

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOZOX, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 4,85 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 4 mg doksazosyny.

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

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 (BPH, *ang. benign prostatic hyperplasia*)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Dawka początkowa wynosi 1 mg. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, w indywidualnych przypadkach dawka dobową doksazosyny może być zwiększona do 2 mg po 7 - 14 dniach, następnie do 4 mg i wreszcie do 8 mg. Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym wynosi 2 mg do 4 mg doksazosyny raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny raz 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 raz na dobę (patrz punkt 4.4). W razie konieczności dawka dobową doksazosyny może być zwiększona do 2 mg po 7 - 14 dniach, 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 zwykłe dawkowanie. Jednakże dawka produktu leczniczego 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 nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, dlatego w tej grupie pacjentów można stosować zwykłą dawkę produktu leczniczego. Jednakże, dawka produktu leczniczego powinna być możliwie jak najmniejsza, zwiększanie zaś dawki powinno się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarza. Ponieważ doksazosyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, nie może być usunięta przez dializę.

Zaburzenia czynności wątroby

Podczas podawania doksazosyny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu doksazosyny 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 połykać w całości, popijając odpowiednią ilością wody. Czas trwania leczenia określa lekarz.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie doksazosyny jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na pochodne chinazoliny (takie jak: prazosyna, terazosyna), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, z przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych lub z kamicą pęcherza moczowego
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepełnieniem pęcherza, 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 alfa-adrenolityczne doksazosyny u pacjentów, szczególnie na początku leczenia, może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub rzadko utratą przytomności (omdlenia). Zgodnie z rozsądną praktyką medyczną 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 wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

Podobnie jak w przypadku pozostałych leków alfa-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 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 powodu braku doświadczenia klinicznego w stosowaniu doksazosyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie produktu leczniczego w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami 5-fosfodiesterazy (PDE-5)

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania doksazosyny i inhibitorów PDE-5 (takimi jak: sylденаfil, tadalafil, wardenafil), ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego ze względu na rozszerzające naczynia działanie obu leków. Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego rozpoczęcie leczenia inhibitorem PDE-5 zaleca się dopiero po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta w terapii lekami alfa-adrenolitycznymi. Ponadto, zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami PDE-5 od najmniejszej możliwej dawki. Należy 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

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub leczonych w przeszłości tamsulosyną, zaobserwowano „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (IFIS, *ang. intraoperative floppy iris syndrome* - odmiana zespołu małej żrenicy). Zgłaszano również pojedyncze doniesienia dotyczące innych leków alfa-adrenolitycznych, dlatego nie można wykluczyć, że jest to działanie typowe dla tej grupy leków. Ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia liczby powikłań proceduralnych w trakcie operacji usunięcia zaćmy, przed zabiegiem należy poinformować okulistę o stosowaniu leków alfa-adrenolitycznych obecnie lub w przeszłości.

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 i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (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.

Doksazosyna wiąże się z białkami osocza w 98%. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie się 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).

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 i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednak brak jest danych z oficjalnych badań nad interakcjami wymienionych leków.

Doksazosyna nasila hipotensyjne działanie innych leków alfa-adrenolitycznych oraz innych leków obniżających ciśnienie tętnicze.

W otwartym, randomizowanym badaniu kontrolowanym za pomocą placebo, przeprowadzonym na 22 zdrowych ochotnikach płci męskiej, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu 4-dniowego programu obejmującego przyjmowanie doustnej cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie średniego AUC doksazosyny oraz statystycznie nieistotne zmiany średniej wartości C_{max} i średnim okresie półtrwania dla doksazosyny. Zwiększenie 10% średniego AUC dla doksazosyny podawanej jednocześnie z cymetydyną mieści się w zakresie zróżnicowania między poszczególnymi uczestnikami (27%) dotyczącym średniego AUC dla doksazosyny podawanej jednocześnie z 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

Ciąża

Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksazosyny w okresie ciąży. Dlatego w okresie ciąży należy stosować doksazosynę jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Chociaż w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnych działań teratogennych, przy podawaniu wyjątkowo dużych dawek (około 300-krotnie przewyższających maksymalne dawki zalecane u ludzi) obserwowano u zwierząt zmniejszenie wskaźnika przeżycia 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.

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

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. 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), częstość 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	Przeczulica, 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
	Częstość 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 mięśnia sercowego 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 jamie ustnej, 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, żółtaczka
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
	Częstość 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, bladość
	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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania prowadzącego do wystąpienia niedociśnienia tętniczego, należy podjąć działania podtrzymujące czynności układu sercowo-naczyniowego. Przywrócenie ciśnienia tętniczego oraz normalizację tętna można osiągnąć poprzez ułożenia pacjenta na plecach.

Jeśli powyższe środki są niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość osocza. W razie konieczności należy następnie podać leki wazopresyjne. Należy też monitorować czynność nerek i w razie konieczności podjąć działania podtrzymujące. Ponieważ doksazosyna wiąże się w wysokim stopniu z białkami, dializa jako metoda leczenia przedawkowania nie jest wskazana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

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

Nadciśnienie tętnicze

Doksazosyna działa rozszerzająco na naczynia poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych alfa₁-adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Po przyjęciu jednorazowej dawki dobowej działanie produktu leczniczego utrzymuje się przez 24 godziny od podania. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, podczas którego mogą wystąpić objawy ortostatyczne. Maksymalne działanie produktu leczniczego występuje po 2 - 6 godzinach od podania. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wartość ciśnienia tętniczego krwi podczas podawania doksazosyny była podobna w pozycji leżącej i w pozycji stojącej.

Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano tolerancji na doksazosynę, inaczej niż w przypadku nieselektywnych leków blokujących alfa-adrenoreceptory. W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz częstoskurcz.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna wpływa korzystnie na osoczowe stężenia lipidów we krwi, istotnie obniżając całkowite stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w osoczu. Obserwowano istotne zwiększenie stosunku cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości wyjściowej). Kliniczne znaczenie opisanych zjawisk pozostaje nieustalone. 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 można ją stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą, dysfunkcją lewokomorową lub skazą moczanową. 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

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu leczniczego wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych w zrębie mięśniowym, torebce gruczołu krokowego oraz szyi pęcherza moczowego.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoreceptora alfa₁, który stanowi ponad 70% ogółu podtypów występujących w gruczole krokowym. To wyjaśnia działanie produktu leczniczego 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 osiągane po 2 godzinach od podania.

Metabolizm/Eliminacja

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania 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 łagodną 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 wiąże się w 98.3% z białkami osocza. W znacznym stopniu jest metabolizowana głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej niż 5% dawki doksazosyny 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 na dobę u szczurów oraz 120 mg/kg 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.

Mutagenesa

Badania mutagenności nie wskazują na jakiegokolwiek mutagenne działanie produktu leczniczego 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 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 leczniczego. Nie zgłaszano żadnych przypadków wpływu doksazosyny na płodność męską u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
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

18.08.2025