

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOXAR, 1 mg, tabletki
DOXAR, 2 mg, tabletki
DOXAR, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka 1 mg zawiera 1,21 mg mezylanu doksazosyny co stanowi równoważnik 1 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Tabletka 2 mg zawiera 2,43 mg mezylanu doksazosyny co stanowi równoważnik 2 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Tabletka 4 mg zawiera 4,85 mg mezylanu doksazosyny co stanowi równoważnik 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki koloru białego, okrągłe, obustronnie wypukłe o jednolitej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Samoistne nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie klinicznych objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BHP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób stosowania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Czas trwania leczenia określa lekarz.

Dawkowanie

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Dawkowanie produktu leczniczego Doxar należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie produktem leczniczym Doxar należy rozpocząć od dawki 1 mg na dobę. Zależnie od skuteczności w indywidualnych przypadkach dawkę dobową należy stosować przez okres 7 do 14 dni, następnie można ją zwiększyć do 2 mg na dobę. W razie konieczności, dawka dobową może być zwiększana do 4 lub 8 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji na lek.

Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym to 2 mg do 4 mg doksazosyny raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową doksazosyny wynosi 16 mg.

Do rozpoczęcia leczenia 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)

Stosowanie produktu leczniczego Doxar należy rozpocząć od dawki 1 mg na dobę (patrz punkt 4.4). W razie konieczności dawka dobową doksazosyny może być po 7 dniach do 14 dni zwiększona do 2 mg, a następnie do 4 mg, zależnie od reakcji pacjenta.

Maksymalna dawka dobową to 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania:

- dzień 1-8, 1 tabletkę Doxar 1 mg (1 mg doksazosyny) raz na dobę
- dzień 9-14, 2 tabletki Doxar 2 mg (2 mg doksazosyny) raz na dobę

Następnie można indywidualnie zwiększać dawkę do skutecznej dawki podtrzymującej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku, w tej grupie pacjentów można stosować zwykle dawkowanie. Dawka leku powinna być możliwie jak najmniejsza, a jej zwiększanie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów można stosować zwykle dawkowanie. Dawka leku powinna być możliwie jak najmniejsza, a jej zwiększanie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Doksazosyna, ze względu na znaczne wiązanie się z białkami osocza, nie może być usuwana przez dializę.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Doxar u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Doxar u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Doxar jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub pochodne chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę) lub na jakąkolwiek 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; przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicą pęcherza moczowego
- u kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6 (tylko dla wskazania: nadciśnienie tętnicze)
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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. Przed rozpoczęciem leczenia doksazosyną łagodnego rozrostu gruczołu krokowego należy wykluczyć raka tego narządu.

Niedociśnienie ortostatyczne

Rozpoczęcie leczenia.

Z uwagi na właściwości alfa-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 krwi 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.

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.

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 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 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). Z uwagi na brak klinicznego doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie leku tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami 5-fosfodiesterazy (PDE-5)

Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorem PDE-5 (np. sylденаfil, tadalafil i wardenafil) należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego ze względu na rozszerzające naczynia działanie obu leków. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego rozpoczęcie leczenia inhibitorami PDE-5 zaleca się dopiero po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta w terapii lekami alfa-adrenolitycznymi. Ponadto zaleca się rozpoczynanie leczenia inhibitorami PDE-5 od możliwie najmniejszej dawki i zachowanie co najmniej 6-godzinnej przerwy od przyjęcia doksazosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji usunięcia zaćmy

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów leczonych tamsulosyną obecnie lub w przeszłości zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. IFIS - *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*). Pojedyncze przypadki tego zespołu odnotowano po zastosowaniu innych

leków alfa-adrenolitycznych dlatego nie można wykluczyć, że jest to działanie typowe dla tej grupy leków. Ponieważ IFIS może powodować zwiększenie liczby powikłań podczas operacji usunięcia zaćmy, przed zabiegiem należy poinformować chirurga mającego przeprowadzić operację o przyjmowaniu leków alfa-adrenolitycznych obecnie lub w przeszłości.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne

Produkt leczniczy zawiera laktozę bezwodną. Produkt 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 uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowano następujące interakcje produktu Doxar podawanego jednocześnie z niżej wymienionymi produktami lub substancjami.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie doksazosyny mogą nasilać:

- Inne leki obniżające ciśnienie krwi
- Leki rozszerzające naczynia krwionośne, azotany
- Inhibitory PDE-5 - u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie doksazosyny krwi mogą osłabiać:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
- Estrogeny
- Leki sympatykomimetyczne

Doksazosyna może osłabiać działanie dopaminy, efedryny, epinefryny, metaraminolu, metoksaminy oraz fenylefryny na ciśnienie tętnicze, 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 w 98 % z białkami osocza. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie się z białkami osocza: digoksyny, warfaryny, fenytoiny, 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).

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji z diuretykami tiazydowymi (np. furosemid), β -adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Brak jednak danych z badań interakcji tych leków.

Doksazosyna nasila działanie obniżające ciśnienie krwi innych leków alfa-adrenolitycznych oraz leków przeciwnadciśnieniowych.

W otwartym, randomizowanym, placebo-kontrolowanym badaniu u 22 zdrowych mężczyzn – ochotników podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu czterodniowej, doustnej terapii cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało 10% wzrost średniej wartości AUC doksazosyny. Nie odnotowano znaczącej statystycznie zmiany wartości C_{max} ani średniego okresu półtrwania doksazosyny. 10 % wzrost średniej wartości AUC dla doksazosyny podawanej równolegle

z cymetydyną jest zmianą osobniczo-zależną (27%) wzrostu średniej wartości AUC dla doksazosyny podawanej 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 w ciąży, dlatego też bezpieczeństwo stosowania doksazosyny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Doksazosynę należy stosować u kobiet w ciąży tylko w wypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Chociaż nie obserwowano działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, zaobserwowano zmniejszoną przeżywalność płodów po zastosowaniu wyjątkowo dużych dawek (około 300-krotnie przewyższających maksymalne dawki zalecane u ludzi) (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie doksazosyny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

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.

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 produktem Doxar, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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	zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	anoreksja, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, pragnienie
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	pobudzenie, niepokój, depresja, bezsenność, nerwowość, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy, bóle głowy, senność
	niezbyt często	udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, zmniejszone czucie, omdlenie, drżenie, apatia

	bardzo rzadko	przeculica, 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 naczyniowe	często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki
	niezbyt często	niedokrwienie obwodowe
	rzadko	zaburzenia mózgowo-naczyniowe
	bardzo rzadko	uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej
	niezbyt często	dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, omdlenia
	bardzo rzadko	bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa
	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 i oddawanie 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	łysienie, plamica, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból pleców, ból mięśni
	niezbyt często	ból stawów
	rzadko	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenie nerek i dróg moczowych	często	zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz
	niezbyt często	dyzuria, krwiomocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	rzadko	wielomocz
	bardzo rzadko	zaburzenia w oddawaniu moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w moczu i osoczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona diureza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja
	bardzo rzadko	ginekomastia, priapizm
	nieznana	wsteczna ejakulacja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
	niezbyt często	ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, błądność
	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, Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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 konieczności podjąć działania podtrzymujące.

Ze względu na wysoki stopień wiązania się doksazosyny z białkami osocza dializa jest nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Kod ATC: C02CA04 leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej
G04CA leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

Nadciśnienie tętnicze

Mechanizm działania doksazosyny polega na selektywnym i kompetycyjnym blokowaniu postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych. Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny wynika ze zmniejszenia oporu naczyniowego.

Po podaniu jednorazowej dawki dobowej działanie produktu utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego, mogą w tym czasie wystąpić reakcje ortostatyczne. Maksymalne działanie produktu następuje po 2–6 godzinach po podaniu. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wartość ciśnienia krwi podczas podawania doksazosyny była podobna w pozycji stojącej i leżącej. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano tolerancji na produkt Doxar, inaczej niż w przypadku nieselektywnych leków blokujących alfa-adrenoreceptory. W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna wpływa korzystnie na stężenie lipidów we krwi, istotnie obniżając całkowite stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w osoczu. Obserwowano istotne zwiększenie stosunku cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości pierwotnej). Kliniczne znaczenie powyższych zjawisk pozostaje nieustalone.

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.

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 zwiększa wrażliwość na insulinę u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Wykazano, że doksazosyna nie wywiera niekorzystnych skutków metabolicznych i nadaje się do stosowania 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

Doksazosyna podawana pacjentom z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy.

Efekt ten wynika z hamowania receptorów α_1 -adrenergicznych znajdujących się w komórkach zrębu mięśniowego i torebki gruczołu krokowego oraz w szyi 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 z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 godzinach od podania.

Metabolizm/Eliminacja

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania doksazosyny wynosi 22 godziny dlatego zalecane jest stosowanie produktu leczniczego Doxar 1 mg 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.)

Doksazosyna łączy się z białkami osocza w 98,3 %.

W znacznym stopniu jest metabolizowana, głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej niż 5% dawki doksazosyny jest wydalane w postaci niezmienionej. 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 w grupie pacjentów w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych. 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.

Mutogeneza

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
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

Doxar, 1 mg, tabletki –30 szt.

Doxar, 1 mg i 2 mg, tabletki –20 szt.
Doxar, 2 mg, tabletki – 30 szt.
Doxar, 4 mg, tabletki – 30 szt. lub 120 szt.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Doxar, 1 mg, tabletki: 4849
Doxar, 2 mg, tabletki: 4850
Doxar, 4 mg, tabletki: 4851

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.04.2023 r.