

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доксазозин-Тева

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Доксазозин-Тева**Международное непатентованное или группировочное наименование:** доксазозин**Лекарственная форма:** таблетки**Состав**

1 таблетка содержит: *действующее вещество* доксазозина мезилат 1,2125 мг, 2,425 мг или 4,85 мг (в пересчете на доксазозин 1,00 мг, 2,00 мг или 4,00 мг); *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая 76,2675/ 75,055/ 150,11 мг, лактоза (безводная) 40,00/ 40,00/ 80,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 1,20/ 1,20/ 2,40 мг, кремния диоксид коллоидный 0,12/ 0,12/ 0,24 мг, натрия лаурилсульфат 0,12/ 0,12/ 0,24 мг, магния стеарат 1,08/ 1,08/ 2,16 мг.

Описание**Таблетки 1 мг**

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой «D1» на одной стороне.

Таблетки 2 мг

Овальные таблетки белого цвета с риской и гравировкой «D2» на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Таблетки 4 мг

Овальные таблетки белого цвета с риской и гравировкой «D4» на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа: антигипертензивные средства; антиадренергические средства периферического действия; альфа-адреноблокаторы

Код АТХ: C02CA04**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 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.

Поддерживающий эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (до 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. Артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией при лечении доксазозином было одинаковым в положении «лежа» и «стоя».

Отмечено, что в отличие от неселективных альфа1-адреноблокаторов при длительном лечении доксазозином толерантность к препарату не развивалась. При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, значительно повышая соотношение содержания липопротеидов высокой плотности к общему холестерину и значительно снижая содержание триглицеридов и общего холестерина. В связи с этим он имеет преимущество перед диуретиками и бета-адреноблокаторами, которые не влияют благоприятно на указанные параметры. 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 обладает побочными метаболическими эффектами и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

Исследования *in vitro* показали антиоксидантные свойства 6' и 7' – гидроксиметаболитов доксазозина в концентрации 5 микромоль.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у пациентов с артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось улучшением эректильной функции. Кроме того, у пациентов, получавших доксазозин, вновь возникшие нарушения эректильной функции отмечались реже, нежели у пациентов, получавших антигипертензивные средства.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь в терапевтических дозах доксазозин хорошо всасывается; концентрация его в крови достигает максимума примерно через 2 ч.

Распределение

Доксазозин примерно на 98 % связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Первичными путями метаболизма доксазозина являются О-деметилование и гидроксилирование. Доксазозин подвергается активной биотрансформации в печени.

Выведение

Выведение из плазмы крови является двухфазным с конечным периодом полувыведения 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Исследования *in vitro* показали, что основной путь элиминации доксазозина идет посредством изофермента CYP3A4; тем не менее, пути элиминации посредством изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 также участвуют в процессе, однако в меньшей степени. Лишь менее 5 % дозы выводится в неизменном виде.

Пациенты пожилого возраста

По данным фармакокинетических исследований у пожилых пациентов фармакокинетика препарата существенно не отличается от таковой у пациентов более молодого возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью

По данным фармакокинетических исследований у пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика препарата существенно не отличается от таковой у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются лишь ограниченные данные, полученные у пациентов с нарушенной функцией печени, и о влиянии препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например,

циметидин). В клиническом исследовании у 12 пациентов с умеренным нарушением функции печени однократное применение доксазозина сопровождалось увеличением AUC на 43 % и снижением истинного перорального клиренса на 40 %. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушениями функции печени (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Показания к применению

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к доксазозину или к другим производным хиназолина или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- ортостатическая гипотензия и склонность к ортостатическим нарушениям (в том числе в анамнезе);
- тяжелая печеночная недостаточность (в связи с отсутствием опыта применения у данной категории пациентов);
- инфекции мочевыводящих путей;
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре;
- пациентам с недержанием мочи вследствие переполнения мочевого пузыря (парадоксальная ишурия);
- артериальная гипотензия (только при применении по показанию «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы»);
- период грудного вскармливания (только при применении по показанию «Артериальная гипертензия»);
- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- митральный или аортальный стеноз;
- сердечная недостаточность с повышенным сердечным выбросом;

- правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом;
- левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения;
- нарушения мозгового кровообращения;
- у пациентов пожилого возраста из-за опасности развития ортостатических симптомов (обморок, головокружение);
- одновременное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (риск возникновения симптоматической артериальной гипотензии);
- нарушение функции печени;
- беременность;
- при проведении операции по поводу катаракты.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Хотя в экспериментах на животных доксазозин не оказывал тератогенного действия, 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 адекватных хорошо контролируемых исследований у беременных женщин безопасность применения препарата Доксазозин-Тева во время беременности еще не установлена. В связи с этим во время беременности препарат Доксазозин-Тева может быть назначен только тогда, когда, по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Зафиксирован случай проникновения доксазозина в женское грудное молоко. Исследования на лабораторных животных показали, что доксазозин накапливается в молоке.

Из-за отсутствия адекватных хорошо контролируемых исследований у кормящих женщин безопасность применения препарата Доксазозин-Тева в период грудного вскармливания еще не установлена. В связи с этим в период лактации препарат Доксазозин-Тева может быть использован только тогда, когда, по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Препарат Доксазозин-Тева может назначаться как утром, так и вечером. Таблетку необходимо проглатывать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

Рекомендуемая начальная доза доксазозина составляет 1 мг 1 раз в сутки для того, чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии и/или синкопального состояния (обморока).

В зависимости от индивидуальных особенностей показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ дозу можно увеличить до 2 мг, а затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы 8 мг. Рекомендуемый интервал для повышения дозы составляет 1–2 недели. Обычно рекомендуемая доза равна 2–4 мг 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии)

Дозировка варьирует от 1 до 16 мг/сутки. 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 (обморока) (феномен «первой дозы»). 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. Для достижения желаемого снижения АД, если необходимо, суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы, до 4 мг, 8 мг и до максимальной дозы 16 мг в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата. Обычно доза составляет 2–4 мг 1 раз в сутки.

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

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

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Применение при почечной недостаточности

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.

Применение при печеночной недостаточности

Опыт применения доксазозина у пациентов с нарушением функции печени ограничен. Необходимо соблюдать осторожность, т. к. доксазозин полностью метаболизируется в печени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Применение у детей

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

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций представлена по следующей классификации: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

По данным контролируемых клинических исследований, у пациентов с ДГПЖ встречались те же нежелательные реакции, что и у пациентов с артериальной гипертензией.

При пострегистрационном применении препарата сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

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

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

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – анорексия.

Психические нарушения: часто – возбуждение, беспокойство, бессонница; нечасто – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – парестезии; нечасто – гипестезии, тремор.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение цветового восприятия; нечасто – синдром атоничной радужки.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение АД, постуральная гипотензия.

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

Желудочно-кишечные нарушения: часто – боль в животе, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта; нечасто – метеоризм, запор, рвота.

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

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия.

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия, импотенция, приапизм, ретроградная эякуляция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – боль различной локализации.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение массы тела; очень редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Артериальная гипертензия

В контролируемых клинических исследованиях доксазозина наиболее часто встречались нежелательные реакции, которые можно отнести к типу постуральных (изредка связанные с обмороком) или неспецифических, которые включали:

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль; часто – постуральное головокружение (после приема первой дозы может развиваться выраженное снижение АД, которое может привести к ортостатическому головокружению, в тяжелых случаях, особенно при быстром переходе из положения «лежа» в положение «стоя» или в положение «сидя» – к обмороку), сонливость.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – ринит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения, отеки нижних конечностей, утомляемость, слабость.

Следующие нежелательные реакции отмечались в процессе маркетингового применения доксазозина у пациентов с артериальной гипертензией, хотя в целом такие симптомы могли наблюдаться и при отсутствии лечения этим препаратом: часто – тахикардия, ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке; нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда и аритмии; очень редко – брадикардия, нарушения мозгового кровообращения.

Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороком.

Лечение

Необходимо немедленно уложить пациента на спину и приподнять ноги, при необходимости провести симптоматическую терапию. Связывание доксазозина с белками плазмы крови высокое, поэтому диализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение препарата Доксазозин-Тева с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может привести к симптоматической гипотензии (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

В исследованиях *in vitro* было показано, что доксазозин является субстратом изофермента CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении доксазозина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин или вориконазол (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Большая часть (98 %) доксазозина в плазме крови связана с белками. Результаты исследования плазмы крови человека *in vitro* свидетельствуют о том, что доксазозин не влияет на связывание с белками дигоксина, варфарина, фенитоина или индометацина. В клинической практике препарат Доксазозин-Тева применялся без каких-либо признаков взаимодействия с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, антибиотиками, гипогликемическими средствами для приема внутрь, урикозурическими средствами и антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (особенно индометацин), эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать антигипертензивное действие доксазозина. Доксазозин, устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты эпинефрина, может приводить к развитию тахикардии и артериальной гипотензии.

При одновременном приеме с силденафилом для лечения легочной гипертензии повышается риск ортостатической гипотензии.

При однократном применении препарата Доксазозин-Тева по 1 мг в сутки в течение 4-х дней при одновременном приеме 400 мг циметидина 2 раза в сутки наблюдалось 10 % повышение средних значений AUC и статистически незначимое увеличение среднего уровня максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) и среднего периода полувыведения доксазозина. Подобное 10 % повышение средних значений AUC доксазозина на фоне приема циметидина находится в рамках колебаний вариабельности (27 %) средних значений AUC для доксазозина в сравнении с плацебо.

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами усиливает выраженность их действия (необходима коррекция дозы).

Не рекомендуется принимать одновременно с другими блокаторами альфа-адренорецепторов.

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

Особые указания

Постуральная гипотензия/ обморок

Как и при лечении любыми альфа-адреноблокаторами, особенно в начале терапии, у незначительного процента пациентов наблюдалась постуральная гипотензия, проявлявшаяся головокружением и слабостью или же потерей сознания (обмороком) (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед назначением любого альфа-адреноблокатора пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития постуральной гипотензии, в частности, необходимо воздерживаться от быстрых перемен положения тела. В начале лечения препаратом Доксазозин-Тева пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат Доксазозин-Тева следует применять с осторожностью у пожилых пациентов 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

У пациентов с ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД. При применении препарата у пациентов с ДГПЖ с нормальным АД изменение последнего незначительно. При этом у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно применение в монотерапии.

Перед началом терапии гиперплазии предстательной железы необходимо исключить ее раковое перерождение.

Доксазозин не влияет на концентрацию простат-специфического 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 о том, что альфа1-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Доксазозин-Тева с ингибиторами ФДЭ-5, поскольку у некоторых пациентов это может привести к симптоматической гипотензии.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Доксазозин-Тева, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»), избегая назначения максимальных доз.

Приапизм

Во время пострегистрационных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии альфа1-адреноблокаторами, в том числе доксазозином. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом Доксазозин-Тева необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций из-за риска развития головокружения, слабости.

Форма выпуска

Таблетки 1 мг, 2 мг, 4 мг.

Дозировка 1 мг

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ. 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Дозировка 2 мг

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ. 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Дозировка 4 мг

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ. 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Тева Фармасьютикал Воркс Прайвэт Лимитед Компани,
4042 Дебрецен, ул. Паллаги 13, Венгрия

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Электронная почта: info@teva.ru