

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Артезин® ретард

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Артезин® ретард**Международное непатентованное наименование:** доксазозин**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: доксазозина мезилат – 4,85 мг (в пересчете на доксазозин – 4,00 мг);*вспомогательные вещества:* гипромеллоза, лактозы моногидрат, коповидон, натрия стеарилфумарат;*оболочка:* Опадрай II 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол-3350, тальк, титана диоксид Е 171.**Описание:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.**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 альфа 1-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70 % от всех подтипов, альфа 1-адренорецепторов, находящимся в предстательной железе. Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.

Поддерживающий эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (напр. 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 альфа 1-адренорецепторов, расположенных в сети сосудов. 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. У пациентов с артериальной гипертензией АД при лечении доксазозином было одинаковым в положении «лежа» и «стоя».

Отмечено, что в отличие от неселективных альфа 1-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 общих 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 доксазозинем 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 микромоляр.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Значимые данные, полученные в клинических исследованиях, отсутствуют.

Дети

Эффективность и безопасность у детей не установлена (см. раздел Противопоказания).

Фармакокинетика

Фармакокинетика доксазозина пролонгированного действия отличается от доксазозина с обычным высвобождением. Препарат Артезин® ретард предназначен для контролируемого высвобождения доксазозина на протяжении 24 часов.

Абсорбция

Относительная биодоступность доксазозина пролонгированного действия, по сравнению с доксазозинем обычного высвобождения, составляет 54 %. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме $10,1 \pm 5,6$ нг/мл определяется через $8,0 \pm 3,7$ ч.

Влияние пищи

C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) доксазозина в среднем на 32 % и 18 % выше после приема пищи по сравнению с приемом натощак. Для предотвращения резких изменений концентрации доксазозина в плазме крови препарат следует принимать во время завтрака.

Влияние времени пассажа по кишечнику

Значительно укороченное время пассажа препарата (например, синдром короткого кишечника) может влиять на фармакокинетику доксазозина, снижая его концентрацию в плазме крови. С другой стороны, увеличение времени пассажа по кишечнику (например, хронический запор) может увеличивать экспозицию доксазозина, что приводит к повышению риска развития нежелательных реакций.

Распределение

Связь с белками плазмы крови около 98 %.

Биотрансформация

Первичными путями метаболизма доксазозина являются O-деметилирование и гидроксилирование. Доксазозин подвергается активной биотрансформации в печени.

Элиминация

Доксазозин выводится через кишечник, преимущественно в виде метаболитов (до 65 %),

5 % - в неизменном виде; почками выводится около 10 %. Выведение доксазозина из плазмы крови является двухфазным с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), равным 22 часам. Указанное фармакокинетическое свойство является основанием для его применения 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические исследования доксазозина у пациентов с нарушением функции почек не выявили существенных отличий по сравнению с пациентами 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 площади под кривой «концентрация-время» (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. раздел Особые указания).

Пациенты пожилого возраста

В равновесном состоянии C_{max} и AUC у пациентов старше 65 лет в среднем выше на 27 % и 34 % соответственно по сравнению с молодыми.

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 веществ 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;
- Недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря;
- 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 или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Митральный и аортальный стеноз, сердечная недостаточность с повышением минутного выброса, правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии

или экссудативным перикардитом, левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения, нарушения мозгового кровообращения, пожилой возраст, одновременное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), печеночная недостаточность, при проведении операции по поводу катаракты, беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Хотя в экспериментах на животных доксазозин не оказывает тератогенного действия, но при применении его в исключительно высоких дозах наблюдается снижение выживаемости плода. Указанные дозы примерно в 300 раз превосходили максимальные рекомендуемые дозы для человека. До настоящего времени опыта применения доксазозина у беременных или кормящих женщин недостаточно. В связи с этим применение препарата во время беременности рекомендуется только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Лактация

Зафиксирован случай проникновения доксазозина в женское грудное молоко. Исследования на лабораторных животных показали, что доксазозин накапливается в молоке. При необходимости применения препарата в период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание (см. раздел Противопоказания).

Способ применения и дозы

Внутрь, целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, во время завтрака.

Если приём препарата пропущен, дополнительно пропущенную дозу не принимают и продолжают применение препарата по установленной схеме. В случае, если терапия препаратом Артезин® ретард была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Рекомендуемая доза - 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 2 таблетки (8 мг) 1 раз в сутки.

При артериальной гипертензии (в составе комбинированной терапии)

Рекомендуемая начальная доза - 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 2 таблетки (8 мг) 1 раз в сутки. После приема первой дозы пациент должен находиться в постели в течение 6-8 ч. Это требуется в связи с возможным развитием феномена «первой дозы», особенно на фоне предшествующего применения диуретиков. Максимальный терапевтический эффект достигается через 4 недели терапии. Если после 4 недель терапии эффект недостаточен и пациент хорошо переносит препарат, его дозу можно увеличить.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Необходимо соблюдать осторожность (см. раздел Особые указания).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Побочное действие

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко

(от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы встречаются те же нежелательные реакции, что и у пациентов с артериальной гипертензией, а также:

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: увеличение массы тела, анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: парестезии, бессонница, повышенная возбудимость;

Нечасто: гипестезии, тремор, депрессия;

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 сердца

Нечасто: выраженное снижение артериального давления, ортостатическая артериальная гипотензия, «приливы» крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка, ринит;

Нечасто: кашель, носовое кровотечение;

Очень редко: бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, сухость во рту;

Нечасто: метеоризм, запор, рвота, потеря аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестаза, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: алоpecia, кожная сыпь, кожный зуд, пурпура;

Очень редко: крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, мышечные судороги, слабость в мышцах, миалгии.

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: приапизм, импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: боли различной локализации.

Артериальная гипертензия

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

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, головная боль;

Часто: постуральное головокружение, 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: периферические отеки, астения, утомляемость, недомогание.

У пациентов с артериальной гипертензией также отмечались следующие побочные реакции (причинно-следственная связь не установлена): часто - тахикардия, ощущение сердцебиения, боль в груди; нечасто - стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии; очень редко - брадикардия, нарушение мозгового кровообращения.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороком.

Лечение: пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем и приподнятыми вверх ногами. Проводится симптоматическая терапия (меры, направленные на поддержание АД). Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может привести к симптоматической гипотензии (см. раздел *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 (98 %) часть 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 доксазозин 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 доксазозина 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 C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) 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

Ортостатическая гипотензия/обморок

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

Доксазозин 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 не существенно. 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 простатспецифического антигена в плазме крови.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки наблюдался у некоторых пациентов при проведении операции по поводу катаракты, которые получают или получали лечение альфа-1-адреноблокаторами. Так как интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить хирурга о том, что альфа-1-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

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

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, 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 альфа 1-адренорецепторами, в том числе доксазозином. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обра-

тяться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Препарат Артезин® ретард содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В связи с тем, что доксазозин способен вызывать ортостатические реакции в начале лечения или в период повышения дозировок, при приеме препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Валента Фарм»

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Тел. +7 (495) 933 48 62, факс +7 (495) 933 48 63.