

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

Основні фізико-хімічні властивості:

Зоксон® 2: майже білі довгасті таблетки розміром приблизно 9х4,5 мм з розподільчою рисою і гравіюванням «ZX» та «2» з одного боку.

Зоксон® 4: майже білі довгасті таблетки розміром приблизно 12х6 мм з розподільчою рисою і гравіюванням «ZX» та «4» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група. Гіпотензивні засоби.
Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії.
Блокатори α -адренорецепторів. Код АТХ C02C A04.**

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Доксазозин є потужним та селективним антагоністом постсинаптичних α_1 -адренорецепторів. Блокування цих рецепторів призводить до зниження системного артеріального тиску. Препарати ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 призначені для перорального застосування 1 раз на добу пацієнтам, хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Фармакодинамічні ефекти

Було продемонстровано, що препарати ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 не спричиняють небажаних метаболічних ефектів і їх можна застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом, подагрою або інсулінорезистентністю.

Препарати ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 також можна призначати пацієнтам із бронхіальною астмою, гіпертрофією лівого шлуночка та пацієнтам літнього віку. Застосування препаратів сприяє зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка, пригнічує агрегацію тромбоцитів та посилює активність тканинного активатора плазміногена. Крім того, застосування препаратів ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 підвищує чутливість до інсуліну у тих пацієнтів, у яких така чутливість є порушеною.

Також у довгострокових дослідженнях було продемонстровано, що на додаток до антигіпертензивної дії застосування препаратів ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 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 препаратів ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 пацієнтам, хворим на симптомну доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), призводить до значного покращення уродинаміки та зменшення симптомів. Вважається, що ефект препарату при ДГПЗ досягається за рахунок селективної блокади α_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/виведення.

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 препарату з плазми становить 22 години, що дає можливість приймати препарат 1 раз на добу.

При пероральному застосуванні препаратів ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 концентрація метаболітів препаратів 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 препаратів пацієнтам із порушеннями функції печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидину). У клінічному дослідженні з участю 12 пацієнтів із помірною печінковою дисфункцією однократне застосування доксазозину призвело до підвищення AUC на 43 % та зменшення видимого кліренсу при пероральному застосуванні на 40 %. Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам з ознаками порушень функції печінки препарати ЗОКСОН® 2 і ЗОКСОН® 4 слід застосовувати з особливою обережністю.

Доксазозин екстенсивно метаболізується в печінці. Дослідження *in vitro* вказують на те, що головним чином це здійснюється за допомогою ферменту CYP 3A4, та меншою мірою – CYP 2D6 і CYP 2C9.

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 такими 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). Призначати пацієнтам з 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;
- артеріальна гіпотензія у пацієнтів із ДГПЗ.

Доксазозин як монотерапія 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 (ФДЕ-5) (наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл)

Сумісне застосування доксазозину з *інгібіторами ФДЕ-5* у деяких пацієнтів може спричинити симптоматичну гіпотензію (див. розділ «Особливості застосування»). Дослідження доксазозину у лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводили.

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.

У клінічній практиці 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.

Дослідження *in vitro* вказують на те, що доксазозин є субстратом цитохрому P450 3A4 (CYP 3A4). Слід з обережністю призначати доксазозин одночасно з потужними інгібіторами CYP 3A4, наприклад кларитроміцином, індінавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином або вориконазолом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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 C_{max} та середнього періоду напіввиведення 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.

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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки тяжкого 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 тлі 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.

Пріапізм.

Повідомлялося про випадки тривалої ерекції та пріапізму під час застосування α_1 -блокаторів, у тому числі доксазозину. 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.

Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, повна недостатність лактази та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в кожній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

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.

У дослідженнях на тваринах препарат не проявляв тератогенної дії, хоча його застосування у дуже високих дозах призводило до зниження тривалості життя плода.

Годування груддю.

Дослідження на щурах, які отримували одноразову пероральну дозу радіоактивного доксазозину у період лактації, визначили, що доксазозин накопичується у молоці щурів, при цьому максимальна концентрація у молоці приблизно у 20 разів перевищує концентрацію у плазмі матері.

Наявні дані у людей дуже обмежені, проте, продемонстровано, що виділення доксазозину у материнське молоко є дуже незначним (відносна доза для дитини становить менше 1 %). Ризик для новонародженого або немовляти не можна виключити, тому доксазозин слід застосовувати лише тоді, коли за думкою лікаря потенційна користь переважає потенційний ризик

Пацієнти із ДГПЗ.

Інформація у даному розділі не стосується пацієнтів із ДГПЗ.

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або

іншими механізмами.

Здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами може погіршитися, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна приймати як вранці, так і ввечері.

Препарат застосовують перорально.

Артеріальна гіпертензія.

Лікування, як правило, слід розпочинати препаратом Зоксон[®] 2, який містить меншу кількість діючої речовини. Препарат приймати 1 раз на добу: початкова доза становить 1 мг ($\frac{1}{2}$ 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 застосовувати дозу 2-4 мг на добу (1 таблетка препарату Зоксон[®] 2 або 1 таблетка препарату Зоксон[®] 4), яку приймати 1 раз на добу. Якщо необхідно, дозу препарату можна підвищити до 8 мг або до максимальної рекомендованої дози – 16 мг.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Лікування, як правило, слід розпочинати препаратом Зоксон[®] 2, який містить меншу кількість діючої речовини. Рекомендована початкова доза становить 1 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки), яку приймати 1 раз на добу, щоб звести до мінімуму ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії та/або синкопе (див. розділ «Особливості застосування»).

Залежно від індивідуальних особливостей уродинаміки пацієнта та симптомів ДГПЗ 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 становить 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 приймати 1 раз на добу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок.

Оскільки фармакокінетичні параметри доксazosину у пацієнтів із порушеннями функції нирок залишаються незмінними, таким пацієнтам коригування дози не потрібне.

Препарат не виводиться з організму за допомогою гемодіалізу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки.

На даний час інформація щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад,

циметидину), є обмеженою. Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам із ознаками порушень функції печінки препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Рекомендується застосовувати звичайні дози для дорослих.

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування доксазозину дітям не досліджувалися.

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.

Побічні реакції.

У хворих на артеріальну гіпертензію найчастіше зустрічалися побічні реакції ортостатичного типу (які у рідкісних випадках супроводжувалися втратою свідомості) або 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 ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо оцінити на підставі існуючих даних).

Класифікація систем органів за MedDRA	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Лейкопенія, тромбоцитопенія

З боку імунної системи	Нечасто	Алергічні реакції
Метаболічні та аліментарні розлади	Нечасто	Подагра, підвищення апетиту, відсутність апетиту
Психічні порушення	Нечасто	Збудження, депресія, тривожність, безсоння, нервозність
З боку нервової системи	Часто	Сонливість, запаморочення, головний біль
	Нечасто	Інсульт, гіпестезія, синкопе, тремор
	Дуже рідко	Парестезія, ортостатичне запаморочення
З боку органів зору	Дуже рідко	Нечіткість зору
	Частота невідома	Інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Вертиго
	Нечасто	Шум у вухах
З боку серця	Часто	Посилене серцебиття, тахікардія
	Нечасто	Стенокардія, інфаркт міокарда
	Дуже рідко	Брадикардія, серцеві аритмії
З боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія
	Дуже рідко	Припливи
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Часто	Бронхіт, кашель, задишка, риніт
	Нечасто	Носова кровотеча
	Дуже рідко	Бронхоспазм
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
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Свербіж
	Нечасто	Висипання на шкірі
	Дуже рідко	Кропив'янка, пурпура, алопеція
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Біль у спині, міалгія
	Нечасто	Артралгія
	Рідко	М'язові спазми, м'язова слабкість
З боку нирок та сечовивідного тракту	Часто	Цистит, нетримання сечі
	Нечасто	Дизурія, часте сечовипускання, гематурія
	Рідко	Поліурія
	Дуже рідко	Підвищений діурез, розлади сечовипускання, ніктурія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Імпотенція
	Дуже рідко	Гінекомастія, пріапізм
	Частота невідома	Ретроградна еякуляція
Загальні розлади	Часто	Астенія, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки
	Нечасто	Біль у тілі, набряк обличчя
	Дуже рідко	Підвищена втомлюваність, загальне нездужання
Результати досліджень	Нечасто	Збільшення маси тіла

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи передачі інформації.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Зоксон[®] 2: №10: по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці;

№30 (15x2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Зоксон[®] 4: №30 (15x2): по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.