

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ЗОКСОН® 2
(ZOXON® 2)
ЗОКСОН® 4
(ZOXON® 4)

Склад:

діюча речовина: доксазозин;

1 таблетка містить доксазозину мезилату 2,425 або 4,85 мг, що еквівалентно 2 або 4 мг доксазозину відповідно;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, целюлоза мікрокристалічна гранульована, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Гіпотензивні засоби. Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії. Блокатори α -адренорецепторів. Код АТС C02C A04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Лікування артеріальної гіпертензії. Більшості пацієнтів препарат можна застосовувати для контролю артеріального тиску як монотерапію. У випадку, коли не вдається досягти належного контролю артеріального тиску при застосуванні препарату як монотерапія, цей препарат можна застосовувати у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами (тіазидними діуретиками, блокаторами β -адренорецепторів, блокаторами кальцієвих каналів або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту).

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Лікування обструкції сечовивідних шляхів, а також симптомів, пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Призначають пацієнтам з ДГПЗ як при наявності артеріальної гіпертензії, так і при нормальному рівні артеріального тиску.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до похідних хіназоліну (наприклад, празозину, теразозину, доксазозину) або до будь-якої із допоміжних речовин препарату;
- випадки ортостатичної гіпотензії в анамнезі;
- ДГПЗ та супутня обструкція верхніх сечовивідних шляхів, хронічні інфекції сечовивідних шляхів та наявність каменів у сечовому міхурі;
- артеріальна гіпотензія у пацієнтів із ДГПЗ.

Доксазозин як монотерапія протипоказаний пацієнтам із переповненням сечового міхура або анурією із прогресуючою нирковою недостатністю або без неї.

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна приймати як вранці, так і ввечері.

Артеріальна гіпертензія.

Лікування, як правило, починають препаратом Зоксон® 2, який містить меншу кількість діючої речовини.

Препарат приймати 1 раз на добу: початкова доза становить 1 мг

(1/2 таблетки препарату Зоксон® 2) протягом 1-2 тижнів, щоб звести до мінімуму ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії та/або синкопе (див. розділ «Особливості застосування»). Після 1-2 тижнів дозу можна підвищити до 2 мг (1 таблетка препарату Зоксон® 2) на добу, якщо необхідно. При недостатній ефективності добову дозу можна поступово збільшувати з урахуванням індивідуальної реакції пацієнта на лікування, яке оцінюється залежно від досягнення бажаного рівня артеріального тиску.

У більшості випадків застосовують дозу 2-4 мг на добу (1 таблетка препарату Зоксон® 2 або 1 таблетка препарату Зоксон® 4), яку приймають 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 16 мг. *Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.*

Лікування, як правило, починають препаратом Зоксон® 2, який містить меншу кількість діючої речовини. Рекомендована початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки), яку приймають 1 раз на добу.

Залежно від індивідуальних особливостей уродинаміки пацієнта та симптоматики дозу у подальшому можна підвищити до 2 мг (1 таблетка препарату Зоксон® 2), потім до 4 мг (1 таблетка препарату Зоксон® 4) і до максимальної рекомендованої дози – 8 мг. Рекомендований інтервал титрування дози складає 1-2 тижні. Звичайна рекомендована доза препарату становить 2-4 мг на добу (1 таблетка препарату Зоксон® 2 або 1 таблетка препарату Зоксон® 4), яку приймають 1 раз на добу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок.

Оскільки фармакокінетичні параметри доксазозину у пацієнтів із порушеннями функції нирок залишаються незмінними, а даних стосовно того, що лікування доксазозином погіршує перебіг вже існуючої ниркової недостатності, немає, то таким пацієнтам коригування дози не потрібне.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки рекомендується застосовувати звичайну дозу, однак необхідно ретельно спостерігати за індивідуальною реакцією пацієнта на лікування доксазозином.

Пацієнти літнього віку.

Рекомендується застосовувати звичайну дозу.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи та запиваючи водою або безалкогольними напоями.

Побічні реакції.

У хворих на артеріальну гіпертензію найчастіше зустрічалися побічні реакції ортостатичного типу (які у рідкісних випадках супроводжувалися втратою свідомості) чи неспецифічні побічні реакції.

У пацієнтів із ДГПЗ спостерігався такий самий профіль побічних реакцій, як і у хворих на артеріальну гіпертензію.

Для оцінки частоти виникнення побічних дій використовується наступна класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), та частота невідома (неможливо оцінити на підставі існуючих даних).

Таблиця 1

<i>Класифікація систем органів за MedDRA</i>	<i>Частота</i>	<i>Побічні реакції</i>
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Лейкопенія, тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Нечасто	Алергічні реакції
Метаболічні та аліментарні розлади	Нечасто	Подагра, підвищення апетиту, відсутність апетиту, анорексія
Психічні порушення	Нечасто	Збудження, депресія, тривожність, безсоння, нервозність
Розлади з боку нервової системи	Часто	Сонливість, запаморочення, ортостатичне запаморочення, головний біль
	Нечасто	Інсульт, піестезія, синкопе, тремор
	Дуже рідко	Парестезія
Розлади з боку органів зору	Дуже рідко	Нечіткість зору
	Частота невідома	Інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки
	Часто	Вертиго

Розлади з боку органа слуху	Нечасто	Шум у вухах
Розлади з боку серця та кровоносного апарату	Часто	Посилене серцебиття, тахікардія
	Нечасто	Стенокардія, інфаркт міокарда, біль у грудях, порушення мозкового кровообігу
	Дуже рідко	Брадикардія, серцеві аритмії
Розлади з боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, припливи
Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Часто	Бронхіт, кашель, задишка, риніт
	Нечасто	Носова кровотеча
	Дуже рідко	Посилення існуючого бронхоспазму
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Біль у животі, диспепсія, сухість у роті, нудота
	Нечасто	Запор, метеоризм, блювання, гастроентерит, діарея
Гепатобіліарні розлади	Нечасто	Відхилення від норми з боку показників печінкової функції
	Дуже рідко	Холестаз, гепатит, жовтяниця
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Свербіж
	Нечасто	Висипання на шкірі, алопеція
	Дуже рідко	Кропив'янка, пурпура
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Біль у спині, міалгія
	Нечасто	Артралгія
	Рідко	М'язові спазми, м'язова слабкість
Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту	Часто	Цистит, нетримання сечі
	Нечасто	Дизурія, часте сечовипускання, гематурія
	Рідко	Поліурія
	Дуже рідко	Підвищений діурез, розлади сечовипускання, ніктурія
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Імпотенція
	Дуже рідко	Гінекомастія, пріапізм
	Частота невідома	Ретроградна еякуляція
Загальні розлади	Часто	Астенія, втома, нездужання, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки
	Нечасто	Біль, набряк обличчя
Результати досліджень	Нечасто	Збільшення маси тіла

Передозування.

Основним симптомом передозування доксазозину є артеріальна гіпотензія. Пацієнта слід негайно покласти на спину, опустивши голову вниз. Лікування є симптоматичним, спрямованим на стабілізацію показників гемодинаміки та життєво важливих функцій організму. Якщо симптоматичних заходів недостатньо, для лікування шоку першочергово слід застосувати плазмозамінники. Після цього при необхідності слід застосувати судинозвужувальні засоби. Слід спостерігати за станом функції нирок та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Враховуючи високий ступінь зв'язування доксазозину з білками плазми, гемодіаліз не показаний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування препарату під час вагітності залишається невстановленою. Тому препарат слід застосовувати лише тоді, коли потенційні переваги лікування, з точки зору лікаря, виправдовують потенційний ризик.

Застосування доксазозину протипоказане під час годування груддю. При необхідності застосування доксазозину годування груддю слід припинити.

Діти.

Досвіду застосування препарату дітям немає.

Особливості застосування.

Ортостатична гіпотензія/синкопе.

Як і при застосуванні інших блокаторів α -адренорецепторів, ортостатична гіпотензія при застосуванні цього препарату розвивалася 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 α -адренорецепторів, слід проінформувати пацієнта про те, як уникнути симптомів ортостатичної гіпотензії та як слід поводитись при їх виникненні. Пацієнта також слід попередити про необхідність уникнення ситуацій, в яких існує ризик отримання травм, враховуючи можливість виникнення запаморочення або слабкості на початку терапії доксазозином.

Застосування при гострих серцевих захворюваннях.

Як і з іншими вазодилатуючими антигіпертензивними засобами, слід з обережністю застосовувати доксазозин пацієнтам із наступними гострими серцевими захворюваннями:

- легеневий набряк, спричинений аортальним або мітральним стенозом;
- гіперсистолічна серцева недостатність;
- правошлуночкова серцева недостатність, зумовлена тромбоемболією легеневої артерії або перикардіальним випотом;
- лівошлуночкова серцева недостатність з низьким тиском наповнення.

Застосування при порушенні функції печінки.

Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам із ознаками порушень функції печінки доксазозин слід призначати з особливою обережністю. Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки важкого ступеня призначення препарату цій групі 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 починати терапію препаратами групи інгібіторів фосфодіестерази-5 тільки за умови, якщо на фоні застосування α -блокаторів пацієнт має стабільну гемодинаміку. Крім того, рекомендується починати терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 з найменшої можливої дози та витримувати 6-годинний інтервал між застосуванням доксазозину та інгібіторів фосфодіестерази-5.

Застосування пацієнтам 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 (IFIS, варіант синдрому вузької зіниці). Повідомлялося про окремі випадки розвитку такого побічного ефекту і при застосуванні інших α_1 -блокаторів, тому не можна виключати можливість розвитку цього ефекту для інших препаратів даного класу лікарських засобів. Через те, що IFIS може призводити до підвищення частоти процедурних ускладнень при проведенні операції, при підготовці до неї слід повідомити хірургам-офтальмологам, чи застосовує або чи застосовував пацієнт блокатори α_1 -адренорецепторів.

Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат. У хворих одночасно на артеріальну гіпертензію та ДГПЗ, препарат ефективно впливає на обидва захворювання, в той час як у пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску вплив на показники артеріального тиску є незначним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами може погіршитися, особливо на початку лікування. Можливі нудота, втомлюваність та запаморочення, які можуть негативно впливати на діяльність, що вимагає концентрації уваги, координації рухів та здатності швидко приймати рішення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми 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 проводились.

Доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми (на 98 %). Результати дослідження *in vitro* із 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 β -адренорецепторів, нестероїдних протизапальних засобів, антибіотиків, пероральних цукрознижувальних засобів, урикозуричних засобів та антикоагулянтів у клінічних умовах. Проте дані формальних досліджень із вивчення лікарської взаємодії відсутні. Доксазозин потенціює гіпотензивну дію інших α -адреноблокаторів, а також інших антигіпертензивних засобів.

Відомо, що одноразове застосування доксазозину у дозі 1 мг в перший день чотиридобового курсу перорального застосування циметидину (400 мг двічі на добу) призводило до підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % і не спричиняло жодних статистично значущих змін середньої St_{max} та середнього періоду напіввиведення доксазозину. Таке підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % на фоні застосування циметидину знаходиться у межах міжіндивідуальної варіабельності (27 %) середніх рівнів AUC доксазозину порівняно з плацебо.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Застосування доксазозину пацієнтам з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, яка супроводжується клінічними проявами, призводить до значного покращання уродинаміки та зменшення суб'єктивних симптомів захворювання. Позитивний вплив препарату при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) пояснюється селективним блокуванням α_1 -адренорецепторів, розташованих у стромі та капсулі передміхурової залози, а також у ділянці шийки сечового міхура.

Доксазозин чинить судинорозширювальну дію завдяки селективному конкурентному блокуванню постсинаптичних α_1 -адренорецепторів, які становлять понад 70 %

α -адренорецепторів у передміхуровій залозі. Була доведена ефективність та безпечність застосування доксазозину при довготривалому лікуванні ДГПЗ (упродовж понад 48 місяців).

Застосування доксазозину пацієнтам з артеріальною гіпертензією спричиняє клінічно значуще зниження артеріального тиску внаслідок зменшення загального периферичного судинного опору. Вважається, що цей ефект виникає внаслідок селективного блокування

α_1 -адренорецепторів, розташованих у стінках судин. При застосуванні препарату 1 раз на добу клінічно значущий гіпотензивний ефект триває увесь день та зберігається протягом

24 годин після застосування препарату. Артеріальний тиск знижується поступово, при цьому максимальне зменшення відбувається через 2-6 годин після приймання препарату. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження артеріального тиску під час лікування доксазозином було однаковою як у положенні сидячи, так і у положенні стоячи. На відміну від неселективних блокаторів α -адренорецепторів, при довготривалому лікуванні доксазозином звикання до препарату не спостерігалось. У деяких випадках під час довготривалого лікування збільшувалася активність реніну у плазмі крові та виникала тахікардія.

На відміну від діуретиків та β -блокаторів, доксазозин позитивно впливає на ліпідний профіль, значно збільшуючи співвідношення ЛПВЩ/загальний холестерин (атерогенний індекс) та зменшуючи концентрацію тригліцеридів та загального холестерину у плазмі крові.

Зважаючи на доведений зв'язок між гіпертензією і гіперліпемією та ішемічною хворобою серця, лікування доксазозином може зменшити ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Лікування доксазозином має позитивний вплив на регресію гіпертрофії лівого шлуночка, пригнічує агрегацію тромбоцитів та посилює активність тканинного активатора плазміногена. Крім того, доксазозин підвищує чутливість до інсуліну.

Доксазозин не спричиняє небажаних метаболічних ефектів і його можна застосовувати пацієнтам, які страждають на бронхіальну астму, цукровий діабет, гіпертрофію лівого шлуночка або подагру. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікування доксазозином супроводжувалося покращенням еректильної функції. Окрім цього факту у пацієнтів, які приймали доксазозин, значно рідше виникали нові порушення еректильної функції порівняно із пацієнтами, які приймали інші антигіпертензивні препарати.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального прийому доксазозин дуже добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години після приймання.

Біотрансформація/виведення.

Доксазозин значною мірою метаболізується у печінці (шляхом диметилування та гідроксилування). Жоден з його метаболітів не має фармакологічної активності.

Виведення препарату з плазми крові є двофазним. Термінальний період напіввиведення з плазми становить 22 години, завдяки чому препарат можна приймати 1 раз на добу.

Фармакокінетичні дослідження, проведені серед пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням функції нирок, не виявили будь-яких достовірних змін порівняно із молодшими пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Існують обмежені дані стосовно застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки та ефектів препаратів, що впливають на печінковий метаболізм (наприклад, циметидин). Застосування одноразової дози доксазозину призводило до збільшення показника AUC на 43 % та зниження кліренсу на 40 %. Як і у випадку застосування будь-якого препарату, що цілком метаболізується у печінці, доксазозин слід з обережністю призначати пацієнтам із порушенням печінкової функції. Більша частина введеної дози препарату виводиться з організму разом з калом у вигляді неактивних метаболітів. Менше 5 % введеної дози виводиться з організму у незміненому вигляді.

Ступінь зв'язування доксазозину з білками плазми становить приблизно 98 %.

Доксазозин інтенсивно метаболізується шляхом О-деметилування та гідроксилування.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Зоксон® 2: майже білі довгасті таблетки розміром приблизно 9x4,5 мм з розподільчою рисою і гравіюванням «ZX» та «2» з одного боку.

Зоксон® 4: майже білі довгасті таблетки розміром приблизно 12x6 мм з розподільчою рисою і гравіюванням «ZX» та «4» з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

Зоксон® 2: №10, №30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери у картонній коробці.

Зоксон® 4: №30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.