

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxazosin Aurovitas, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 4,84 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 4 mg doksazosyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka Doxazosin Aurovitas, 4 mg zawiera 48 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki niepowlekane barwy białej do białawej, w kształcie rombu, z wytłoczonymi znakami 'D O' oddzielonymi linią podziału na jednej stronie i '4' na drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Samoistne nadciśnienie tętnicze. Produktu leczniczego Doxazosin Aurovitas 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

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze:

Produkt leczniczy Doxazosin Aurovitas 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 Aurovitas 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 Aurovitas 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 dobową wynosi 2-4 mg.

Stosowanie u pacjentów 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.

Zaburzenia czynności wątroby:

Jak w przypadku każdego produktu leczniczego całkowicie metabolizowanego przez wątrobę, Doxazosin Aurovitas należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Dzieci i młodzież:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doksazosyny u dzieci i młodzieży nie zostało określone.

Sposób podawania

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

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 wymienioną w punkcie 6.1,
- 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,
- u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego, niedrożnością przełyku, albo zwężeniem w jakimkolwiek stopniu światła przewodu pokarmowego (tylko w przypadku pacjentów przyjmujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu),
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym¹.

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 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 objawiające się zawrotami głowy i osłabieniem oraz rzadko utratą przytomności (omdleniem), w szczególności na początku leczenia. W związku z tym wskazana jest kontrola ciśnienia tętniczego w początkowym okresie leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych.

Wprowadzając terapię dowolnym skutecznym lekiem alfa-adrenolitycznym należy poinformować pacjenta, w jaki sposób unikać objawów wynikających z niedociśnienia ortostatycznego oraz jakie działania należy podjąć w przypadku ich wystąpienia. Należy ostrzec pacjentów, aby w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu wskutek zawrotów głowy lub osłabienia, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi chorobami serca:

- obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zastawki dwudzielnej
- niewydolność serca z dużą pojemnością wyrzutową
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorom płucnym lub wysiękiem osierdziowym
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz dotyczące działania produktów leczniczych o znanym wpływie na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). 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 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Stosowanie z inhibitorami PDE-5:

W przypadku jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami fosfodiesterazy-5 (np. sydenafilem, tadalafilami i wardenafilem) należy zachować ostrożność, ponieważ oba leki rozszerzają naczynia krwionośne 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. Nie przeprowadzono badań doksazosyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Brak jest dowodów na to, że doksazosyna nasila zaburzenia czynności nerek. Jednak należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania i dostosowywania dawkowania doksazosyny.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji usunięcia 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.

Średni końcowy okres półtrwania doksazosyny wynosi 22 godziny. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca może być wydłużony. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki.

U niektórych pacjentów z niewydolnością lewej komory, szybkie zwiększanie dawki wiąże się ze zmniejszeniem napełniania lewej komory i może spowodować znaczny spadek pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego po podaniu doksazosyny. Należy wziąć to pod uwagę, podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki.

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 wiele objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i oba zaburzenia mogą współistnieć. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego doksazosyną należy wykluczyć raka gruczołu krokowego.

Laktoza

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

Sód

Doxazosin Aurovitas 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

Jednoczesne stosowanie doksazosyny z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi, rozszerzającymi naczynia krwionośne lub azotanami, inhibitorem PDE-5 (np. sylденаfil, tadalafil, wardenafil) może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie (patrz punkt 4.4, Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie doksazosyny może być osłabione przez:

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

Doksazosyna może zmniejszać działanie dopaminy, efedryny, epinefryny, metaraminolu, metoksaminy i fenylefryny na ciśnienie krwi i reakcje naczyniowe.

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 osocza, należy jednak pamiętać o teoretycznej potencjalnej interakcji z innymi lekami wiążącymi się 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.

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).

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.

Doksazosyna może zwiększać aktywność reninową osocza i wydalanie kwasu wanilinomigdałowego z moczem. Należy to uwzględnić podczas interpretacji wyników badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Wskazanie w nadciśnieniu tętniczym:

Bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w okresie ciąży nie zostało ustalone ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w 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). Dawki te były około 300 razy większe niż maksymalna zalecana dawka u człowieka.

Karmienie piersią:

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych 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.

Wskazanie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego:

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Doxazosin Aurovitas może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Produkt leczniczy może również wywoływać senność. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że wykazano, że nie wpływa to na ich czujność ani zręczność.

4.8 Działania niepożądane

Nadciśnienie tętnicze: W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, najczęstsze niepożądane związane z terapią doksazosyna były typu postawy (rzadko związane z omdleniami) lub niespecyficzne.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego: Doświadczenie w kontrolowanych badaniach klinicznych BPH wskazuje na podobny profil działań niepożądanych do obserwowanego w nadciśnieniu tętniczym.

Następujące działania niepożądane były obserwowane i zgłaszane podczas leczenia doksazosyną z następującą częstością.

Częstość definiuje się w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo rzadko	Leukopenia, trombocytopenia, anemia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Polekowe reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niezbyt często	Dna moczanowa, zwiększony apetyt, anoreksja, pragnienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często	Pobudzenie, depresja, lęk, bezsenność, nerwowość, chwiejność emocjonalna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	Zaburzenia naczyniowo-mózgowe, niedoczulica, omdlenia, drżenie, apatia
	Bardzo rzadko	Przeczulica, sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary senne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	Zaburzenia akomodacji
	Niezbyt często	Łzawienie, światłowstręt
	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia
	Nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbyt często	Szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	Kołatanie, tachykardia
	Niezbyt często	Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Zaburzenia mózgowo-naczyniowe
	Bardzo rzadko	Uderzenia krwi do głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
	Niezbyt często	Zapalenie gardła, krwawienie z nosa
	Rzadko	Obrzęk krtani
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Ból brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności
	Niezbyt często	Zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	Cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki</i>	Często	Świąd

	Niezbyt często	Wysypka
	Bardzo rzadko	Pokrzywka, wypadanie włosów, plamica
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Często	Ból pleców, bóle mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów
	Bardzo rzadko	Kurcze mięśni, osłabienie mięśniowe
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu, zwiększona produkcja moczu
	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu, częstomocz, hematuria
	Bardzo rzadko	Zwiększona diureza, zaburzenia mikcji, wielomocz, oddawanie moczu w nocy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Niezbyt często	Impotencja
	Bardzo rzadko	Ginekomastia, priapizm
	Nieznana	Wytrysk wsteczny
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Oslabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, bledosc
	Bardzo rzadko	Zmęczenie, złe samopoczucie, obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku
<i>Badania diagnostyczne</i>	Niezbyt często	Hipokaliemia, zwiększenie masy ciała, 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, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.

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 dobową prowadzi do istotnego klinicznie obniżenia ciśnienia krwi utrzymującego się przez 24 godziny. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wartość ciśnienia krwi podczas podawania doksazosyny była podobna w pozycji stojącej i leżącej. 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.

Wykazano, że doksazosyna nie wywiera niekorzystnych skutków metabolicznych i jest odpowiednia do stosowania u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, insulinoopornością i dną moczanową.

Doksazosyna jest odpowiednia do stosowania u pacjentów ze współistniejącą astmą, przerostem lewej komory oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Badanie in vitro wykazało właściwości przeciwutleniające 6' i 7' hydroksymetabolitów doksazosyny w stężeniach 5 mikromolowych.

Analiza pośrednia badania Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) wykazała, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i co najmniej 1 innym głównym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej (ang. coronary heart disease, CHD) leczonych doksazosyną występowało podwójne ryzyko zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF), z 25% wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich chorób sercowo-naczyniowych (ang. major cardiovascular disease, CVD) w porównaniu z pacjentami leczonymi chlortalidonem. W wyniku tych ustaleń odstawiono grupę doksazosyny w ALLHAT. Nie stwierdzono różnicy w śmiertelności. Wyniki mogą być zaburzone przez różne czynniki, takie jak różnice w działaniu na ciśnienie skurczowe krwi i odstawienie leków moczopędnych w grupie leczonej doksazosyną przed rozpoczęciem leczenia.

W okresie leczenia doksazosyną stwierdzano ustępowanie przerostu komory lewej, hamowania agregacji płytek krwi oraz zwiększenia aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. W przeciwieństwie do substancji blokujących receptory alfa-adrenergiczne nieselektywnie, nie stwierdzano tachyfilaksji przy długotrwałym podawaniu doksazosyny. W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

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.

Doksazosyna ma zatem przewagę nad lekami moczopędnymi i beta-adrenolitykami, 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.

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.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoreceptora 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 leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doksazosyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a około 2/3 dawki jest biodostępne. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 godzinach, zaś bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 63%.

Metabolizm/Eliminacja

Doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 98%). Doksazosyna jest metabolizowana głównie poprzez O-demetylację i hydroksylację. 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 wydalone 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 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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania doksazosyny u osób w podeszłym wieku nie wykazały istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

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.

Zaburzenia czynności wątroby

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%. 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.).

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.

Mutagenеза

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

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 łóżyska po podaniu drogą doustną znakowanej doksazosyny ciężarnym szczurom.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń 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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23595

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 listopada 2023

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

29/05/2024