретиками, блокаторами β -адренорецепторів, блокаторами кальцієвих каналів та інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Препарат показаний для лікування обструкції сечовивідних шляхів, а також симптомів, пов'язаних із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Препарат можна призначати пацієнтам із ДГПЗ як при наявності артеріальної гіпертензії, так і при нормальному рівні артеріального тиску.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до похідних хіназоліну (наприклад, празозину, теразозину, доксазозину) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
 - випадки ортостатичної гіпотензії в анамнезі;
 - ДГПЗ та супутня обструкція верхніх сечовивідних шляхів, хронічні інфекції сечовивідних шляхів та наявність каменів у сечовому міхурі;
 - артеріальна гіпотензія (стосується тільки пацієнтів із ДГПЗ).
- Доксазозин у якості монотерапії протипоказаний пацієнтам із переповненням сечового міхура або анурією із прогресуючою нирковою недостатністю або без неї.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори фосфодіестерази-5 (наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл). Сумісне застосування доксазозину з інгібіторами ФДЕ-5 у деяких пацієнтів може спричинити симптоматичну гіпотензію. Дослідження доксазозину в лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводились. Доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми крові (на 98 %). Результати дослідження *in vitro* з використанням плазми крові людини свідчать, що препарат не впливає на зв'язування досліджуваних препаратів (дигоксин, фенітоїн, варфарин або індометацин) з білками.

Не відзначалось несприятливої взаємодії при одночасному застосуванні доксазозину та тіазидних діуретиків, фуросеміду, блокаторів β -адренорецепторів, нестероїдних протизапальних засобів, антибіотиків, пероральних цукрознижувальних засобів, урикозуричних засобів та антикоагулянтів. Проте дані формальних досліджень із вивчення лікарської взаємодії відсутні.

Доксазозин потенціює гіпотензивну дію інших α -адреноблокаторів, а також інших антигіпертензивних засобів.

Існують дані, що однократне застосування доксазозину в дозі 1 мг у перший день чотиридобового курсу перорального застосування циметидину (400 мг 2 рази на добу) призводило до підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % і не спричиняло жодних статистично значущих змін середньої C_{max} та середнього періоду напіввиведення доксазозину. Таке підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % на тлі застосування циметидину знаходиться у межах міжіндивідуальної варіабельності (27 %) середніх рівнів AUC доксазозину порівняно з плацебо.

Особливості застосування.

Ортостатична гіпотензія/синкопе. Початок терапії. Як і при застосуванні інших блокаторів α -адренорецепторів, ортостатична гіпотензія при використанні доксазозину розвивається у дуже малого відсотка пацієнтів, проявляючись запамороченням та слабкістю або рідше – втратою свідомості (синкопе), особливо на початку терапії. У зв'язку з цим на початку терапії необхідно контролювати рівень артеріального тиску, щоб мінімізувати можливі поструральні ефекти.

Призначаючи терапію будь-яким ефективним блокатором α -адренорецепторів, слід проінформувати пацієнта як уникнути симптомів ортостатичної гіпотензії та як поводитись при їх виникненні. Пацієнта також потрібно попередити про необхідність уникнення ситуацій, в яких існує ризик отримання травм, враховуючи можливість виникнення запаморочення або слабкості на початку терапії доксазозином.

Застосування при гострих серцевих станах. Як і інші вазодилатуючі антигіпертензивні засоби, доксазозин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із наступними гострими серцевими станами:

- легеневий набряк, спричинений аортальним або мітральним стенозом;
- гіперсистолична серцева недостатність;
- правопшлуночкова серцева недостатність, зумовлена тромбоемболією легеневої артерії або перикардіальним випотом;
- лівошлуночкова серцева недостатність із низьким тиском наповнення.

Застосування при порушенні функцій печінки. Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам із ознаками порушення функцій печінки доксазозин слід призначати з особливою обережністю. Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам із порушенням функцій печінки тяжкого ступеня, призначення препарату цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Застосування разом з інгібіторами ФДЕ-5. Застосовувати доксазозин разом з інгібіторами фосфодіестерази-5 (наприклад, силденафіл, тадалафіл та варденафіл) слід з обережністю, оскільки ці лікарські засоби спричиняють вазодилатацію, а отже – можуть спричинити у деяких пацієнтів симптоматичну гіпотензію. Для зменшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії рекомендується розпочинати терапію препаратами групи інгібіторів фосфодіестерази-5 тільки за умови, якщо на тлі застосування α -блокаторів пацієнт має стабільну гемодинаміку. Крім того, рекомендується розпочинати терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 з найменшої можливої дози та витримувати 6-годинний інтервал між застосуванням доксазозину та інгібіторів фосфодіестерази-5.

Застосування пацієнтами під час хірургічного видалення катаракти. У деяких пацієнтів, які приймали тамсулозін на час проведення хірургічного видалення катаракти або до операції, під час втручання спостерігався розвиток інтраопераційного синдрому атонічної райдужної оболонки («IFIS» – синдром вузької зіниці). Повідомлялося про окремі випадки розвитку такого побічного ефекту і при застосуванні інших α_1 -блокаторів, тому не можна виключати можливість розвитку цього ефекту для інших препаратів даного класу лікарських засобів. Через те, що IFIS може призводити до підвищення частоти процедурних ускладнень при проведенні операції, при підготовці до неї слід повідомити хірургам-офтальмологам, чи застосовує або застосовував пацієнт блокатори α_1 -адренорецепторів.

Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією. Через відсутність на даний час належних та добре контрольованих досліджень щодо вивчення застосування препарату вагітним, безпечність застосування доксазозину в період вагітності залишається невстановленою. Тому препарат слід застосовувати лише тоді, коли потенційні переваги лікування, з точки зору лікаря, виправдовують потенційний ризик. Хоча існують дані, що у дослідженнях на тваринах препарат не проявляв тератогенної дії, його застосування у дуже високих дозах, що приблизно в 300 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, призводило до зниження тривалості життя плода.

Застосовувати доксазозин у період годування груддю протипоказано, оскільки існують дані, що у дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що доксазозин акумулюється у молоці шурів у період лактації, а також оскільки немає даних щодо екскреції доксазозину в молоко у період годування груддю у людини. При необхідності застосування доксазозину слід припинити годування груддю.

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

Здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами може погіршитися, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Доксазозин можна приймати як уранці, так і ввечері.

Артеріальна гіпертензія. Препарат слід застосовувати 1 раз на добу. Початкова доза становить 1 мг, щоб звести до мінімуму ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії та/або синкопе. Після 1-2 тижнів початкової терапії дозу можна підвищити до 2 мг, а потім, якщо необхідно, і до 4 мг. У більшості пацієнтів відповідь на терапію спостерігається при застосуванні препарату в дозі 4 мг або нижчій. Якщо необхідно, дозу препарату можна підвищити до 8 мг або до максимальної рекомендованої дози – 16 мг.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Рекомендована початкова доза доксазозину становить 1 мг 1 раз на добу, щоб звести до мінімуму ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії та/або синкопе. Залежно від індивідуальних особливостей уродинаміки пацієнта та симптомів ДГПЗ, дозу можна підвищити до 2 мг, потім до 4 мг і до максимальної рекомендованої дози – 8 мг. Рекомендований інтервал підбору дози складає 1-2 тижні. Звичайна рекомендована доза препарату становить 2-4 мг на добу.

Пацієнтам літнього віку слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Пацієнтам із порушенням функції нирок слід застосовувати звичайні дози для дорослих, оскільки фармакокінетичні параметри препарату при порушенні функції нирок не змінюються.

Доксазозин не виводиться з організму за допомогою гемодіалізу.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки. На даний час інформація щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функцій печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидину), є обмеженою. Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам із ознаками порушень функцій печінки препарат слід призначати з обережністю.

Діти. Досвіду застосування дітям немає.

Передозування. Якщо передозування препарату призвело до артеріальної гіпотензії, пацієнта слід терміново покласти на спину, опустивши голову вниз. В окремих випадках можна вжити інші симптоматичні заходи.

Якщо симптоматичних заходів недостатньо, для лікування шоку першочергово слід застосовувати плазмозамінники. Після цього при необхідності слід застосовувати судинозвужувальні препарати. Слід спостерігати за станом функцій нирок та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Гемодіаліз не показаний, оскільки доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції.

Метаболічні та аліментарні розлади: подагра, підвищення апетиту, відсутність апетиту.

Психічні порушення: збудження, депресія, тривожність, безсоння, нервозність.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, головний біль, інсульт, пірестезія, синкопе, тремор, ортостатичне запаморочення, парестезія.

З боку органів зору: нечіткість зору, інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, шум у вухах.

З боку серця: посилене серцебиття, тахікардія, стенокардія, інфаркт міокарда, брадикардія, серцеві аритмії.

З боку судин: артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, припливи.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: бронхіт, кашель, задишка, риніт, носова кровотеча, посилення існуючого бронхоспазму.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, диспепсія, сухість у роті, нудота, закреп, метеоризм, блювання, гастроентерит, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми показників функції печінки, холестаза, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висипання на шкірі, кропив'янка, алопеція, пурпура.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у спині, міалгія, артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовидільної системи: цистит, нетримання сечі, дизурія, часте сечовипускання, гематурія, поліурія, підвищений діурез, розлади сечовипускання, ніктурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія, пріапізм, ретроградна еякуляція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: астения, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки, біль у тілі, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, загальне нездужання.
Результати досліджень: збільшення маси тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки 1 мг № 30 у банках полімерних, по 1 банці у коробці; таблетки 2 мг або 4 мг № 10 у блистерах з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої, по 2 блистери в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 61057, м. Харків, вул. Воробйова, 8.