

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ДОКСАЗОЗИН

(DOXAZOSIN)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* doxazosin;

1 таблетка містить доксазозину мезилату у 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  $\alpha$ -адренорецепторів. Код АТХ C02C A04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

##### Механізм дії.

Доксазозин є потужним та селективним антагоністом постсинаптичних  $\alpha_1$ -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.

##### Фармакодинамічні ефекти.

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 посилює активність тканинного активатора плазміногену. Крім того, застосування доксазозину підвищує чутливість до інсуліну

у тих пацієнтів, у яких така чутливість є порушеною.

Також повідомляли, 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 пацієнтам, хворим на симптомну ДГПЗ, призводить до значного покращення уродинаміки та зменшення симптомів. Вважається, що ефект препарату при ДГПЗ досягається за рахунок селективної блокади  $\alpha_1$ -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 екстенсивно метаболізується в організмі людини та у досліджуваних експериментальних тварин, і виводиться з організму переважно з калом.

Середній період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) препарату з плазми крові становить 22 години, що дає можливість приймати препарат 1 раз на добу.

При пероральному застосуванні доксазозину концентрація метаболітів препарату у 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 з 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  $\beta$ -адренорецепторів, блокаторами кальцієвих каналів та інгібіторами ангіотензин-перетворювального 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 діючої речовини чи до похідних хіназоліну (наприклад, празозину, теразозину, доксазозину) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад»; випадки ортостатичної гіпотензії в анамнезі; ДГПЗ та супутня обструкція верхніх сечовивідних шляхів, хронічні інфекції сечовивідних шляхів та наявність каменів у сечовому міхурі; у період годування груддю (лише при застосуванні для лікування артеріальної гіпертензії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); 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 у лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводили.

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 відзначалося несприятливої взаємодії при одночасному застосуванні доксазозину та тіазидних діуретиків, фуросеміду, блокаторів  $\beta$ -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  $\alpha$ -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  $T_{1/2}$  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  $\alpha$ -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 постуральні ефекти.

Призначаючи терапію будь-яким ефективним блокатором  $\alpha$ -адренорецепторів, слід проінформувати пацієнта, як уникнути симптомів ортостатичної гіпотензії та як поводитись при їх виникненні. Пацієнта також потрібно попередити про необхідність уникнення ситуацій, у 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;
- гіперсистолічна серцева недостатність;
- правошлуночкова 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 з 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  $\alpha$ -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 тамсулозин на час проведення хірургічного видалення катаракти або до операції, під час втручання спостерігався розвиток інтраопераційного синдрому атонічної райдужної оболонки (ІСНРО - варіант синдрому вузької зіниці). Повідомлялося про окремі випадки розвитку такого побічного ефекту і при застосуванні інших  $\alpha_1$ -блокаторів, тому не можна виключати можливість розвитку цього ефекту для інших препаратів даного класу лікарських засобів. Через те, що ІСНРО може призводити до підвищення частоти процедурних ускладнень при проведенні операції, при підготовці до неї слід повідомити хірургам-офтальмологам, чи застосовує або застосовував пацієнт блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів.

*Пріапізм.* Існують повідомлення про випадки тривалої ерекції та пріапізму. У випадку ерекції, що триває більше 4 годин, пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою. Якщо негайно не розпочати лікування пріапізму, виникає ушкодження тканини статевого члена, що

може призвести до незворотної втрати потенції.

*Скринінг на рак передміхурової залози.* Карцинома передміхурової залози спричиняє багато симптомів, що асоціюються із ДГПЗ, до того ж, ці два захворювання можуть співіснувати. Тому слід виключити наявність карциноми передміхурової залози, перш ніж починати терапію доксазозином з приводу симптомів ДГПЗ.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Пацієнти з артеріальною гіпертензією.*

Вагітність.

Через відсутність на даний час належних та добре контрольованих досліджень щодо вивчення застосування препарату вагітним безпечність застосування доксазозину у 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.

Годування груддю.

Застосовувати доксазозин у період годування груддю протипоказано, оскільки існують дані, що у дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що доксазозин акумулюється у молоці щурів 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.

*Пацієнти із ДГПЗ.*

Інформація у даному розділі не стосується пацієнтів із ДГПЗ.

*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.

Препарат застосовують перорально.

*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 становить 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 з ознаками порушень функцій печінки препарат слід призначати з обережністю.

*Діти.*

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям не досліджували.

### ***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 застосувати плазмозамінники. Після цього при необхідності слід застосувати судинозвужувальні препарати. Слід спостерігати за станом функції 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, гіпестезія, 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, запор, 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:* астенія, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки, біль у тілі, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, загальне нездужання.

*Результати досліджень:* збільшення маси тіла.

**Термін придатності.** 5 років.

**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 або контейнерах у коробці; № 10×3 у блістерах у коробці; таблетки 2 мг або 4 мг № 10×2 у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС» або

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП», або

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 61057, Харківська обл., місто Харків, вулиця Воробйова, будинок 8.

*(Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС»)*

Україна, 08301, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, буд. 100.

*(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)*

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

*(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)*