

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dozone, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 4,85 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Substancja pomocnicza: 80 mg laktozy bezwodnej na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, podłużne tabletki (12x6 mm); po jednej stronie rowek dzielący, po drugiej stronie napis „D4”.

Tabletki można dzielić na pół.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Samoistne nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ŁRGK).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować raz na dobę, popijając odpowiednią ilością wody. Czas trwania leczenia ustala lekarz.

Zalecana dawka początkowa doksazosyny wynosi 1 mg raz na dobę, w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego i (lub) omdleń (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka doksazosyny wynosi od 1 do 8 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 16 mg na dobę. Dawka początkowa wynosi 1 mg przed snem. Podawanie takiej dawki należy kontynuować przez 1 do 2 tygodni. Po upływie tego okresu dawkowanie można zwiększyć do 2 mg raz na dobę przez kolejne 1-2 tygodnie. Jeśli to konieczne, dawkę dobową można dalej stopniowo zwiększać, w równych odstępach czasu, do 4, 8 i 16 mg raz na dobę, w zależności od obserwowanej reakcji pacjenta na leczenie.

Doksazosyna może być podawana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami, antagonistami kanałów wapniowych lub inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Zaleca się rozpoczęcie leczenia preparatem Dozone według następującego schematu dawkowania:

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

W zależności od parametrów urodynamicznych i występujących u pacjenta objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego dawkę tę można zwiększyć do 4 mg, a następnie do maksymalnej zalecanej dawki w wysokości 8 mg.

Zaleca się zwiększanie dawki w odstępach wynoszących od 1 do 2 tygodni.

Zazwyczaj zalecana dawka dobową leku wynosi 2 do 4 mg. Doksazosyna podawana jest raz na dobę. Jeśli leczenie doksazosyną zostanie na kilka dni przerwane, należy ponownie wyznaczyć odpowiednie dawkowanie.

Dawkę 1 mg otrzymuje się dzieląc tabletkę 2 mg na pół.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na fakt, iż nie stwierdzono, by doksazosyna nasilała istniejące zaburzenia czynności nerek, zaleca się podawanie zazwyczaj stosowanej dawki leku. Ze względu na możliwe wystąpienie nadwrażliwości u niektórych z pacjentów w tej grupie może być konieczne zachowanie szczególnej ostrożności na początku leczenia. Ze względu na silne wiązanie z białkami, doksazosyna nie podlega dializie.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Doksazosyna metabolizowana jest w wątrobie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania doksazosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Stosowanie u dzieci

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności działania nie zaleca się stosowania doksazosyny u dzieci poniżej 12 roku życia.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana u:

- 1) pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę, doksazosynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- 2) pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie
- 3) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i współistniejącym przekrwieniem górnego odcinka dróg moczowych, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamcią pęcherza moczowego
- 4) kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6)¹
- 5) pacjentów z niedociśnieniem²

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów cierpiących na nietrzymanie moczu z przepełnienia, bezmocz lub postępujące zaburzenia czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia: Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne doksazosyny, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub, rzadko, utratą przytomności (omdlenia), szczególnie na początku leczenia. Zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, aby w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia.

¹ Tylko we wskazaniu w nadciśnieniu

² Tylko we wskazaniach w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca: Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi ciężkimi chorobami serca:

- obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej
- niewydolność serca z dużą pojemnością wyrzutową
- prawokomorowa niewydolność serca na skutek zatoru tętnicy płucnej lub wysięku osierdziowego
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem wypełniania.

Stosowanie u pacjentów 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. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego nie zaleca się stosowania doksazosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie z inhibitorami PDE-5: Jednoczesne podawanie inhibitorów PDE-5 (5-fosfodiesteraza) (np. sydenafilu, tadalafilu, wardenafilu) i doksazosyny, może prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego niedociśnienia. W celu zminimalizowania ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego, przed rozpoczęciem podawania inhibitorów 5-PDE należy ustabilizować stan pacjenta podając mu alfa-adrenolityki.

Stosowanie u pacjentów poddanych operacji zaćmy: W czasie operacji zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub w przeszłości tamsulozynę obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej siatkówki (ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome; IFIS; rodzaj zespołu wąskiej źrenicy). Odsobnione przypadki takiej reakcji występowały także w przypadku stosowania innych alfa-adrenolityków, nie można więc wykluczyć możliwości efektu typowego dla całej klasy. Ponieważ IFIS może prowadzić do powikłań w czasie operacyjnego leczenia zaćmy, przed zabiegiem należy poinformować chirurga-okulistę o obecnym lub przeszłym stosowaniu alfa-adrenolityków.

Dozone zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-PDE (takich jak: sydenafil, tadalafil, wardenafil) i doksazosyny może prowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Doksazosyna wiąże się z białkami osocza w 98%. W badaniach *in vitro* ludzkiego osocza nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie z białkami osocza digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny.

Nie stwierdzono interakcji podczas podawania konwencjonalnej doksazosyny w badaniach klinicznych z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, betablokerami, niesteroidowymi i przeciwzapalnymi lekami, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże brak jest danych z oficjalnych badań nad interakcjami produktów leczniczych.

Doksazosyna nasila hipotensyjne działanie innych alfa-blokerów i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W otwartym randomizowanym badaniu z kontrolą placebo u 22 zdrowych ochotników, mężczyzn, po podaniu pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu cztero-dniowego trybu leczenia doustną cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) wartość AUC doksazosyny wzrosła o 10%, a wartość C_{max} i okres półtrwania doksazosyny nie wykazały statystycznie istotnych zmian. 10% zwiększenie

wartości AUC doksazosyny z cymetydyną mieści się w międzyosobniczej zmienności (27%) wartości AUC doksazosyny z placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

We wskazaniach w nadciśnieniu:

W związku z tym, że brak jest odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w czasie ciąży nie zostało ustalone. Z tego względu doksazosyna powinna być stosowana tylko wówczas, gdy w opinii lekarza potencjalne korzyści przewyższają możliwe zagrożenie. Chociaż badania na zwierzętach nie wywoływały wad rozwojowych, wysokie dawki działały szkodliwie na płód zwierząt (patrz punkt 5.3).

Doksazosyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią, lek jest obecny w mleku karmiących szczurów, brak jest jednak danych o przenikaniu doksazosyny do mleka ludzkiego.

Jeśli leczenie doksazosyną jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 5.3).

We wskazaniach w łagodnym rozroście gruczołu krokowego:

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność do wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn może być pogorszone, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10000$).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	Brak łaknienia Skaza moczanowa, wzmożony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	Niepokój, bezsenność, nerwowość Pobudzenie, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często Niezbyt często	Zawroty głowy, ból głowy Zawroty głowy przy zmianach pozycji ciała, parestezja, senność Udar naczyniowy mózgu, zaburzenia czucia, omdlenia, drżenie
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko Nie znana	Niewyraźne widzenie Śródoperacyjny zespół wiotkiej siatkówki (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ucha i błędnika	Często Niezbyst często	Zawroty głowy Szum w uszach
Zaburzenia serca	Często Niezbyst często Bardzo rzadko	Kołatanie serca, tachykardia Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, arytmia Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często Niezbyst często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Niezbyst często Bardzo rzadko	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa Krwawienie z nosa Skurcz oskrzeli pogłębiający się
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyst często Nie znana	Ból brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności, biegunka Zaparcia, wzdęcia, wymioty, nieżyt żołądka i jelit Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyst często Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby Cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyst często Bardzo rzadko	Świąd Wysypka, łysienie, plamica Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Niezbyst często	Ból pleców, bóle mięśni Bóle stawów, skurcze mięśni, słabość mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Niezbyst często Bardzo rzadko	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu Bolesne oddawanie moczu, częste uczucie parcia na mocz, krwimocz, wielomocz Zwiększone wydalanie moczu, zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyst często Bardzo rzadko Nie znana	Impotencja Ginekomastia, priapizm Opóźniona ejakulacja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyst często	Astenia, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy, zmęczenie, złe samopoczucie Ból, obrzęk twarzy

Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała
-----------------------	----------------	------------------------

4.9 Przedawkowanie

Jeśli przedawkowanie prowadzi do niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy niezwłocznie ułożyć w pozycji na plecach, z głową w dół. W razie potrzeby należy podjąć inne działania właściwe dla danego przypadku. Ze względu na silne wiązanie doksazosyny z białkami osocza dializa nie jest wskazana.

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. Ze względu na silne wiązanie doksazosyny z białkami osocza dializa nie jest wskazana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

- leki przeciwnadciśnieniowe, przeciwadrenergiczne, działające obwodowo, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: C02CA04
- leki urologiczne, stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: G04CA.

Doksazosyna jest selektywnym i kompetencyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Podawanie doksazosyny powoduje znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku zmniejszenia oporu w naczyniach obwodowych. Przy dawkowaniu jeden raz na dobę klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi utrzymuje się przez 24 godziny. Po podaniu leku stopniowo obniża się ciśnienie tętnicze krwi; w początkowym okresie leczenia możliwe jest wystąpienie objawów ortostatycznych. Największy spadek ciśnienia krwi obserwowany jest 2 do 6 godzin po podaniu. W czasie leczenia doksazosyną ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym będzie podobne w pozycji leżącej i stojącej. U pacjentów leczonych doksazosyną obserwowano regresję przerostu lewej komory serca.

W przeciwieństwie do nieselektywnych alfa-adrenolityków, w czasie długotrwałego podawania doksazosyny nie obserwowano objawów przyzwyczajenia. W rzadkich przypadkach długotrwałemu leczeniu doksazosyną towarzyszyło zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz tachykardia.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że stosowanie doksazosyny nieznacznie zmniejsza stężenie trójglicerydów w osoczu, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL. Obserwowano nieznaczne zwiększenie stosunku frakcji HDL do cholesterolu całkowitego (o około 4 do 13% wartości początkowej). Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone. Doksazosyna powoduje zwiększenie wrażliwości na insulinę u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu glukozy. Podawanie doksazosyny pacjentom z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego prowadzi do poprawy parametrów urodynamicznych. Badania wykazały, że takie działanie wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa-adrenergicznych w mięśniach gładkich szyjki pęcherza moczowego, ścianie pęcherza, torebce gruczołu krokowego i cewce moczowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doksazosyna po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 2 godzinach po podaniu, a bezwzględna dostępność biologiczna doksazosyny wynosi około 63 %.

Doksazosyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 98 %). Eliminacja doksazosyny z osocza jest dwufazowa. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 16 do 30 godzin, lek jest więc przystosowany do podawania raz na dobę. Doksazosyna jest w przeważającej mierze metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie z kałem (63-65%); mniej niż 5 % dawki doksazosyny jest wydalone w postaci niezmienionej. 6-hydroksy-doksazosyna jest metabolitem doksazosyny, który silnie i selektywnie blokuje receptory alfa-adrenergiczne. U ludzi 5 % dawki podanej doustnie jest metabolizowane do 6-hydroksy-doksazosyny, dlatego substancja ta w niewielkim stopniu odpowiada za hipotensyjne działanie doksazosyny.

Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic farmakokinetyki w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Dane dotyczące stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a także dane dotyczące działania leków wpływających na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyny) są ograniczone. W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 12 pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby, podanie doksazosyny w jednorazowej dawce doustnej wiązało się ze zwiększeniem pola pod krzywą (AUC) dla stężenia leku względem czasu o 43% oraz zmniejszeniem klirensu o 40%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na drodze konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Doksazosyna kumuluje się w mleku karmiących szczurów. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka ludzkiego. Doksazosyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu 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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 20 lub 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ozone Laboratories BV
2 Martinus Nijhofflaan
2624 ES Delf, Holandia

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

14440

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

29. 02. 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO