

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOZOX, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 4,85 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 80 mg laktozy bezwodnej w jednej tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, podłużne tabletki (12 x 6 mm) z linią podziału oraz oznakowaniem „D” „4” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy DOZOX jest wskazany w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego
- klinicznych objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. BPH)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dawka początkowa wynosi 1 mg. 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 mg lub 8 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym wynosi 2 mg do 4 mg doksazosyny na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia doksazosyną zaleca się następujący schemat dawkowania:

dzień 1. – 8. rano 1 mg doksazosyny

dzień 9. – 14. rano 2 mg doksazosyny

Następnie zaleca się zwiększenie dawki do skutecznej dawki podtrzymującej.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg na dobę (patrz punkt 4.4). W razie potrzeby dawka dobową doksazosyny może być zwiększona do 2 mg po 1 do 2 tygodni leczenia, a następnie do 4 mg, zależnie od reakcji pacjenta. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Na początku leczenia doksazosyną zalecany jest następujący schemat dawkowania:

dzień 1. – 8. 1 mg doksazosyny raz na dobę

dzień 9. – 14. 2 mg doksazosyny raz na dobę

Następnie można indywidualnie zwiększać dawkę do skutecznej dawki podtrzymującej.

Stosując produkt leczniczy DOZOX, 4 mg, tabletki nie jest możliwe uzyskanie dawki 1 mg doksazosyny. Z tego względu w przypadku, gdy wymagane jest użycie dawki 1 mg, należy zastosować inne produkty lecznicze z odpowiednią dawką doksazosyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku, w tej grupie pacjentów można stosować zwykle dawkowanie. Jednakże dawka produktu powinna być możliwie jak najmniejsza, zwiększanie zaś dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wykazano, że nie ma też dowodów, by doksazosyna powodowała pogorszenie wcześniej istniejącej niewydolności nerek, dlatego u tych pacjentów można stosować zwykłą dawkę preparatu. Jednakże dawka produktu leczniczego powinna być możliwie jak najmniejsza, zwiększanie zaś dawki powinno się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarza.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania doksazosyny u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki należy stosować raz na dobę, popijając odpowiednią ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub pochodne chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- 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 zarówno u pacjentów z przepełnieniem pęcherza, jak i u pacjentów z bezmoczem, z postępującą niewydolnością nerek lub bez postępującej niewydolności nerek.

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). 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.

Stosowanie u pacjentów 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 pojemnością wyrzutową
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorom płucnym lub wysiękiem w osierdziu
- niewydolność lewokomorowa serca z niskim ciśnieniem napełniania.

U pacjentów z ciężką chorobą wieńcową serca szybkie i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może powodować zaostrenie dolegliwości dławicowych.

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 (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

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

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami 5-fosfodiesterazy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania doksazosyny i inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil), ponieważ oba leki wykazują efekt wazodylatacyjny, co u niektórych pacjentów może prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego zaleca się rozpoczęcie stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy tylko wtedy, gdy pacjent jest ustabilizowany hemodynamicznie z zastosowaniem leczenia lekiem alfa-adrenolitycznym. Ponadto zaleca się, aby leczenie inhibitorami 5-fosfodiesterazy rozpocząć z zastosowaniem najmniejszych możliwych dawek oraz przestrzegać sześciogodzinnej przerwy między podaniem doksazosyny.

Nie prowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny w postaci leku o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnego leczenia zaćmy

U niektórych pacjentów poddawanych operacji zaćmy, leczonych obecnie lub wcześniej tamsulosyną, obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczęwki (ang. „*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*” IFIS - odmiana „zespołu małej źrenicy”). Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące innych leków alfa-adrenolitycznych, dlatego 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 lekach alfa-adrenolitycznych.

Priapizm

W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków alfa-adrenolitycznych, w tym doksazosyny, notowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu, związane ze stosowaniem tych substancji.

Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skorzystać z pomocy medycznej.

Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego powoduje wystąpienie wielu objawów obserwowanych także w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; obie te choroby mogą występować jednocześnie. Należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem stosowania doksazosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowano następujące interakcje doksazosyny podawanej jednocześnie z niżej wymienionymi produktami lub substancjami.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie doksazosyny może być nasilone przez:

- inne leki obniżające ciśnienie tętnicze
- leki rozszerzające naczynia krwionośne lub azotany
- inhibitory PDE-5 – u niektórych pacjentów jednoczesne podawanie doksazosyny z inhibitorami 5-fosfodiesterazy może prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Nie prowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny w postaci leku o przedłużonym uwalnianiu.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie 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 oraz naczynia krwionośne. Ponieważ nie ma danych dotyczących interakcji z lekami wpływającymi na metabolizm wątroby (np. cymetydyna), zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w podawaniu tych leków z doksazosyną.

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.

Badania *in vitro* wskazują, że doksazosyna jest substratem cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z silnymi inhibitorami CYP 3A4, takimi jak klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna lub worykonazol (patrz punkt 5.2).

Chociaż brak jest danych z formalnych badań nad interakcjami, podczas podawania standardowej postaci doksazosyny w badaniach klinicznych nie stwierdzono niepożądanych interakcji z tiazydowymi 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 leków alfa-adrenolitycznych oraz innych leków obniżających ciśnienie tętnicze.

W otwartym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u 22 zdrowych ochotników płci męskiej, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu czterodniowego leczenia 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. Zwiększenie 10% średniej wartości AUC dla doksazosyny z cymetydyną jest w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) średniej wartości AUC doksazosyny i placebo.

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

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, przy podawaniu dużych dawek (około 300-krotnie przewyższających maksymalne dawki zalecane u ludzi) obserwowano zmniejszoną przeżywalność płodów (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

Karmienie piersią

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach (dawka przyjęta przez dziecko stanowi < 1% dawki zażywanej przez matkę), jednak dane uzyskane u ludzi są bardzo ograniczone. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia, doksazosyna może być stosowana wyłącznie, jeśli w ocenie lekarza potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Dla wskazania „Łagodny rozrost gruczołu krokowego”

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z uwagi na indywidualne reakcje na doksazosynę, zdolność do wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn lub wykonywanie szczególnych rodzajów pracy, przy których konieczne jest utrzymywanie równowagi, może być pogorszona, szczególnie na początku leczenia, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt leczniczy lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia doksazosyną obserwowano i raportowano następujące działania niepożądane, których 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Dna moczanowa, pragnienie, zwiększony apetyt, anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Pobudzenie, depresja, niepokój, bezsenność, nerwowość, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	Zaburzenia mózgowo-naczyniowe, zmniejszone czucie, omdlenia, drżenie, apatia
	Bardzo rzadko	Przeuczulica, sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary senne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji
	Niezbyt często	Łzawienie, światłowstręt
	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
	Nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Dławica piersiowa, zawał serca, omdlenia
	Bardzo rzadko	Bradykardia, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Hipotonia, hipotonia ortostatyczna, obrzęki
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe

	Rzadko	Zaburzenia mózgowo - naczyniowe
	Bardzo rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, katar
	Niezbyt często	Zapalenie gardła, krwawienie z nosa
	Rzadko	Obrzęk krtani
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności
	Niezbyt często	Zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	Zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka
	Bardzo rzadko	Pokrzywka, łysienie, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców, bóle mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów
	Bardzo rzadko	Kurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz
	Niezbyt często	Dysuria, zaburzenia częstości oddawania moczu, krwiomocz
	Rzadko	Wielomocz
	Bardzo rzadko	Zaburzenia w oddawaniu moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w moczu i osoczu, zwiększona diureza, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja
	Bardzo rzadko	Ginekomastia, priapizm
	Nieznana	Wsteczna ejakulacja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk uogólniony, obrzęki obwodowe
	Niezbyt często	Ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, bledosc
	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Hipokaliemia, zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Hipoglikemia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ponieważ przedawkowanie prowadzi do wystąpienia niedociśnienia tętniczego, należy ułożyć pacjenta na plecach, głową do dołu. W indywidualnych przypadkach należy podjąć inne czynności podtrzymujące, 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

Nadciśnienie tętnicze

Doksazosyna jest selektywnym i kompetywnym 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 produktu leczniczego.

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

W przeciwieństwie do innych substancji nieselektywnie blokujących receptory α -adrenergiczne, nie obserwowano rozwoju tolerancji podczas długoterminowego leczenia doksazosyną. Podczas długoterminowego stosowania rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz częstoskurcz.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna wpływa korzystnie na osoczowe stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Obserwowano istotny wzrost współczynnika HDL/całkowity cholesterol (wzrost o około 4 do 13% w stosunku do wartości wyjściowej). Kliniczne znaczenie opisanych zjawisk nie jest znane. Doksazosyna ma zatem przewagę nad lekami moczopędnymi i lekami beta-adrenolitycznymi, które wpływają niekorzystnie na te parametry. Leczenie doksazosyną korzystnie wpływa na nadciśnienie tętnicze i stężenie lipidów, w wyniku czego ulega zmniejszeniu ryzyko rozwoju choroby wieńcowej.

Wstępna ocena wyników badania ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid – Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) wykazała, że zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz co najmniej z jeszcze jednym czynnikiem ryzyka CHC, przyjmujących doksazosynę, jest około dwukrotnie niższe niż u pacjentów leczonych chlortalidonem. Ponadto, ryzyko wystąpienia ciężkich komplikacji sercowo-naczyniowych było u tych pacjentów o 25% wyższe niż w grupie otrzymującej chlortalidon.

Z uwagi na powyższe wyniki ramię badania ALLHAT obejmujące doksazosynę zostało zakończone. W chwili zakończenia badania nie było różnic co do przyczyn śmiertelności. Powyższe wyniki nie zostały jeszcze poddane ostatecznej ocenie.

Wykazano, że leczenie doksazosyną prowadzi do zahamowania przerostu lewej komory serca, hamowania agregacji płytek krwi oraz zwiększenia aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Ponadto, doksazosyna poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów z zaburzonym metabolizmem glukozy.

Wykazano, że doksazosyna nie wywiera niekorzystnych skutków metabolicznych i nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą, cukrzycą, dysfunkcją lewokomorową lub skazą moczaniową. Badanie *in vitro* wskazuje na antyoksydacyjne właściwości 6'- i 7'-hydroksylowych form metabolitów doksazosyny przy stężeniu 5 μ M.

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano związek między podawaniem doksazosyny a poprawą dysfunkcji seksualnych. Ponadto, pacjenci otrzymujący doksazosynę zgłaszali mniej nowych przypadków zaburzeń erekcji niż pacjenci otrzymujący inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Zastosowanie doksazosyny u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego prowadzi do poprawy przepływu moczu i złagodzenia objawów. Efekt ten wynika z wybiórczej blokady receptorów α -adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego oraz szyjce pęcherza moczowego.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoceptora alfa₁, który stanowi ponad 70% ogółu podtypów występujących w gruczole krokowym. To wyjaśnia działanie produktu u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Wykazano stałą skuteczność i bezpieczeństwo doksazosyny podczas długookresowego (do 48 miesięcy) leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 2 godzinach od podania.

Metabolizm/Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji z osocza wynosi 22 godziny, dzięki czemu możliwe jest dawkowanie raz na dobę.

Dane dotyczące działania leków wpływających na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna) u pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. W badaniu klinicznym z udziałem 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, po jednokrotnym podaniu doustnym doksazosyny obserwowano zwiększenie (AUC) o 43% i zmniejszenie klirensu o 40%. Podobnie jak w przypadku innych produktów w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Doksazosyna jest silnie wiązana z białkami osocza (98,3%). W znacznym stopniu jest metabolizowana głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej niż 5% dawki jest wydalane w niezmienionej postaci.

Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* wskazują, że główny szlak eliminacji odbywa się poprzez CYP 3A4, natomiast szlaki metaboliczne CYP 2D6 i CYP 2C9 są również włączone w eliminację, ale w mniejszym stopniu.

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.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 65%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karcynogeneza

Długotrwałe (do 24 miesięcy) podawanie doksazosyny w diecie, w maksymalnych tolerowanych dawkach 40 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 120 mg/kg mc. na dobę u myszy, nie wykazało żadnych dowodów na możliwe działanie rakotwórcze. Największe dawki oceniane w badaniach na szczurach i myszach wiążą się z obszarami AUC (miara ekspozycji ustrojowej) odpowiednio 8- i 4-krotnie większymi niż AUC u ludzi przy dawce 16 mg na dobę.

Mutageneza

Badania mutagenności nie wskazują na jakiegokolwiek mutagenne działanie produktu bądź metabolitów na poziomie chromosomalnym lub subchromosomalnym.

Wpływ na płodność

Badania na szczurach wykazały zmniejszenie płodności u samców, którym podawano doustnie doksazosynę w dawkach 20 (z wyłączeniem jednak dawek 5 i 10) mg/kg mc. na dobę, 4-krotność ekspozycji AUC uzyskiwanej przy dawce dla ludzi wynoszącej 12 mg na dobę. Taki skutek był odwracalny i ustępował w ciągu dwóch tygodni od odstawienia produktu. Nie zgłaszano żadnych przypadków wpływu doksazosyny na płodność męską u ludzi.

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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium
Wielkość opakowań: 20, 30 lub 90 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14497

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 marca 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2013

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

14.10.2019