



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЗОКСОН ZOXON

Торговое название препарата: ЗОКСОН
Действующее вещество (МНН): доксazosин
Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка 2 мг содержит:

активное вещество: доксazosина 2 мг (доксazosина мезилата 2,425 мг);

1 таблетка 4 мг содержит:

активное вещество: доксazosина 4 мг (доксazosина мезилата 4,850 мг);

вспомогательные вещества: лактоза 40,000/80,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная 45,000/90,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,055/60,110 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 1,200/2,400 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,120/0,240 мг, натрия лаурилсульфат 0,120/0,240 мг, магния стеарат 1,080/2,160 мг.

Описание:

ЗОКСОН (таблетки по 2 мг): продолговатой формы, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой "ZX 2" и риской для деления на одной из сторон.

ЗОКСОН (таблетки по 4 мг): продолговатой формы, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой "ZX 4" и риской для деления на одной из сторон.

Фармакотерапевтическая группа: антигипертензивное средство (альфа₁-адреноблокатор)

Код АТХ: C02CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Назначение доксazosина 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 мышечной строме и капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря.

Доказано, что доксazosин является эффективным блокатором подтипа-1А альфа₁-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70 % от всех подтипов альфа₁-адренорецепторов, находящихся в предстательной железе.

Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.

Эффект лечения доксозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (более 48 месяцев).

Артериальная гипертензия

Применение доксazosина 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 кровеносных сосудах.

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.

В отличие от неселективных альфа1-адреноблокаторов при длительном лечении привыкание к препарату не развивается.

При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, повышая соотношение концентрации липопротеинов высокой плотности к общему холестерину (атерогенный индекс) и значительно снижая концентрацию триглицеридов и общего холестерина.

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 доксазозином 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 оказывает побочных эффектов на обмен веществ и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у пациентов с артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось более низкой частотой развития эректильной дисфункции.

Фармакокинетика

После приёма внутрь доксазозин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (80-90%). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 – 2 часа после приёма внутрь. До 98% связывается с белками плазмы крови. Доксазозин подвергается значительной биотрансформации в печени, метаболиты фармакологической активностью не обладают. Биодоступность – 69-70% (пресистемный метаболизм). У пациентов с нарушенной функцией печени, а также при приеме препаратов, способных изменять печеночный метаболизм, может нарушаться процесс биотрансформации препарата. Выведение препарата из плазмы крови является двухфазным, с конечным периодом полувыведения длительностью 22 часа. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся бистрансформации в печени, пациентам с нарушениями функции печени (см. раздел «С осторожностью»). Большая часть принятого внутрь доксазозина выводится в виде неактивных метаболитов через кишечник, менее 5% принятой дозы выделяется в неизменённом виде.

Исследование фармакокинетики у пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями почек не выявили существенных фармакокинетических различий.

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

Препарат ЗОКСОН назначается внутрь независимо от приема пищи и принимается 1 раз в день. Таблетку необходимо проглатывать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

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

Артериальная гипертензия

Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен «первой дозы») (см. раздел «Особые указания»). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторинговое 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 или 2 недель доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз в сутки, если необходимо. Для достижения желаемого снижения АД суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы до 4 мг, 8 мг и до максимальной суточной дозы – 16 мг в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата. Обычно поддерживающая доза составляет 2-4 мг 1 раз в сутки.

Если к терапии добавляется диуретик или другое гипотензивное средство, необходимо корректировать дозу препарата ЗОКСОН в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача. В случае если терапия препаратом ЗОКСОН была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

Применение у пациентов пожилого возраста.

Корректировки дозы не требуется.

Применение при почечной недостаточности.

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

Применение у пациентов с нарушениями функции печени.

Применяется с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

Прием препарата ЗОКСОН противопоказан у детей младше 18 лет из-за отсутствия достаточных данных по эффективности и безопасности.

Побочные действия

Побочные реакции разделены по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Для указания частоты встречаемости побочных эффектов была использована классификация ВОЗ: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного эффекта не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции; очень редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, повышенный аппетит, увеличение массы тела, подагра.

Нарушения психики: нечасто – возбуждение, беспокойство, бессонница, тревога, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – сонливость, головная боль, головокружение; нечасто – гипестезия, тремор, обморок, нарушение мозгового кровообращения; очень редко – парестезия, ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко – нечеткость зрительного восприятия; неизвестная частота – интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома «узкого зрачка»).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия; нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда; очень редко – брадикардия, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; очень редко – «приливы» крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, ринит, кашель, бронхит; нечасто – носовое кровотечение; очень редко – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота; нечасто – метеоризм, диарея, запор, рвота, гастроэнтерит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – холестаз, гепатит, желтуха.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд; нечасто – кожная сыпь; очень редко – пурпура, алопеция, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия; нечасто – артралгия; редко – мышечные спазмы, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – цистит, недержание мочи; нечасто – учащение мочеиспускания, дизурия, гематурия; редко – полиурия; очень редко – никтурия, увеличение суточного диуреза.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция; очень редко – гинекомастия, приапизм; неизвестная частота – ретроградная эякуляция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, периферические отеки, боль в груди, гриппоподобный синдром; нечасто – отеки лица, боли различной локализации; очень редко – повышенная утомляемость, недомогание.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к производным хиназолина (например, к празозину, теразозину, доксазозину) или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- возраст до 18 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность (отсутствие опыта применения у данной категории пациентов);
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- применение у пациентов, имеющих ортостатическую гипотензию в анамнезе;
- артериальная гипотензия (относится только к показанию доброкачественная гиперплазия предстательной железы);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- хронические инфекции мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре;
- период грудного вскармливания (для лечения артериальной гипертензии);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

В монотерапии: пациентам с недержанием мочи вследствие переполнения мочевого пузыря (парадоксальная ишурия).

С осторожностью

При отеке легких, вызванном стенозом митрального клапана или аортальным стенозом; сердечной недостаточности с повышенным сердечным выбросом; правожелудочковой недостаточности, обусловленной эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом; левожелудочковой недостаточности с низким давлением наполнения; у пациентов пожилого возраста из-за опасности развития ортостатических симптомов (обморок, головокружение); при одновременном применении с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (угроза возникновения симптоматической артериальной гипотензии); нарушения функции печени; во время беременности; при проведении операции по поводу катаракты.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата ЗОКСОН с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил, тадалафил, тарденафил, варденафил, уденафил) у некоторых пациентов может привести к симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

Не рекомендуется принимать ЗОКСОН одновременно с другими блокаторами альфа-1-адренорецепторов.

Препарат ЗОКСОН усиливает антигипертензивный эффект других гипотензивных средств.

Доксазозин с высокой степенью связывается с белками плазмы крови (98%). Данные исследований *in vitro* показали, что доксазозин не влияет на связывание с белками следующих препаратов: дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина. Нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдались в клинических исследованиях с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками, гипогликемическими средствами для приема внутрь, со средствами для выведения мочевой кислоты и антикоагулянтами. Однако официальных исследований взаимодействия этих препаратов не проводилось.

Не было отмечено неблагоприятного взаимодействия при одновременном применении доксазозина с блокаторами «медленных» кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, с ингибиторами – снижение.

Эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать гипотензивное действие доксазозина. Устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты эпинефрина (адреналина), доксазозин может приводить к тахикардии и артериальной гипотензии.

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 22 здоровых мужчин-добровольцев, прием одной дозы доксазозина 1 мг в сутки в первый день четырехдневного режима приема циметидина (400 мг внутрь дважды в день) привело к увеличению на 10% средней площади под кривой «концентрация-время» (AUC) доксазозина без статистически значимых изменений в средних значениях максимальной концентрации (C_{max}) и периода полувыведения ($T_{1/2}$) доксазозина. Увеличение на 10% средней AUC для доксазозина с циметидином находится в пределах значения межиндивидуальной вариабельности (27%) средней AUC для доксазозина с плацебо.

Особые указания

Начало терапии:

Как и при лечении любыми альфа-1-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, при лечении препаратом ЗОКСОН у очень незначительного числа пациентов может наблюдаться ортостатическая гипотензия, проявляющаяся головокружением и слабостью или же потерей сознания (обмороком) (см. раздел «Способ применения и дозы»). В связи с этим необходимо проведение мониторинга артериального давления в начале терапии с целью сведения к минимуму вероятности развития ортостатических эффектов.

Перед началом лечения препаратом ЗОКСОН пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития ортостатической гипотензии, в частности, необходимо воздерживаться от резких перемен положения тела. В начале лечения препаратом ЗОКСОН пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат ЗОКСОН 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 (ДГПЖ).

Перед началом терапии ДГПЖ необходимо исключить ее раковое перерождение. У пациентов с ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальных показателях АД. При применении препарата у пациентов с ДГПЖ с нормальными показателями АД изменение последних незначительно. При этом применение препарата ЗОКСОН у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно в монотерапии.

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 альфа1-адреноблокаторами. Так как интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить хирурга-офтальмолога о том, что альфа1-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

При одновременном применении доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 (например, с силденафилом, тадалафилом, варденафилом, уденафилом) следует соблюдать осторожность, так как оба препарата обладают сосудорасширяющими эффектами и могут привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у некоторых пациентов. Для снижения риска развития ортостатической гипотензии лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать только в том случае, если показатели гемодинамики у пациента стабилизировались на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Кроме того, лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать с минимально возможной дозы и выдерживать 6-часовой интервал от приема доксазозина.

Исследований препаратов с длительным высвобождением доксазозина не проводилось.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата ЗОКСОН, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»), избегая назначения максимальных доз.

Не рекомендуется применение препарата ЗОКСОН у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью из-за отсутствия достаточного опыта применения.

Непереносимость лактозы

Препарат содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией препарат противопоказан.

Применение у пациентов с острой сердечной патологией

Как и при применении любых других сосудорасширяющих и гипотензивных средств, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата ЗОКСОН пациентам со следующей острой сердечной патологией:

- отек легких, вызванный стенозом митрального клапана или аортальным стенозом;
- сердечная недостаточность с повышенным сердечным выбросом;
- правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом;
- левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения.

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания

Хотя в экспериментах на животных препарат 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. Из-за отсутствия контролируемых клинических исследований у беременных женщин, безопасность применения препарата во время беременности не установлена. В связи с этим во время беременности препарат может быть назначен только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Доксазозин противопоказан в период кормления грудью, так как исследования на животных показали, что доксазозин накапливается в молоке лактирующих крыс, о выделении препарата в грудное молоко информация отсутствует.

В случае необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Так как в период лечения препаратом ЗОКСОН могут возникать сонливость, головокружение и обморок, особенно в начале лечения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и во время занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и не применять после истечения срока годности.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороком.

Лечение: при появлении признаков передозировки необходимо промыть желудок и назначить активированный уголь, пациента необходимо положить в горизонтальное положение, опустив голову вниз, приподнять ноги. Необходимо срочно обратиться к врачу. Проводится симптоматическая терапия. Если указанных мер недостаточно, следует в первую очередь вывести пациента из шока посредством переливания плазмозамещающих растворов. При необходимости вводят вазопрессорные средства. Следует контролировать и при необходимости поддерживать функцию почек.

Так как, доксазозин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Форма выпуска

Таблетки, 2 мг, 4 мг.

Таблетки 2 мг: по 10 таблеток в блистере из А1/ПВХ/ПВДХ. По 1, 3, 6 или 9 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Таблетки 4 мг: по 10 таблеток в блистере из А1/ПВХ/ПВДХ. По 3, 6, 9 или 10 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре 10–25°C, в защищённом от света месте.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.