

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» 11 2018 г.
№N017693, №N017694

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Зоксон

Торговое название

Зоксон

Международное непатентованное название

Доксазозин

Лекарственная форма

Таблетки 2 мг и 4 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – доксазозина мезилата 2 мг и 4 мг (в виде доксазозина мезилата 2.425 мг и 4.850 мг).

вспомогательные вещества: лактоза безводная (40 мг – для дозировки 2 мг, 80 мг – для дозировки 4 мг), целлюлоза микрокристаллическая гранулированная, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат (1.08 мг – для дозировки 2 мг, 2.16 мг – для дозировки 4 мг).

Описание

Таблетки продолговатой формы, почти белого цвета, с риской для разлома и гравировкой «ZX» и «2» на одной стороне таблетки, размером 9 × 4.5 мм (для дозировки 2 мг).

Таблетки продолговатой формы, почти белого цвета, с риской для разлома и гравировкой «ZX» и «4» на одной стороне таблетки, размером 12 × 6 мм (для дозировки 4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Гипотензивные препараты. Антиадренергические препараты периферического действия. Альфа – адреноблокаторы. Доксазозин.

Код АТХ С02СА04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После приёма внутрь доксазозин хорошо всасывается, уровень максимальной концентрации в плазме крови достигается через 1 – 2 часа после приёма.

Биотрансформация / Выведение

Доксазозин активно метаболизируется в печени (путем О-деметиляции и гидроксилирования), все его метаболиты неактивны. Приблизительно 98% доксазозина связывается с белками плазмы в крови. Выведение препарата из плазмы двухфазное, продолжительность периода полувыведения в терминальной фазе составляет 22 часа, что позволяет применять данный препарат один раз в сутки. Большая часть принятой дозы в форме неактивных метаболитов выводится с калом. Менее 5% принятой дозы выводится из организма в неизменном виде.

Фармакокинетика особых групп пациентов

У пожилых людей и больных почечной недостаточностью фармакокинетика препарата существенно не отличается от таковой у больных более молодого возраста с нормальной функцией почек.

У больных с умеренным нарушением функции печени однократное применение доксазозина сопровождалось увеличением АUC на 43% и уменьшением клиренса на 40%. Как и все прочие лекарственные препараты, метаболизирующиеся в печени, доксазозин следует с осторожностью применять у пациентов с нарушенной функцией печени.

Фармакодинамика

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Назначение доксазозина пациентам с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы ведет к существенному улучшению уродинамики и уменьшению субъективной симптоматики заболевания. Позитивный эффект препарата при доброкачественной гиперплазии предстательной железы объясняется селективной блокадой α_1 -адренергических рецепторов, локализованных в мышечной строме и в капсуле предстательной железы, а также в области устья мочевого пузыря.

Доксазозин оказывает сосудорасширяющий эффект посредством селективного конкурентного блокирования постсинаптических α_1 -адренорецепторов, составляющих более 70% всех α -адренорецепторов в предстательной железе.

Эссенциальная артериальная гипертензия

Назначение доксазозина пациентам с артериальной гипертензией приводит к клинически значимому снижению уровня артериального давления в результате уменьшения системного сосудистого сопротивления. Данный эффект, очевидно, обусловлен селективной блокадой α_1 -адренергических рецепторов, расположенных в кровеносных сосудах. При применении препарата один раз в сутки, отмечается клинически значимое снижение

уровня артериального давления в течение дня и до 24 часов после приема дозы. Снижение артериального давления происходит постепенно, максимальное снижение достигается через 2-6 часов после приема препарата. У пациентов с артериальной гипертензией, снижение уровня артериального давления во время лечения доксазозином было сходным как в положении сидя, так и в положении стоя. В отличие от неселективных блокаторов α -адренергических рецепторов, не отмечалось развития толерантности к препарату при продолжительном лечении доксазозином. В некоторых случаях, при продолжительном лечении может повышаться активность ренина в плазме крови и развиваться тахикардия.

В отличие от диуретиков и β -блокаторов, доксазозин оказывает положительное влияние на липидный профиль крови, существенно повышая отношение липопротеины высокой плотности/общий холестерин (индекс атерогенности) и снижая концентрацию триглицеридов и общего холестерина в плазме крови.

С учетом продемонстрированной взаимосвязи между артериальной гипертензией и гиперлипидемией с коронарной болезнью сердца, терапия доксазозином может снижать риск развития ишемической болезни сердца.

Было продемонстрировано, что лечение доксазозином оказывает положительное влияние, вызывая регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, тормозит агрегацию тромбоцитов и повышает активность тканевого активатора плазминогена. Кроме того, доксазозин повышает чувствительность тканей к инсулину.

Продемонстрированы отсутствие у доксазозина неблагоприятного влияния на метаболизм и возможность его применения у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом, дисфункцией левого желудочка сердца или подагрой.

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, лечение препаратом приводило к уменьшению выраженности эректильной дисфункции. Кроме этого, у пациентов, принимавших доксазозин, отмечалась достоверно меньшая частота возникновения новых случаев эректильной дисфункции по сравнению с пациентами, принимавшими другие антигипертензивные препараты.

Показания к применению

-доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Зоксон показан для лечения нарушений мочеиспускания и клинических симптомов, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. У больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы Зоксон можно применять как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном уровне артериального давления. У пациентов, одновременно страдающих артериальной гипертензией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, Зоксон эффективно воздействует на оба заболевания. Влияние препарата на нормальный уровень артериального давления незначительное.

-артериальная гипертензия

Зоксон показан для лечения артериальной гипертензии и при этом у большинства пациентов препарат может использоваться для контроля уровня артериального давления в качестве монотерапии. В том случае, если не удастся получить требуемого контроля артериального давления, используя Зоксон в качестве средства монотерапии, препарат можно комбинировать с другими антигипертензивными средствами (тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента).

Способ применения и дозы

Начальная доза при лечении *доброкачественной гиперплазии предстательной железы* составляет 1 мг (1/2 таблетки Зоксона дозировкой 2 мг) один раз в сутки.

В зависимости от уродинамики и симптоматики у конкретного пациента, в дальнейшем доза может быть повышена до 2 мг (1 таблетка Зоксона дозировкой 2 мг), далее до 4 мг (1 таблетка Зоксона дозировкой 4 мг), и вплоть до максимальной рекомендуемой дозы 8 мг. Рекомендуемый интервал при постепенном повышении дозы составляет 1-2 недели. Обычная рекомендуемая доза составляет 2-4 мг (1 таблетка Зоксона 2 мг или 1 таблетка Зоксона 4 мг) в сутки.

При *артериальной гипертензии* начальная доза составляет 1 мг (половина таблетки Зоксона дозировкой 2 мг) в сутки на протяжении одной или двух недель, с целью сведения к минимуму риска развития ортостатической гипотензии и/или обморока (см. раздел «Особые указания»). При необходимости, через 1-2 недели доза препарата может быть повышена до 2 мг (1 таблетка Зоксона дозировкой 2 мг) в сутки. При недостаточной эффективности, возможно постепенное повышение суточной дозы с учетом реакции пациента на лечение, оцениваемой по достижению целевого уровня артериального давления.

Наиболее часто используемая доза составляет 2-4 мг (1 таблетка Зоксона дозировкой 2 мг или 1 таблетка Зоксона дозировкой 4 мг) один раз в сутки. Максимальная рекомендуемая доза составляет 16 мг в сутки.

Применение при почечной недостаточности

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

Применение при печеночной недостаточности

Необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

Безопасность и эффективность Зоксона у детей не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста

Корректировки дозы не требуется.

Способ применения

Доксазозин можно принимать независимо от приема пищи. Таблетки следует принимать один раз в сутки, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая водой или безалкогольным напитком.

Побочные действия

Обычно препарат Зоксон переносится хорошо. Побочные реакции сгруппированы по терминам медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частоте их возникновения: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$), с неизвестной частотой (невозможно установить на основании имеющихся данных).

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

- инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей
- головокружение, головная боль, сонливость
- вертиго
- ощущение сердцебиения, тахикардия
- гипотензия, постуральная (ортостатическая) гипотензия
- тошнота
- бронхит, кашель, одышка, ринит
- боль в животе, диспепсия, сухость во рту, тошнота
- кожный зуд
- боль в спине, миалгия
- цистит, недержание мочи
- астения, боль в грудной клетке, гриппоподобные симптомы, периферический отек

Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

- аллергическая реакция
- анорексия, подагра, повышенный аппетит
- тревожность, депрессия, бессонница, раздражительность, повышенная нервная возбудимость
- острое нарушение мозгового кровообращения, гипестезия, обморок, тремор
- шум в ушах
- стенокардия, инфаркт миокарда
- носовое кровотечение
- запор, метеоризм, рвота, гастроэнтерит, диарея
- отклонение от нормы показателей функциональных печеночных проб
- кожная сыпь
- артралгия
- дизурия, учащенное мочеиспускание, гематурия
- импотенция
- боль, отек лица
- увеличение массы тела

Редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

- мышечные судороги, мышечная слабость
- полиурия

Очень редко (<1/10000)

- лейкопения, тромбоцитопения
- постуральное головокружение, парестезия
- нечеткость зрения
- брадикардия, нарушения ритма сердца
- приливы жара
- бронхоспазм
- холестааз, гепатит, желтуха
- крапивница, алопеция, пурпура
- повышенный диурез, нарушение мочеиспускания, никтурия
- гинекомастия
- приапизм (длительная болезненная эрекция полового члена). Необходимо срочно обратиться за медицинской помощью.
- повышенная утомляемость, общее недомогание

С неизвестной частотой

- интраоперационный синдром атоничной радужной оболочки (см.раздел «Особые указания»)
- ретроградная эякуляция

Сообщение о предполагаемых побочных реакциях

Сообщение о предполагаемых побочных реакциях, отмеченных после регистрации лекарственного препарата, играет важную роль. Оно позволяет продолжить мониторинг соотношения преимущество/риск для лекарственного препарата. Специалистам системы здравоохранения предлагается сообщать обо всех предполагаемых побочных реакциях посредством национальной системы сообщения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к хиназолинам (празозину, теразозину, доксазозину), или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата
- у пациентов с ортостатической гипотензией в анамнезе;
- у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сопутствующим застоем в верхних отделах мочевыводящих путей, хронической инфекцией мочевыводящих путей или наличием конкрементов в мочевом пузыре;
- период лактации (относится только к такому показанию, как артериальная гипертензия);
- у пациентов с гипотензией (относится только к такому показанию, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы).

Монотерапия доксазозином противопоказана пациентам с переполненным мочевым пузырем или анурией с прогрессирующей почечной недостаточностью или без нее.

- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Доксазозин обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови (98%). Данные исследований *in vitro* в плазме крови человека свидетельствуют о том, что доксазозин не влиял на связывание изучавшихся препаратов (дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина) с белками плазмы крови.

В рамках клинических исследований не было отмечено никаких неблагоприятных лекарственных взаимодействий с тиазидными диуретиками, фуросемидом, β -блокаторами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками, пероральными гипогликемическими средствами, урикозурическими препаратами, или антикоагулянтами. Тем не менее, формальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

Одновременное применение доксазозина с ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа у некоторых пациентов может привести к развитию симптоматической гипотензии. Никаких исследований лекарственных форм доксазозина с пролонгированным высвобождением не проводилось.

Доксазозин усиливает гипотензивное действие других блокаторов альфа-адренорецепторов и прочих антигипертензивных средств.

В открытом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у 22 здоровых добровольцев-мужчин, однократный прием доксазозина в дозе 1 мг в сутки в 1-й день четырехдневной схемы перорального применения циметидина (в дозе 400 мг два раза в сутки) приводило к повышению на 10% среднего значения AUC доксазозина, и не вызывало статистически достоверных изменений средней C_{max} и среднего периода полувыведения доксазозина. Повышение на 10% среднего значения AUC доксазозина при его одновременном применении с циметидином находится в пределах межвидовой вариабельности (27%) среднего значения AUC для доксазозина при его одновременном применении с плацебо.

Особые указания

Необходимо с осторожностью начинать терапию Зоксоном

В связи с альфа-адреноблокирующими свойствами доксазозина, у пациентов может развиваться ортостатическая гипотензия, проявляющаяся головокружением и слабостью или, в редких случаях, потерей сознания (обмороком), особенно в начале терапии. В связи с этим, общепринятой клинической практикой является проведение мониторинга артериального давления в начале терапии, с целью сведения к минимуму вероятности развития постуральных эффектов. Пациента следует предупредить о необходимости избегать ситуаций, в которых возможно получение травмы в случае возникновения головокружения или слабости в начале терапии доксазозином.

Применение при печеночной недостаточности

Доксазозин метаболизируется в печени, следовательно, препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов с признаками нарушения

функции печени. Так как отсутствует опыт клинического применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, его использование у данных пациентов не рекомендуется.

Применение у пациентов с острой сердечной патологией

Как и при использовании сосудорасширяющих и антигипертензивных средств, необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина пациентам со следующей острой сердечной патологией:

- отек легких вследствие стеноза аортального или митрального клапанов;
- сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом;
- правосторонняя сердечная недостаточность вследствие тромбоэмболии легочной артерии или наличия выпота в полости перикарда;
- левожелудочковая сердечная недостаточность с низким давлением наполнения.

Применение с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа

Одновременное применение доксазозина с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (такими как силденафил, тадалафил и варденафил) следует проводить с осторожностью, поскольку обе группы препаратов обладают сосудорасширяющим действием и могут приводить к развитию симптоматической гипотензии у некоторых пациентов. Для уменьшения риска развития ортостатической гипотензии рекомендуется начинать лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа только после стабилизации гемодинамики на фоне терапии альфа-адреноблокатором. Рекомендуется начинать лечение ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа в минимальной возможной дозе, с 6-часовым интервалом относительно приема доксазозина. Никаких исследований лекарственных форм доксазозина с продленным высвобождением не проводилось.

Применение у пациентов, которым планируется проведение хирургического вмешательства по поводу катаракты

Отмечался интраоперационный синдром атоничной радужной оболочки (вариант синдрома узкого зрачка) во время хирургического вмешательства по поводу катаракты у некоторых пациентов, получающих или ранее получавших лечение тамсулозином. Поступали также отдельные сообщения о развитии данного явления при применении других блокаторов α_1 -адренорецепторов; не исключена возможность его класс-специфического характера. Поскольку интраоперационный синдром атоничной радужной оболочки может приводить к повышению частоты процедурных осложнений при проведении оперативного вмешательства по поводу катаракты, о текущем или недавнем применении блокаторов α_1 -адренорецепторов следует известить хирурга-офтальмолога до начала операции.

Приапизм

В постмаркетинговом периоде при приеме некоторых альфа-1 блокаторов, включая доксазозин, сообщалось о явлениях приапизма и продолжительной эрекции. Если приапизм не лечить сразу, то это может привести к повреждению тканей полового члена и постоянной потере потенции, поэтому пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, специфической формой дефицита лактазы (дефицит лактазы Лаппа) или с мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать данный препарат.

Беременность и период лактации

Так как отсутствует опыт полноценных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин, безопасность применения Зоксона при артериальной гипертензии в период беременности не установлена. Соответственно, применение Зоксона допустимо только лишь в том случае, если, по мнению врача, ожидаемое преимущество перевешивает потенциальный риск. Хотя в исследованиях на животных не было отмечено тератогенного эффекта препарата, при его использовании в крайне высоких дозах у животных отмечалось снижение выживаемости плодов.

Применение доксазозина в период кормления грудью противопоказано.

Если применение препарата необходимо для матери, рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Способность управлять автомобилем и механизмами может ухудшаться, особенно в начале лечения.

Передозировка

Симптомы: передозировка доксазозином может приводить к артериальной гипотензии.

Лечение: приём препарата следует прекратить, пациента необходимо уложить на спину с опущенным головным концом кровати. Необходимо провести симптоматическое лечение, направленное на стабилизацию показателей гемодинамики и жизненно важных функций организма. Учитывая высокое связывание доксазозина с белками плазмы, применение диализа не является эффективным.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре ниже 25 °С.
Хранить в месте, недоступном для детей!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Зентива к.с., Чешская Республика

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Санофи-авентис Казахстан», Республика Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

Зентива к.с., Чешская Республика

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013 г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com