

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOZOX, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,425 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 2 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Substancje pomocnicze: laktoza bezwodna 40 mg w jednej tabletki.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, podłużne tabletki (9 x 4,5 mm) z linią podziału po jednej stronie i wygrawerowanym napisem "D2" po drugiej stronie.

Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Samoistne nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie klinicznych objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy stosować raz na dobę, popijając je odpowiednią ilością wody. Przebieg leczenia powinien być ustalony przez lekarza.

W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia związanego ze zmianą pozycji ciała i (lub) omdlenia zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka doksazosyny wynosi 1 do 8 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny na dobę.

Dawka początkowa wynosi 1 mg, przed snem. Taka dawka powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni. Po tym czasie dawka może być zwiększona do 2 mg raz na dobę, przez kolejne 1 do 2 tygodni. W razie potrzeby dawka dobową może być dalej stopniowo zwiększana; w jednakowych odstępach czasu, do 4, 8 lub 16 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Doksazosyna może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z tiazydowym lekiem moczopędnym, β -adrenolitykiem, antagonistą kanału wapniowego lub inhibitorem ACE.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Na początku leczenia preparatem DOZOX zalecany jest następujący schemat dawkowania:

od 1 do 8 dnia: 1 mg doksazosyny raz na dobę.
od 9 do 14 dnia: 2 mg doksazosyny raz na dobę.

Dawka może być zwiększona do 4 mg i dalej zwiększana do maksymalnej, zalecanej dawki 8 mg, w zależności od parametrów urodynamicznych i objawów BPH u pacjenta. Zaleca się zwiększanie dawki w odstępach 1 do 2 tygodniowych.

Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 2 do 4 mg. Doksazosyna stosowana jest raz na dobę. W przypadku przerwania leczenia doksazosyną na kilka dni, należy ponownie ustalić odpowiednią dawkę.

Dawkę 1 mg otrzymuje się poprzez podzielenie tabletki 2 mg na pół.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek: Farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma też dowodów, by doksazosyna powodowała pogorszenie wcześniej istniejącej niewydolności nerek. Dlatego u tych pacjentów można stosować zwykłą dawkę preparatu. Z powodu możliwości wystąpienia nadwrażliwości u niektórych pacjentów z tej grupy, należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia.

Doksazosyna nie podlega dializie, ponieważ jest silnie związana z białkami osocza.

Zaburzenia czynności wątroby: Ponieważ doksazosyna metabolizowana jest w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać ze szczególną ostrożnością.

Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności nie zaleca się stosowania doksazosyny u dzieci poniżej 12 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę, doksazosynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i z jednoczesnym przekrwieniem w obrębie górnych dróg moczowych, z przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych lub z kamieniami pęcherza moczowego
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6) - tylko we wskazaniu samoistne nadciśnienie tętnicze
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym – tylko we wskazaniu łagodny rozrost gruczołu krokowego.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepelnionym pęcherzem, bezmoczem lub z postępującą niewydolnością nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia: Z uwagi na właściwości α -adrenolityczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiająca się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub rzadko utratą przytomności (omdlenia). Dlatego też dobra praktyka lekarska zaleca kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć

możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu, w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia.

Pacjenci z ciężką chorobą serca: Podobnie jak w przypadku pozostałych leków rozszerzających naczynia, dobra praktyka lekarska zaleca zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom

- z następującymi ciężkimi chorobami serca: obrzęk płuc spowodowany zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej,
- niewydolność serca z dużą pojemności wyrzutową,
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorem płucnym lub wysiękiem w osierdziu,
- niewydolność lewokomorowa serca z niskim ciśnieniem napełniania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby.

Z uwagi na brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania doksazosyny w tej grupie pacjentów.

Inhibitory 5-fosfodiesterazy: Jednoczesne podawanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) i doksazosyny, może prowadzić u niektórych pacjentów do wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego zaleca się rozpoczęcie stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy tylko, gdy pacjent jest ustabilizowany hemodynamicznie z zastosowaniem leczenia alfa-blokerem.

Pacjenci podczas operacyjnego leczenia zaćmy: U niektórych pacjentów, poddawanych operacji zaćmy, leczonych obecnie lub wcześniej tamsulosyną, obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome” IFIS - odmiana „zespołu małej źrenicy”). Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące innych α -1 adrenolityków, nie można wykluczyć możliwości podobnych efektów w grupie terapeutycznej. Ponieważ IFIS może prowadzić do poważnych powikłań w trakcie operacji zaćmy, chirurg okulista powinien być poinformowany przed zabiegiem chirurgicznym, o stosowanych obecnie lub w przeszłości α -1 adrenolitykach.

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) z doksazosyną, może prowadzić u niektórych pacjentów do wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Większość (98%) doksazosyny wiąże się z białkami osocza. Dane z badań *in vitro* na osoczu ludzkim wskazują, że doksazosyna nie ma wpływu na wiązanie z białkami osocza digoksyny, warfaryny, fenytoiny i indometacyny.

Chociaż brak jest danych z formalnych badań nad interakcjami, podczas podawania standardowej postaci doksazosyny w badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji z ciężkimi lekami moczopędnymi, furosemidem, lekami beta-adrenolitycznymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego ani doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Doksazosyna nasila hipotensyjne działanie innych alfa-blokerów i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze.

W otwartych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u 22 zdrowych ochotników płci męskiej, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w 1 dniu w czterodniowym leczeniu cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie średniej wartości AUC doksazosyny, oraz statystycznie nieistotne zmiany średniej wartości C_{max} i okresu półtrwania doksazosyny. 10% zwiększenie średniej wartości AUC dla doksazosyny z cymetydyną jest w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) średniej wartości AUC doksazosyny i placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dla wskazania „Samoistne nadciśnienie tętnicze”:

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w okresie ciąży nie zostało ustalone z powodu braku odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet. W związku z tym doksazosynę podczas ciąży należy stosować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści wynikające ze stosowania przeważają nad ryzykiem. Chociaż badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, obserwowano zmniejszoną przeżywalność płodów po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Doksazosyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią, ponieważ lek kumuluje się w mleku karmiących szczurów i brak jest informacji o wydzielaniu leku do mleka u kobiet karmiących piersią.

Alternatywnie, należy przerwać karmienie piersią, jeśli stosowanie doksazosyny jest konieczne (patrz punkt 5.3).

Dla wskazania „Łagodny rozrost gruczołu krokowego”:

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność do wykonywania czynności takich jak obsługa maszyn lub pojazdów może być zaburzona zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Nadciśnienie tętnicze: W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem doksazosyną były związane ze zmianą pozycji ciała (rzadko z omdleniem) lub były niespecyficzne.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego: Doświadczenie w kontrolowanych badaniach klinicznych wskazują na podobny profil działań niepożądanych do obserwowanych w nadciśnieniu tętniczym.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Reakcje alergiczne na lek
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	Anoreksja
	Niezbyt często	Dna moczanowa, zwiększony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	Niepokój, bezsenność, nerwowość
	Niezbyt często	Pobudzenie, depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	Zawroty głowy, bóle głowy
	Często	Ortostatyczne zawroty głowy, parestezje, senność
	Niezbyt często	Zaburzenia mózgowo-naczyniowe, zmniejszone czucie, omdlenia, drżenie
<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo rzadko	Zamglone widzenie
	Częstość nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Szum w uszach
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	Kołatanie serca, tachykardia
	Niezbyt często	Dusznica bolesna, zawał serca, arytmia
	Bardzo rzadko	Bradykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Hipotonia, hipotonia ortostatyczna
	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, katar
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
	Bardzo rzadko	Zaostrzenie skurczu oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Bóle brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności, biegunka
	Niezbyt często	Zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
	Częstość nieznana	Zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Niezbyt często	Zaburzona aktywność enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	Zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczką
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka, łysienie, plamica
	Bardzo rzadko	Pokrzywka

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Często	Bóle pleców, bóle mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów, skurcze mięśni, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	Niezbyt często	Dysuria, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, krwiomocz, wielomocz, nietrzymanie moczu
	Bardzo rzadko	Częstomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Niezbyt często	Impotencja
	Bardzo rzadko	Ginekomastia, priapizm
	Częstość nieznana	Wsteczna ejakulacja
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie
	Niezbyt często	Bóle, obrzęk twarzy
<i>Badania diagnostyczne</i>	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Ponieważ przedawkowanie prowadzi do wystąpienia niedociśnienia tętniczego, należy ułożyć pacjenta na plecach, głową do dołu. Inne czynności podtrzymujące w indywidualnych przypadkach należy podjąć, jeśli uzna się to za właściwe. Jeśli powyższe środki są niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość osocza. W razie konieczności należy następnie podać leki wazopresyjne. Należy monitorować czynność nerek i w razie potrzeby podjąć działania podtrzymujące. Nie jest wskazana dializa, gdyż doksazosyna jest silnie związana z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

- leki przeciwnadciśnieniowe, adrenolityki o działaniu obwodowym, antagoniści receptorów α -adrenergicznych, kod ATC: C02CA04
- leki urologiczne, stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptorów α -adrenergicznych, kod ATC: G04CA

Doksazosyna jest selektywnym i kompetytywnym antagonistą postsynaptycznych receptorów α -1-adrenergicznych.

Działanie doksazosyny polega na znamienym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas stosowania raz na dobę, znaczące klinicznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje w ciągu 24 godzin po podaniu dawki preparatu. Zmniejszanie się ciśnienia tętniczego krwi po przyjęciu preparatu następuje stopniowo. Na początku

leczenia mogą wystąpić objawy ortostatyczne. Największe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje w ciągu 2-6 godzin od przyjęcia preparatu.

Zaobserwowano, w trakcie leczenia doksazosyną, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wartości ciśnienia tętniczego krwi są podobne w pozycji leżącej i w pozycji stojącej.

Zaobserwowano, w trakcie leczenia doksazosyną, występowanie przerostu lewej komory serca.

W przeciwieństwie do innych substancji nieselektywnie blokujących receptory α -adrenergiczne, nie obserwowano rozwoju tolerancji podczas długoterminowego leczenia doksazosyną.

Podczas długoterminowego stosowania obserwowano rzadko zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz częstoskurcz.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia osoczowego triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Obserwowano niewielki wzrost współczynnika HDL/całkowity cholesterol (wzrost o około 4 do 13% w stosunku do wartości wyjściowej). Kliniczne znaczenie opisanych zjawisk nie jest znane.

Doksazosyna poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów z zaburzonym metabolizmem glukozy.

Zastosowanie doksazosyny u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego prowadzi do poprawy przepływu moczu. Badania kliniczne wykazały, że efekt ten zależy od wybiórczej blokady receptorów α -adrenergicznych w mięśniach gładkich szyi pęcherza moczowego, pęcherza moczowego, torebki gruczołu krokowego i cewki moczowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 2 godzinach od podania, a całkowita biodostępność wynosi około 63 %. Doksazosyna jest silnie związana z białkami osocza (około 98%). Eliminacja z osocza jest dwufazowa. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 16 do 30 godzin, co uzasadnia podawanie dawki raz na dobę.

Doksazosyna jest w przeważającej części metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie z kałem (63 - 65%); mniej niż 5% preparatu jest wydalane w niezmienionej postaci. U ludzi około 5 % dawki doksazosyny jest metabolizowane do 6-hydroksy-doksazosyny, substancji będącej silnym selektywnym α -adrenolitykiem. Dlatego może ona wywierać niewielki wpływ na działanie hipotensyjne doksazosyny.

Badania farmakokinetyczne doksazosyny u osób w podeszłym wieku i chorych z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Dane dotyczące stosowania doksazosyny pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz dotyczące wpływu leków oddziałujących na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna) są ograniczone. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem 12 pacjentów z łagodnego stopnia niewydolnością wątroby, podanie jednorazowej dawki doksazosyny powodowało zwiększenie powierzchni pod krzywą stężeń (AUC) o 43% i zmniejszenie klirensu o ok. 40%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i karcinogenności nie wskazują na szczególne zagrożenie dla człowieka.

Doksazosyna kumuluje się w mleku karmiących samic szczurów. Brak danych na temat przenikania doksazosyny do mleka kobiet karmiących piersią. Doksazosyny nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/aluminium 3 x 10 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EuroLeki Sp. z o.o., 91-222 Łódź, ul. Św. Teresy od Dzieciątka Jezus 111

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14481

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

12-03-2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.10.2012