

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОКАЗОЗИН

Регистрационный номер: ЛП-№(002130)-(РГ-РУ)

Торговое наименование: ДОКАЗОЗИН

Международное непатентованное наименование: доказозин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка 1 мг содержит:

действующее вещество: доказозина мезилат 1,213 мг в пересчете на доказозин 1 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 38,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 72,00 мг, повидон К-25 – 3,98 мг, кросповидон – 3,60 мг, магния стеарат – 1,087 мг, натрия лаурилсульфат – 0,12 мг.

1 таблетка 2 мг содержит:

действующее вещество: доказозина мезилат 2,43 мг в пересчете на доказозин 2 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 37,40 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 71,40 мг, повидон К-25 – 3,98 мг, кросповидон – 3,60 мг, магния стеарат – 1,070 мг, натрия лаурилсульфат – 0,12 мг.

1 таблетка 4 мг содержит:

действующее вещество: доказозина мезилат 4,86 мг в пересчете на доказозин 4 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 74,80 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 142,80 мг, повидон К-25 – 7,96 мг, кросповидон – 7,20 мг, магния стеарат – 2,140 мг, натрия лаурилсульфат – 0,24 мг.

Описание

Таблетки 1 мг – круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без риской, белого или почти белого цвета.

Таблетки 2 мг – круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Таблетки 4 мг – круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Альфа1-адреноблокатор.

Код АТХ: С02СА04

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Доказозин является селективным конкурентным блоком постсинаптических альфа1-адренорецепторов.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Назначение доказозина 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 и шейки мочевого пузыря.

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

Поддерживающий эффект лечения доказозин и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (например, до 48 мес.).

Артериальная гипертензия

Применение доказозина 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 стенке сосудов.

При приеме препарата 1 раз в сутки клинически значимый антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов, АД снижается постепенно; максимальный эффект наблюдается обычно через 2-6 ч после приема препарата внутрь. У пациентов с артериальной гипертензией АД при лечении доказозин было одинаковым в положении «лежа» и «стоя».

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

Доказозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, повышая соотношение концентрации липопротеинов высокой плотности к общему холестерину и значительно снижая концентрацию 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 доказозина, его применение приводит к снижению риска развития ишемической болезни сердца.

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

Доказозин 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 доказозина в концентрации 5 микромоляр. В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у пациентов с артериальной гипертензией, лечение доказозин сопровождалось улучшением эректильной функции. Кроме того, у пациентов, получавших доказозин, вновь возникшие нарушения эректильной функции отмечались реже, чем у пациентов, получавших антигипертензивные средства.

Фармакокинетика

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

Доказозин связывается с белками плазмы крови примерно на 98%. Первичными путями метаболизма доказозина являются О-деметилирование и гидроксилирование.

Выведение из плазмы крови является двухфазным с конечным периодом полувыведения 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Доказозин подвергается активной биотрансформации в печени. Исследования *in vitro* показали, что основной путь элиминации доказозина 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.

Особые группы пациентов**Пациенты пожилого возраста**

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются лишь ограниченные данные по фармакокинетике, 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 доказозина сопровождалось увеличением AUC (площадь кривой «концентрация-время») на 43 % и снижением истинного перорального клиренса на 40 %. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доказозина, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Показания к применению

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к хиназолинам, доказозину или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность в связи с отсутствием опыта применения у данной категории пациентов;
- инфекции мочевыводящих путей;
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- гипотензия и склонность к ортостатическим нарушениям (в том числе в анамнезе);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре.

С осторожностью

Митральный и аортальный стеноз, сердечная недостаточность с повышенным минутным выбросом, 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), так как может возникать симптоматическая гипотензия, печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Хотя в экспериментах на животных доказозин 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. Зафиксирован случай проникновения доказозина в женское грудное молоко. Исследования на лабораторных животных показали, что доказозин накапливается в молоке.

Из-за отсутствия адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных или кормящих женщин, безопасность применения доказозина во время беременности или в период кормления грудью еще не установлена. В связи с этим, во время беременности или в период лактации доказозин может быть использован только в том случае, если, по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или новорожденного (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью»).

Способ применения и дозы

Препарат ДОКАЗОЗИН может назначаться как утром, так и вечером, и предназначен для приема внутрь.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

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

Артериальная гипертензия

Дозировка варьируется от 1 до 16 мг в сутки. Лечение рекомендуется начинать с начальной дозы препарата ДОКАЗОЗИН 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен «первой дозы»). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторингирование 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 1-2 недель суточную дозу можно увеличить 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 – 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 доказозина в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача. В случае, если терапия доказозин была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

Особые группы пациентов**Пациенты пожилого возраста**

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»). Клинических данных о применении доказозина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени недостаточно (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи; частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

По данным контролируемых клинических исследований у больных ДГПЖ встречались те же нежелательные явления, что и у больных артериальной гипертензией.

При постмаркетинговом 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 со стороны обмена веществ и питания
нечасто: анорексия;
редко: подагра, повышенный аппетит.
Нарушения психики
часто: возбуждение, беспокойство, бессонница;
нечасто: депрессия.
Нарушения со стороны нервной системы
очень часто: головокружение, головная боль;
часто: парестезия;
нечасто: гипестезия, обморок, тремор.
Нарушения со стороны органа зрения
часто: нарушение цветового восприятия;
нечасто: синдром атоничной радужки.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
нечасто: шум в ушах.
Нарушения со стороны сердца
часто: тахикардия;
редко: стенокардия, инфаркт миокарда, нарушение сердечного ритма;
очень редко: брадикардия.
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.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
часто: боль в животе, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта;
нечасто: метеоризм, запор, гастроэнтерит, рвота;
частота неизвестна: нарушение вкуса.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
очень редко: холестаз, гепатит, желтуха.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
нечасто: элопсия, кожный зуд, крапивница, пурпура;
очень редко: крапивница.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани
нечасто: артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
часто: цистит, недержание мочи;
нечасто: учащение мочеиспускания, полиурия;
очень редко: дизурия, гематурия, никтурия.
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез
нечасто: импотенция;
очень редко: гинекомастия, приапизм, ретроградная эякуляция.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
нечасто: боли различной локализации.
Лабораторные и инструментальные данные
нечасто: увеличение массы тела;
очень редко: повышение активности трансаминаз печени.

Артериальная гипертензия

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

Нарушения со стороны нервной системы
очень часто: головокружение, головная боль;
часто: постуральные головокружения (после приема первой дозы может развиваться выраженное снижение АД, которое может привести к ортостатическому головокружению, а в тяжелых случаях — к обмороку, особенно при быстром переходе из положения «лежа» в положение «стоя» или в положение «сидя»), сонливость.
Инфекционные и паразитарные заболевания
часто: инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
часто: вертиго.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
часто: ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
часто: тошнота.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
часто: астения, отеки нижних конечностей, утомляемость, слабость.

Следующие побочные реакции отмечались в процессе маркетингового применения доксазозина у больных 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, головная боль, головокружение, потеря сознания, одышка, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение ритма сердца, тошнота, рвота, возможны гипогликемия и гипокалиемия.

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля. Мониторинг АД. При выраженном снижении АД пациента необходимо перевести в положение «лежа» на спину и приподнять ноги, провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови, при необходимости принять вазопрессоры. Гемодиализ неэффективен, так как доксазозин практически полностью связывается с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Совместное применение доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может привести к симптоматической артериальной 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, идионавир, итраконазол, телоназол, нефазодон, нефлюавир, ритонавир, сакинавир, телитромицин или вориконазол (см. раздел «Фармакокинетика»).

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 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 (НПВП), 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 с одновременным приемом 400 мг **циметидина** 2 раза в сутки, наблюдалось 10 % повышение средних значений АУС и статистически незначимое увеличение среднего уровня C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) и среднего периода полувыведения доксазозина. Подобное 10 % повышение средних значений АУС доксазозина на фоне приема циметидина находится в рамках колебаний вариабельности (27 %) средних значений АУС 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, в особенности в начале терапии, при лечении препаратом ДОКСАЗОЗИН у небольшого числа пациентов может наблюдаться ортостатическая гипотензия, проявляющаяся 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 доксазозинем 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 больных ДГПЖ доксазозин можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД. При применении у пациентов с ДГПЖ с нормальным АД изменение последнего несущественно. При этом у больных 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 (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 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 (см. раздел «С осторожностью»).

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, избегая назначения максимальных доз (см. раздел «Фармакокинетика»).

Приапизм

Во время пострегистрционных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии альфа-1-адреноблокаторами, в том числе доксазозинем. 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 необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций (риск развития головокружения, слабости).

Форма выпуска

Таблетки, 1 мг, 2 мг, 4 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель / Организация, принимающая претензии

ООО «ПРАНАФАРМ»
РФ, 443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81
e-mail: info@pranapharm.ru
www.pranapharm.ru

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61; факс (846) 335-15-61, 207-41-62