CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxazosin Aurobindo, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 2,42 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 2 mg doksazosyny.

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka Doxazosin Aurobindo 2 mg zawiera 24 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki niepowlekane barwy białej do białawej, w kształcie kapsułki, z wytłoczonymi znakami H02 na jednej stronie i linią podziału na drugiej.
Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Pierwotne nadciśnienie tętnicze. Produktu leczniczego Doxazosin Aurobindo nie należy stosować w leczeniu pierwszego rzutu. Można go stosować w monoterapii u pacjentów, którzy nie reagują na inne produkty lecznicze lub występują u nich przeciwwskazania do ich stosowania. Stosowanie powinno być ewentualnie ograniczone do leczenia drugiego lub trzeciego rzutu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostate hyperplasia – BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy stosować raz na dobę popijając odpowiednią ilością wody. Czas trwania leczenia powinien określić lekarz.

Nadciśnienie tętnicze:
Produkt leczniczy Doxazosin Aurobindo przyjmuje się raz na dobę: dawka początkowa wynosi 1 mg, w celu zmniejszenia do minimum ryzyka niedociśnienia ortostatycznego i (lub) omdlenia (patrz punkt 4.4). Następnie dawkę można zwiększyć do 2 mg po kolejnym jednym do dwóch tygodni leczenia, a później do 4 mg w razie potrzeby. U większości pacjentów reagujących na podawanie produktu leczniczego Doxazosin Aurobindo odpowiedź występuje przy dawce 4 mg lub mniejszej. W razie potrzeby dawkowanie można zwiększyć do 8 mg lub maksymalnej dawki zalecanej 16 mg.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego:
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doxazosin Aurobindo wynosi 1 mg raz na dobę w celu zmniejszenia do minimum ryzyka niedociśnienia ortostatycznego i (lub) omdlenia (patrz punkt 4.4). W zależności od parametrów urodynamicznych i objawów występujących u pacjenta dawkowanie można następnie zwiększyć do 2 mg, a później do 4 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 8 mg. Zalecany odstęp przed kolejną zmianą dawki wynosi 1–2 tygodnie. Typowa zalecana dawka dobowa wynosi 2–4 mg.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:
Dawkowanie jak u dorosłych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:
Właściwości farmakokinetyczne doksazosyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie zmieniają się. Dlatego też ogólnie zaleca się typowe dawkowanie. W związku z możliwością występowania nadwrażliwości u niektórych z tych pacjentów, konieczna może być szczególna ostrożność na początku leczenia. Doksazosyna nie ulega dializie, ponieważ jest w dużym stopniu związana z białkami.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby:
U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby dawkę należy zwiększyć, zachowując szczególną ostrożność. Nie ma danych klinicznych w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Doxazosin Aurobindo u dzieci i młodzieży w związku z brakiem danych klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:
- u pacjentów, u których występuje znana nadwrażliwość na pochodne chinazoliny (np. prazosyna, terazosyna, doksazosyna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego współistniejącym z zastojem moczu w górnych drogach moczowych, przewlekłym zakażeniem układu moczowego lub kamicą pęcherza moczowego,
- w okresie laktacji (patrz punkt 4.6)[1],
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym[2].

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepełnieniem pęcherza moczowego lub bezmoczem z postępującą niewydolnością nerek lub bez niej.

[1] Jedynie w przypadku wskazania w nadciśnieniu tętniczym
[2] Jedynie w przypadku wskazania w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początek leczenia:
W związku z tym, że doksazosyna blokuje receptory alfa, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne z objawami zawrotów głowy i osłabienia oraz rzadko utratą przytomności (omdleniem), w szczególności na początku leczenia. W związku z tym wskazana jest kontrola ciśnienia tętniczego w początkowym okresie leczenia, aby zmniejszyć do minimum ryzyko efektów ortostatycznych. Należy ostrzec pacjentów, aby w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu wskutek zawrotów głowy lub osłabienia.

Stosowanie u pacjentów z ostrymi zaburzeniami serca:
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi zaburzeniami serca:
- obrzęk płuc wskutek zwężenia aorty lub zastawki dwudzielnej
- niewydolność serca z dużą pojemnością minutową
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorem płucnym lub wysiękiem osierdziowym
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:
Podobnie jak w przypadku wszystkich leków metabolizowanych w całości przez wątrobę, należy zachować ostrożność podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ nie ma danych klinicznych w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie doksazosyny u tych pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie z inhibitorami PDE-5:
W przypadku jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami fosfodiesterazy-5 (np. syldenafilem, tadalafilem i wardenafilem) należy zachować ostrożność, ponieważ oba leki rozszerzają naczynia krwionośnie i mogą prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego niedociśnienia. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego zaleca się wprowadzanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 jedynie u pacjentów ustabilizowanych hemodynamicznie, którym podaje się leki blokujące receptory alfa. Ponadto zaleca się, aby podawanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 rozpoczynać od możliwie najmniejszej dawki i zachowywać sześciogodzinną przerwę po przyjęciu doksazosyny.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy:
U niektórych pacjentów leczonych tamsulozyną obecnie lub w przeszłości podczas operowania zaćmy obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. intraoperative floppy iris syndrome – IFIS, wariant zespołu małej źrenicy). W pojedynczych przypadkach zespół ten występował u pacjentów leczonych innymi lekami blokującymi receptory alfa-1, dlatego nie można wykluczyć takiego działania w całej grupie leków. IFIS może powodować zwiększenie występowania powikłań podczas zabiegu operowania zaćmy. Przed operacją chirurg okulista powinien zostać powiadomiony o tym, że pacjent jest lub był leczony lekami blokującymi receptory alfa-1.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie doksazosyny z inhibitorem PDE-5 może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie (patrz punkt 4.4).

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

Typowe preparaty doksazosyny podawano z diuretykami tiazydowymi, furosemidem, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi a w praktyce klinicznej nie stwierdzono interakcji lekowych. Nie ma jednak danych z formalnych badań interakcji lekowych.

Doksazosyna nasila działanie innych leków blokujących receptory alfa i innych leków przeciwnadciśnieniowych polegające na zmniejszaniu ciśnienia tętniczego.

W otwartym, randomizowanym, badaniu z grupą kontrolną, z udziałem 22 zdrowych ochotników (mężczyzn) podawanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w 1. dniu trwającego cztery dni cyklu podawania doustnego cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało 10% wzrost średniego pola pod krzywą (ang. area under the curve – AUC) doksazosyny, przy braku znamiennych statystycznie zmian średniego C_{max} i średniego okresu półtrwania doksazosyny. Wzrost średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z cymetydyną o 10% mieści się w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wskazanie w nadciśnieniu tętniczym:
Ponieważ nie przeprowadzono dokładnych i badań z odpowiednią grupą kontrolną, z udziałem kobiet w ciąży, nie określono bezpieczeństwa stosowania doksazosyny w okresie ciąży. W związku z tym doksazosynę należy w okresie ciąży stosować jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Choć w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego, po dużych dawkach stwierdzono zmniejszenie przeżywalności płodów u zwierząt (patrz punkt 5.3: Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Produkt leczniczy Doxazosin Aurobindo jest przeciwwskazany podczas laktacji, ponieważ doksazosyna kumuluje się w mleku karmiących szczurów i nie ma informacji o przenikaniu leku do mleka kobiet karmiących piersią.

Matki powinny ewentualnie zaprzestać karmienia piersią, jeśli terapia produktem leczniczym Doxazosin Aurobindo jest konieczna (patrz punkt 5.3: Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Wskazanie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego:
Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Doxazosin Aurobindo może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość definiuje się w sposób następujący: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (≤1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Polekowe reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja
	Niezbyt często	Dna moczanowa, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, bezsenność, nerwowość
	Niezbyt często	Pobudzenie, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Ortostatyczne zawroty głowy, parestezje, senność
	Niezbyt często	Zaburzenia krążenia mózgowego, hipoestezja, omdlenia, drżenie
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia
	Nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy o podłożu błędnikowym
	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie, tachykardia
	Niezbyt często	Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca

	Bardzo rzadko	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
	Niezbyt często	Uderzenia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie śluzówki nosa
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa, kaszel
	Bardzo rzadko	Nasilony skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności, biegunka
	Niezbyt często	Zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
	Nieznana	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe parametry czynności wątroby
	Bardzo rzadko	Cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczka, nieprawidłowe parametry czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka, wypadanie włosów, plamica
	Bardzo rzadko	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców, bóle mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów, kurcze mięśni, osłabienie mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu, częstomocz, hematuria, wielomocz, nietrzymanie moczu
	Bardzo rzadko	Zwiększona diureza, zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja
	Bardzo rzadko	Ginekomastia, priapizm
	Nieznana	Wytrysk wsteczny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy, zmęczenie, złe samopoczucie
	Niezbyt często	Ból, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Wzrost masy ciała

4.9 Przedawkowanie

W przypadku, gdy przedawkowanie doprowadzi do niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy niezwłocznie ułożyć na plecach z głową niżej. W zależności od przypadku należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Nie zaleca się wykonywania dializy, ponieważ doksazosyna silnie wiąże się z białkami osocza.

Jeśli takie postępowanie okaże się niewystarczające, wstrząs należy najpierw leczyć płynem zwiększającym objętość osocza. W razie potrzeby następnie należy zastosować lek obkurczający naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i w razie potrzeby zastosować wspomaganie.
Nie zaleca się wykonywania dializy, ponieważ doksazosyna silnie wiąże się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: C02CA04

Doksazosyna jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Podawanie doksazosyny prowadzi do znacznego obniżenia ciśnienia krwi wskutek zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Jedna dawka dobowa prowadzi do istotnego klinicznie obniżenia ciśnienia krwi utrzymującego się przez 24 godziny. Po podaniu występuje stopniowe obniżanie ciśnienia krwi; na początku leczenia mogą wystąpić zaburzenia ortostatyczne. Największy spadek ciśnienia krwi jest obserwowany po około 2 do 6 godzinach od podania leku.

W okresie leczenia doksazosyną stwierdzano ustępowanie przerostu komory lewej.
W przeciwieństwie do substancji blokujących receptory alfa-adrenergiczne nieselektywnie, nie stwierdzano tachyfilaksji przy długotrwałym podawaniu doksazosyny.
W badaniach klinicznych stwierdzono, że doksazosyna prowadzi do niewielkiego obniżenia stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w osoczu. Obserwowano niewielki wzrost stosunku HDL do cholesterolu całkowitego (około 4 do 13% wartości początkowej). Nie określono znaczenia klinicznego tych wyników. Doksazosyna poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów ze zmianami metabolizmu węglowodanów.

Podawanie doksazosyny u pacjentów z objawowym BPH powoduje poprawę wyników badań urodynamicznych. W badaniach stwierdzono, że wynika to z selektywnego blokowania receptorów alfa-adrenergicznych w mięśniach gładkich szyi pęcherza, pęcherza, torebki gruczołu krokowego i cewki moczowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doksazosyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 godzinach, zaś bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 63%. Doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 98%). Eliminacja z osocza zachodzi w dwóch etapach. Końcowy okres półtrwania wynosi 16–30 godzin, dzięki czemu lek można stosować raz na dobę. Doksazosyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana głównie z kałem (63%-65%); mniej niż 5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej doksazosyny. 6-Hydroksydoksazosyna jest silnym, selektywnym środkiem blokującym receptory alfa-adrenergiczne; u człowieka 5% dawki doustnej jest metabolizowane do tej substancji.

Badania właściwości farmakokinetycznych osób w wieku podeszłym i osób z zaburzeniem czynności nerek nie wykazały istotnych różnic właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz wpływu leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). W badaniu klinicznym 12 pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby po podaniu pojedynczej dawki doustnej doksazosyny stwierdzono wzrost powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) wynoszący 43% i spadek klirensu o 40%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i tolerancji przez układ pokarmowy nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania przeprowadzone na ciężarnych królikach i szczurach (dawki dobowe prowadzące do stężenia w osoczu przekraczającego odpowiednio 4 i 10 razy ekspozycję u człowieka

[C_{max} i AUC]) nie wykazały objawów uszkodzenia płodu. Schemat dawkowania 82 mg/kg m.c. na dobę (ośmiokrotność ekspozycji u człowieka) był powiązany ze zmniejszoną przeżywalnością płodu.

Badanie płodności samców przeprowadzone na szczurach wykazało, że doksazosyna może niekorzystnie wpływać na płodność i zdolność do reprodukcji. Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne mogą hamować akcję porodową u szczurów.

Badania przeprowadzone na karmiących szczurach, którym podano doustnie pojedynczą dawkę promieniotwórczej doksazosyny, wykazały kumulację w mleku szczurów (maksymalne stężenie 20-razy większe niż stężenie w osoczu matki). Stwierdzono, że promieniotwórczość przenika do łożyska po podaniu drogą doustną znakowanej doksazosyny ciężarnym szczurom.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium:
Wielkości opakowań: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 140 tabletek

Pojemniki z HDPE z zamknięciem z PP:
Wielkości opakowań: 100 tabletek

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913
Malta

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

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

10. DATA CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO