CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZOXON 4, 4 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum)* (w postaci mezylanu doksazosyny)
Substancja pomocnicza: laktoza 80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Prawie białe, podłużne tabletki z rowkiem dzielącym oraz napisem ZX 4 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)
Doksazosynę stosuje się w leczeniu objawowym zaburzeń mikcji spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (zmniejszenie strumienia moczu, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego, nokturia, częstomocz, bolesne lub nagłe parcie na mocz). Doksazosynę można podawać pacjentom z nadciśnieniem i pacjentom z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u których zdiagnozowano rozrost gruczołu krokowego. W przypadku pacjentów, u których występuje jednocześnie łagodny rozrost prostaty i nadciśnienie, doksazosyna skutecznie działa w obu wskazaniach.

Samoistne nadciśnienie tętnicze
Doksazosyna jest stosowana w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Jeśli nie można uzyskać zamierzonego obniżenia ciśnienia stosując preparat w monoterapii, można go stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (tiazydowe leki moczopędne, leki blokujące receptory adrenergiczne β, antagoniści kanałów wapniowych, inhibitory konwertazy angiotensyny – ACEI).
Preparat przeznaczony jest do leczenia pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)
Leczenie należy rozpoczynać od dawki 1 mg raz na dobę. Jeśli działanie jest niewystarczające (nieprawidłowe wyniki badań urodynamicznych lub utrzymujące się objawy dyzuryczne), po 1 do 2 tygodni dawkę dobową można zwiększyć do 2 mg raz na dobę, a następnie do 4 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny na dobę.

Samoistne nadciśnienie tętnicze
Leczenie należy rozpoczynać od dawki 1 mg raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć po 1 do 2 tygodni do 2 mg raz na dobę, następnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie ocenianej na podstawie osiągniętej wartości ciśnienia tętniczego krwi, do 4 mg raz na dobę, a następnie do 8 mg raz na dobę. Najczęściej stosowana dawka wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
Farmakokinetyka doksazosyny pozostaje niezmieniona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie wykazano też, aby stosowanie doksazosyny nasilało istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek. Dlatego w tej grupie pacjentów możliwe jest stosowanie zazwyczaj zalecanej dawki. Jednakże dawka preparatu powinna być możliwie najmniejsza, zaś zwiększanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą. Doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego nie może być usuwana przez dializę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania preparatu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u dzieci
Z uwagi na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego, stosowanie doksazosyny u dzieci nie jest zalecane.

Tabletkę należy połknąć w całości, bez żucia, popijając wodą lub innym napojem bezalkoholowym.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu jest przeciwwskazane:
- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na doksazosynę, inne pochodne chinazoliny lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparacie,
- u pacjentów z niedociśnieniem lub niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie ortostatyczne
Rozpoczęcie leczenia:
Z uwagi na właściwości α-adrenolityczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub, rzadko, utratą przytomności (omdlenia). Zaleca się 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.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca:
Podobnie jak w przypadku pozostałych leków α-adrenolitycznych i innych leków 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 przy wysokiej pojemności wyrzutowej,
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorem płucnym lub wysiękiem osierdziowym,
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania.

U pacjentów z ciężką chorobą wieńcową serca, szybkie i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może powodować zaostrzenie dolegliwości dusznicowych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:
Podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania doksazosyny u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Z uwagi na brak doświadczenia w stosowaniu doksazosyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie jest zalecane stosowanie preparatu u tych pacjentów.

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami PDE-5:

Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorem PDE-5 należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowej hipotonii.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Uwaga: Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicą pęcherza moczowego nie powinni być leczeni preparatem Zoxon.

Zgodnie z ostrożną praktyką medyczną leki z tej grupy nie powinny być podawane pacjentom z przepełnieniem pęcherza, bezmoczem lub postępującą niewydolnością nerek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowano następujące interakcje leku Zoxon podawanego jednocześnie z następującymi lekami lub substancjami:
Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny może być nasilone przez:

- inne leki obniżające ciśnienie;
- leki rozszerzające naczynia, lub azotany;
- inhibitory PDE-5 (np. syldenafil) (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowanie).

Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny może być osłabione przez:

- leki z grupy NLPZ;
- estrogeny;
- sympatykomimetyki.

Doksazosyna może osłabiać działanie dopaminy, efedryny, epinefryny, metaraminolu, metoksaminy oraz fenylefryny na ciśnienie tętnicze krwi oraz naczynia. Ponieważ nie ma danych dotyczących interakcji z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w podawaniu tych leków z doksazosyną.

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

Podczas podawania leku Zoxon w badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, betablokerami, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże brak jest danych z oficjalnych badań nad interakcjami leków.

Doksazosyna może zwiększać aktywność reninową osocza oraz wydalanie kwasu wanilinomigdałowego z moczem. Należy wziąć to pod uwagę podczas oceny wyników badań laboratoryjnych.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Opóźniony wzrost i zmniejszona przeżywalność płodów obserwowano po podaniu bardzo dużych dawek doksazosyny. Dawki stosowane w tych badaniach przekraczały ponad 300 razy maksymalne dawki terapeutyczne stosowane u ludzi. Ponieważ nie są dostępne wyniki odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią, nie można uznać, że udowodniono bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w okresie ciąży lub karmienia piersią. Dlatego preparat można stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią tylko w przypadku, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu lub dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Możliwe wystąpienie nudności, zwiększonej męczliwości i zawrotów głowy na początku leczenia może prowadzić do zaburzenia zdolności wykonywania czynności wymagających zwiększonej uwagi, koordynacji ruchowej i szybkiego podejmowania decyzji (takich jak prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem doksazosyny, obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia, miały charakter zaburzeń ortostatycznych (rzadko objawiających się zasłabnięciami, występującymi przede wszystkim po podaniu pierwszej dawki, choć mogą również wystąpić po zwiększeniu dawki lub po przerwie w leczeniu przekraczającej kilka dni), lub były to niespecyficzne działania niepożądane obejmujące zawroty głowy, ból głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia, złe samopoczucie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, obrzęki, osłabienie, senność, nudności i nieżyt nosa. W bardzo rzadkich przypadkach odnotowano nietrzymanie moczu (objaw prawdopodobnie związany z działaniem farmakologicznym doksazosyny).
Podczas dalszych obserwacji pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia odnotowano występowanie innych działań niepożądanych, dla których nie dowiedziono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem doksazosyną. Należą do nich pobudzenie, drżenia, tachykardia, uczucie kołatania serca, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa, zawał serca, epizody naczyniowo-mózgowe i zaburzenia rytmu serca; rzadko występował ból brzucha, biegunka i wymioty. Odnotowano pojedyncze przypadki reakcji nadwrażliwości (wysypka na skórze, świąd, zaczerwienienie, żółtaczka z towarzyszącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz) i krwawienie z nosa. Odnotowano przypadki priapizmu.

Stosowanie doksazosyny nie wpływa na stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) we krwi.

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem przedawkowania doksazosyny jest niedociśnienie. Podstawowe działanie doraźne polega na ułożeniu pacjenta na plecach z uniesionymi nogami (tak, aby głowa położona była niżej niż nogi). Leczenie jest objawowe i ma na celu stabilizację krążenia krwi i podtrzymanie czynności życiowych. Ponieważ doksazosyna jest w dużym stopniu wiązana z białkami osocza, nie ulega dializie w znaczącym klinicznie stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna:
Leki przeciwnadciśnieniowe; kod ATC: C02CA04
Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego; kod ATC: G04CA

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Stosowanie doksazosyny u pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego prowadzi do uzyskania poprawy wyników badań urodynamicznych i zmniejszenia objawów dyzurycznych. Korzystne działanie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego jest wynikiem selektywnego blokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych zlokalizowanych w mięśniach gładkich podścieliska i torebki gruczołu krokowego oraz w okolicy szyi pęcherza moczowego.
Doksazosyna wywiera działanie rozkurczające naczynia krwionośne poprzez kompetycyjne blokowanie postsynaptycznych receptoraów alfa-1-adrenergicznych.
Stosowanie doksazosyny powoduje klinicznie znaczące obniżenie ciśnienia krwi w wyniku zmniejszenia oporu naczyniowego. Klinicznie znaczące zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu preparatu, nawet przy schemacie stosowania raz na dobę. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi następuje stopniowo, maksymalne działanie występuje w 2 do 6 godzin po podaniu leku. Wartość ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z nadciśnieniem jest podczas

leczenia zbliżona zarówno w pozycji stojącej jak i leżącej. W przeciwieństwie do nieselektywnych leków alfa-adrenolitycznych, podczas długotrwałego leczenia doksazosyną nie występowała tolerancja. W niektórych przypadkach podczas długotrwałego leczenia może dojść do zwiększenia aktywności reninowej osocza i tachykardii.
Doksazosyna korzystnie wpływa na lipidy krwi, w przeciwieństwie do leków moczopędnych i beta-andrenolitycznych. Znacząco zwiększa stosunek lipoprotein o dużej gęstości (HDL) do cholesterolu całkowitego oraz zmniejsza stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego w osoczu. Ponieważ wykazano związek między nadciśnieniem i hiperlipidemią a chorobą niedokrwienną serca (ChNS), leczenie doksazosyną może zmniejszyć ryzyko rozwoju ChNS.
Wykazano, że leczenie doksazosyną przyczynia się również do cofania przerostu lewej komory serca, hamuje agregację płytek i zwiększa aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu. Doksazosyna zmniejsza także oporność na insulinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Doksazosyna bardzo dobrze wchłania się po podaniu doustnym i osiąga największe stężenie w osoczu po około 1 do 2 godzin po podaniu.

Biotrasformacja/eliminacja
Doksazosyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie (przez demetylację i hydroksylację), wszystkie metabolity są nieczynne. Eliminacja leku z osocza jest dwufazowa, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 22 godziny. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone z udziałem pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic w porównaniu do pacjentów młodszych i pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki doksazosyny u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Stosowanie doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wymaga zwiększonej ostrożności, podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie. Metabolity doksazosyny są wydalane z kałem. Mniej niż 5% podanej dawki jest wydalane z organizmu w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra: LD_{50} u myszy i szczurów po doustnym podaniu doksazosyny przekracza 1000 mg/kg mc. na dobę.
Toksyczność przewlekła: stwierdzono zwłóknienie mięśnia sercowego u samców szczurów, którym podawano doksazosynę w największych dawkach (40 do 80 mg/kg mc. na dobę).
Wpływ na zdolności rozrodcze: w badaniach dotyczących płodności szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności u osobników, którym podawano doksazosynę w dawkach 20 mg/kg mc. na dobę; opóźnienie wzrostu płodów męskich stwierdzono po podaniu dawek 100 mg/kg mc. na dobę. Nie wykazano działania embriotoksycznego.
Przeprowadzone badania teratogenności nie wykazały działania teratogennego ani innego niepożądanego wpływu na rozwój płodu, który mógł być spowodowany podawaniem doksazosyny.
Badania dotyczące działania mutagennego i rakotwórczego: u zwierząt doświadczalnych nie wykazano działania mutagennego ani rakotwórczego doksazosyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze od 10°C do 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku
30, 90 lub 100 tabletek (3, 9 lub 10 blistrów zawierających po 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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9035

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

16.11.2001
13.06.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

czerwiec 2011