МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014395/01-230518
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Доксазозин Санофи

Регистрационный номер: П N014395/01.

Торговое наименование: Доксазозин Санофи.

Международное непатентованное наименование: доксазозин.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка 1 мг содержит: *действующее вещество:* доксазозин – 1 мг (в виде доксазозина мезилата – 1,213 мг); *вспомогательные вещества:* лактоза – 40,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 31,267 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45,000 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 1,200 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0,120 мг, натрия лаурилсульфат – 0,120 мг, магния стеарат – 1,080 мг.

1 таблетка 2 мг содержит: *действующее вещество:* доксазозин – 2 мг (в виде доксазозина мезилата – 2,425 мг); *вспомогательные вещества*: лактоза – 40,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 45,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30,055 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 1,200 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0,120 мг, натрия лаурилсульфат – 0,120 мг, магния стеарат – 1,080 мг.

1 таблетка 4 мг содержит: *действующее вещество:* доксазозин – 4 мг (в виде доксазозина мезилата – 4,850 мг); *вспомогательные вещества*: лактоза – 80,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 90,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60,110 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 2,400 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0,240 мг, натрия лаурилсульфат – 0,240 мг, магния стеарат – 2,160 мг.

Описание

Таблетки 1 мг: круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой “ZX 1” на одной из сторон.

Таблетки 2 мг: продолговатой формы, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой “ZX 2” и риской для деления на одной из сторон.

Таблетки 4 мг: продолговатой формы, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой “ZX 4” и риской для деления на одной из сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Альфа1-адреноблокатор.

Код АТХ: С02СА04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Назначение доксазозина пациентам с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приводит к значительному улучшению показателей уродинамики и уменьшению проявлений симптомов заболевания. Это действие препарата связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в мышечной строме и капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря.

Доказано, что доксазозин является эффективным блокатором подтипа-1А альфа1-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70 % от всех подтипов альфа1-адренорецепторов, находящихся в предстательной железе. Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.

Эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (более 48 месяцев).

Артериальная гипертензия

Применение доксазозина у пациентов с артериальной гипертензией приводит к значимому снижению артериального давления (АД) в результате уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Появление этого эффекта связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в кровеносных сосудах. При приеме препарата 1 раз в сутки клинически значимый антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, АД снижается постепенно; максимальный эффект наблюдается обычно через 2-6 ч после приема препарата внутрь.

В отличие от неселективных альфа1-адреноблокаторов при длительном лечении привыкание к препарату не развивается. При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, повышая соотношение концентрации липопротеинов высокой плотности к общему холестерину (атерогенный индекс) и значительно снижая концентрацию триглицеридов и общего холестерина.

Учитывая установленную связь артериальной гипертензии и липидного профиля крови с ишемической болезнью сердца, нормализация АД и концентрации липидов на фоне приема доксазозина приводят к снижению риска развития ишемической болезни сердца.

Наблюдалось, что лечение доксазозином приводило к регрессии гипертрофии левого желудочка, угнетению агрегации тромбоцитов и усилению активности тканевого активатора плазминогена. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Доксазозин не оказывает побочных эффектов на обмен веществ и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у пациентов с артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось более низкой частотой развития эректильной дисфункции.

Фармакокинетика

После приёма внутрь доксазозин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (80-90 %). Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1-2 ч после приёма внутрь. До 98 % связывается с белками плазмы крови. Доксазозин подвергается значительной биотрансформации в печени, метаболиты фармакологической активностью не обладают. Биодоступность составляет 69-70 % (пресистемный метаболизм). У пациентов с нарушенной функцией печени, а также при приеме препаратов, способных изменять печеночный метаболизм, может нарушаться процесс биотрансформации препарата. Выведение препарата из плазмы крови является двухфазным, с конечным периодом полувыведения длительностью 22 ч. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся бистрансформации в печени, пациентам с нарушениями функции печени (см. раздел «С осторожностью»). Большая часть принятого внутрь доксазозина выводится в виде неактивных метаболитов через кишечник, менее 5 % принятой дозы выделяется в неизменённом виде.

Исследование фармакокинетики у пациентов старше 65 лет и у пациентов с заболеваниями почек не выявили существенных фармакокинетических различий.

Показания к применению

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к производным хиназолина (например, к празозину, теразозину, доксазозину) или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- возраст до 18 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность (отсутствие опыта применения у данной категории пациентов);
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- применение у пациентов, имеющих ортостатическую гипотензию в анамнезе;
- артериальная гипотензия (относится только к показанию доброкачественная гиперплазия предстательной железы);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- хронические инфекции мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре;
- период грудного вскармливания (для лечения артериальной гипертензии);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

В монотерапии: пациентам с недержанием мочи вследствие переполнения мочевого пузыря (парадоксальная ишурия).

С осторожностью

Препарат доксазозин следует назначить с осторожностью в следующих случаях:

- при отеке легких, вызванном стенозом митрального клапана или аортальным стенозом; сердечной недостаточности с повышенным сердечным выбросом;
- правожелудочковой недостаточности, обусловленной эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом; левожелудочковой недостаточности с низким давлением наполнения;
- у пациентов старше 65 лет из-за опасности развития ортостатических симптомов (обморок, головокружение);
- при одновременном применении с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (угроза возникновения симптоматической артериальной гипотензии);
- нарушения функции печени; во время беременности;
- при проведении операции по поводу катаракты.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Хотя в экспериментах на животных препарат не оказывал тератогенного действия, но при применении его в исключительно высоких дозах наблюдалось снижение выживаемости плода. Указанные дозы примерно в 300 раз превосходили максимальные рекомендуемые дозы для человека. Из-за отсутствия контролируемых клинических исследований у беременных женщин, безопасность применения препарата во время беременности не установлена. В связи с этим во время беременности препарат может быть назначен только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение в период грудного вскармливания

Доксазозин противопоказан в период кормления грудью, так как исследования на животных показали, что доксазозин накапливается в молоке лактирующих крыс, о выделении препарата в грудное молоко информация отсутствует.

В случае необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в день. Таблетку необходимо проглатывать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата доксазозин составляет 1 мг 1 раз в сутки для того, чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (см. раздел «Особые указания»). В зависимости от индивидуальных особенностей показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ дозу можно увеличить до 2 мг, затем до 4 мг и до максимальной суточной дозы 8 мг в сутки. Рекомендуемый интервал для повышения дозы составляет 1-2 недели. Обычно рекомендуемая поддерживающая доза равна 2-4 мг 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия

Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен «первой дозы») (см. раздел «Особые указания»). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторирование АД в течение 6-8 часов. Это требуется в связи с возможностью развития феномена «первой дозы», особенно выраженной на фоне предшествующего приема диуретиков.

В течение последующих 1 или 2 недель доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз в сутки, если необходимо. Для достижения желаемого снижения АД суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы до 4 мг, 8 мг и до максимальной суточной дозы – 16 мг в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата. Обычно поддерживающая доза составляет 2-4 мг 1 раз в сутки.

Если к терапии добавляется диуретик или другое гипотензивное средство, необходимо корректировать дозу препарата доксазозин в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача.

В случае если терапия препаратом доксазозин была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 65 лет: корректировки дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика доксазозина у пациентов с почечной недостаточностью не меняется, а сам препарат не ухудшает имеющуюся почечную дисфункцию, поэтому у таких пациентов его применяют в обычных дозах.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применяется с осторожностью (см. раздел «Особые указания).

Дети и подсростки

Прием препарата доксазозин противопоказан у детей младше 18 лет из-за отсутствия достаточных данных по эффективности и безопасности.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции; очень редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, повышенный аппетит, увеличение массы тела, подагра.

Нарушения психики: нечасто – возбуждение, беспокойство, бессонница, тревога, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – сонливость, головная боль, головокружение; нечасто – гипестезия, тремор, обморок, нарушение мозгового кровообращения; очень редко – парестезия, ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко – нечеткость зрительного восприятия; неизвестная частота – интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома «узкого зрачка»).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия; нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда; очень редко – брадикардия, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; очень редко – «приливы» крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, ринит, кашель, бронхит; нечасто – носовое кровотечение; очень редко – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота; нечасто – метеоризм, диарея, запор, рвота, гастроэнтерит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – холестаз, гепатит, желтуха.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд; нечасто – кожная сыпь; очень редко – пурпура, алопеция, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия; нечасто – артралгия; редко – мышечные спазмы, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – цистит, недержание мочи; нечасто – учащение мочеиспускания, дизурия, гематурия; редко – полиурия; очень редко – никтурия, увеличение суточного диуреза.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция; очень редко – гинекомастия, приапизм; неизвестная частота – ретроградная эякуляция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, периферические отеки, боль в груди, гриппоподобный синдром; нечасто – отеки лица, боли различной локализации; очень редко – повышенная утомляемость, недомогание.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороком.

Лечение: при появлении признаков передозировки необходимо промыть желудок и назначить активированный уголь, пациента необходимо положить в горизонтальное положение, опустив голову вниз, приподнять ноги. Необходимо срочно обратиться к врачу. Проводится симптоматическая терапия.

Если указанных мер недостаточно, следует в первую очередь вывести пациента из шока посредством переливания плазмозамещающих растворов. При необходимости вводят вазопрессорные средства. Следует контролировать и при необходимости поддерживать функцию почек.

Так как доксазозин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременое применение препарата доксазозин с ингибиторами фосфодиэстеразы–5 (ФДЭ-5) (силденафил, тадалафил, тарденафил, варденафил, уденафил) у некоторых пациентов может привести к симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

Не рекомендуется принимать доксазозин одновременно с другими блокаторами альфа1-адренорецепторов.

Препарат доксазозин усиливает антигипертензивный эффект других гипотензивных средств.

Доксазозин с высокой степенью связывается с белками плазмы крови (98 %). Данные исследований *in vitro* показали, что доксазозин не влияет на связывание с белками следующих препаратов: дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина. Нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдались в клинических исследованиях с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками, гипогликемическими средствами для приема внутрь, со средствами для выведения мочевой кислоты и антикоагулянтами. Однако официальных исследований взаимодействия этих препаратов не проводилось.

Не было отмечено неблагоприятного взаимодействия при одновременном применении доксазозина с блокаторами «медленных» кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, с ингибиторами – снижение.

Эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать гипотензивное действие доксазозина. Устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты эпинефрина (адреналина), доксазозин может приводить к тахикардии и артериальной гипотензии.

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 22 здоровых мужчин-добровольцев, прием одной дозы доксазозина 1 мг в сутки в первый день четырехдневного режима приема циметидина (400 мг внутрь дважды в день) привело к увеличению на 10 % средней площади под кривой «концентрация-время» (AUC) доксазозина без статистически значимых изменений в средних значениях максимальной концентрации (C_{max}) и периода полувыведения ($T_{½}$) доксазозина. Увеличение на 10 % средней AUC для доксазозина с циметидином находится в пределах значения межиндивидуальной вариабельности (27 %) средней AUC для доксазозина с плацебо.

Особые указания

Начало терапии:

Как и при лечении любыми альфа1-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, при лечении препаратом доксазозин у очень незначительного числа пациентов может наблюдаться ортостатическая гипотензия, проявляющаяся головокружением и слабостью или же потерей сознания (обмороком) (см. раздел «Способ применения и дозы»). В связи с этим необходимо проведение мониторинга артериального давления в начале терапии с целью сведения к минимуму вероятности развития ортостатических эффектов. Перед началом лечения препаратом доксазозин пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития ортостатической гипотензии, в частности, необходимо воздерживаться от резких перемен положения тела. В начале лечения препаратом доксазозин пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат доксазозин следует применять с осторожностью *у пациентов старше 65 лет* в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии. С возрастом увеличивается риск возникновения головокружения, нарушения зрения и обморока. Пациента необходимо проинформировать об увеличении риска развития ортостатической гипотензии при употреблении алкоголя, длительном стоянии или выполнении физических упражнений, а также при жаркой погоде.

*Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (*ДГПЖ).

Перед началом терапии ДГПЖ необходимо исключить ее раковое перерождение. У пациентов с ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальных показателях АД. При применении препарата у пациентов с ДГПЖ с нормальными показателями АД изменение последних несущественно. При этом применение препарата доксазозин у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно в монотерапии.

Доксазозин не влияет на концентрацию простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома «узкого зрачка»), наблюдался у некоторых пациентов при проведении операции по поводу катаракты, которые получают или получали лечение альфа1-адреноблокаторами. Так как интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить хирурга-офтальмолога о том, что альфа1-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Приапизм

Имеются сообщения о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии альфа-адреноблокаторами. В случае сохранения эрекции в течение более 4 ч следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена незамедлительно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

При одновременном применении доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 (например, с силденафилом, тадалафилом, варденафилом, уденафилом) следует соблюдать осторожность, так как оба препарата обладают сосудорасширяющими эффектами и могут привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у некоторых пациентов. Для снижения риска развития ортостатической гипотензии лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать только в том случае, если показатели гемодинамики у пациента стабилизировалась на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Кроме того, лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать с минимально возможной дозы и выдерживать 6-часовой интервал от приема доксазозина. Исследований препаратов с длительным высвобождением доксазозина не проводилось.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата доксазозин, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»), избегая назначения максимальных доз. Не рекомендуется применение препарата доксазозин у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью из-за отсутствия достаточного опыта применения.

Непереносимость лактозы

Препарат содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией препарат противопоказан.

Применение у пациентов с острой сердечной патологией

Как и при применении любых других сосудорасширяющих и гипотензивных средств, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата доксазозин пациентам со следующей острой сердечной патологией:

- отек легких, вызванный стенозом митрального клапана или аортальным стенозом;
- сердечная недостаточность с повышенным сердечным выбросом;
- правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом;
- левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Так как в период лечения препаратом доксазозин могут возникать сонливость, головокружение и обморок, особенно в начале лечения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и во время занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, 1 мг, 2 мг, 4 мг.

Таблетки 1 мг: По 15 таблеток в блистере из Al/ПВХ/ПВДХ. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Таблетки 2 мг: По 10 таблеток в блистере из Al/ПВХ/ПВДХ. По 1, 3, 6 или 9 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Таблетки 4 мг: По 10 таблеток в блистере из Al/ПВХ/ПВДХ. По 3, 6, 9 или 10 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат нельзя применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика,

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22;

тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.