

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxorion, 1 mg, tabletki  
Doxorion, 2 mg, tabletki  
Doxorion, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Doxorion, 1 mg, tabletki*

1 tabletkę zawiera 1,21 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 1 mg doksazosyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletkę zawiera 24 mg laktozy.

*Doxorion, 2 mg, tabletki*

1 tabletkę zawiera 2,42 mg doksazosyny mezylanu, co odpowiada 2 mg doksazosyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletkę zawiera 24 mg laktozy.

*Doxorion, 4 mg, tabletki*

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletkę zawiera 48 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

*Doxorion, 1 mg, tabletki*

Tabletki niepowlekane barwy białej do białawej, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą H na jednej stronie i cyframi 01 na drugiej.

*Doxorion, 2 mg, tabletki*

Tabletki niepowlekane barwy białej do białawej, w kształcie kapsułki, z wytłoczonymi znakami H02 na jednej stronie i linią podziału na drugiej.  
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*Doxorion, 4 mg, tabletki*

Tabletki niepowlekane barwy białej do białawej, w kształcie rombu, z wytłoczonymi znakami H03 na jednej stronie i linią podziału na drugiej.  
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Doxorion jest wskazany w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego.
- objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostate hyperplasia – BPH).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### **Samoistne nadciśnienie tętnicze**

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę. Zależnie od skuteczności w indywidualnych przypadkach dawka dobową doksazosyny może być po 7 dniach do 14 dni zwiększona do 2 mg, następnie do 4 mg i wreszcie do 8 mg. Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym wynosi 2 do 4 mg doksazosyny raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny na dobę.

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 zwiększanie dawki do skutecznej dawki podtrzymującej.

#### **Łagodny rozrost gruczołu krokowego**

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4). W razie potrzeby 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 zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się 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.

#### **Osoby 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 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 zaburzoną czynnością nerek i nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów można stosować zwykłe dawkowanie. Jednakże dawka produktu 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 usuwana przez dializę.

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Podczas podawania doksazosyny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

#### **Dzieci i młodzież**

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

### Sposób podawania

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu Doxorion jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z uczuleniem na substancję czynną lub 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 niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepełnieniem pęcherza moczowego lub bezmoczem bez postępującej niewydolności nerek lub z nią.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Niedociśnienie ortostatyczne

###### Rozpoczęcie leczenia:

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne doksazosyny może u pacjentów, szczególnie na początku leczenia, wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości, lub rzadko, utratą przytomności (omdlenia). Zgodnie z ostrożną praktyką medyczną zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy ostrzec pacjentów, aby w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu wskutek zawrotów głowy lub osłabienia.

###### Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 zaburzeniami serca:

- obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej
- niewydolność serca z dużą pojemnością wyrzutową
- 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 może powodować zaostrzenie dolegliwości dławicowych.

###### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Podobnie jak w przypadku innych produktów metabolizowanych w całości w wątrobie, należy zachować szczególną przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Ze względu na brak klinicznego doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie zaleca się stosowania doksazosyny u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

###### Stosowanie z inhibitorami PDE-5:

Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami PDE-5 (takimi jak: sylденаfil, tadalafil oraz wardenafil) należy zachować ostrożność, ponieważ może to prowadzić do 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 inhibitorem PDE-5 od najmniejszej możliwej dawki. Należy również przestrzegać 6-godzinnego odstępu przed przyjęciem doksazosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

###### Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy:

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub leczonych w przeszłości tamsulozyną obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. intraoperative floppy iris syndrome – IFIS, wariant zespołu małej źrenicy). 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 zawiera laktozę

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

### **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 lub 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 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. Ponieważ nie ma danych dotyczących interakcji z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w podawaniu tych leków z doksazosyną.

Doksazosyna wiąże się z białkami osocza w 98%. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie się z białkami osocza digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub 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, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże, brakuje danych z oficjalnych badań nad interakcjami wymienionych leków.

Doksazosyna nasila działanie zmniejszające ciśnienie krwi innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W otwartym, randomizowanym badaniu kontrolowanym za pomocą placebo, przeprowadzonym na 22 zdrowych ochotnikach – mężczyznach, 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, nie powodowało natomiast żadnych istotnych statystycznie zmian w średnim  $C_{max}$  i średnim okresie półtrwania dla doksazosyny. Zwiększenie 10% średniego AUC dla doksazosyny podawanej jednocześnie z cymetydyną mieści się w zakresie różnicowania 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, brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksazosyny podczas ciąży. Dlatego w okresie ciąży należy stosować doksazosynę jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Choć 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 płodu (patrz punkt 5.3).

##### 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**

Ze względu 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 Doxorion, 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  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niezbyt często	Anoreksja, dna moczanowa, pragnienie, zwiększony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często	Niepokój, bezsenność, nerwowość, pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	Udar naczyniowy mózgu, 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	Niewyraźne widzenie
	Częstość nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbyt często	Szum w uszach
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	Kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, omdlenia, dławica piersiowa,
	Bardzo rzadko	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe
	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 jamie ustnej, nudności
	Niezbyt często	Zaparcia, wzdęcia i oddawanie wiatrów, 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	Zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka
	Bardzo rzadko	Pokrzywka, łysienie, plamica
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Często	Ból pleców, ból mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów

	Rzadko	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz
	Niezbyt często	Dyzuria, 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
<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	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, bladość
	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku
<i>Badania diagnostyczne</i>	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 181 C, 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 takie postępowanie okaże się niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość osocza. W razie konieczności należy następnie podać leki wazopresyjne. Należy też kontrolować czynność nerek i w razie potrzeby 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; antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: C02CA04

Leki 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie obwodowego 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 doksazosynę, 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.

Ze względu 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 µM.

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.

#### *Lagodny rozrost gruczołu krokowego*

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa<sub>1</sub>-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz w szyjce pęcherza moczowego.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoreceptora alfa<sub>1</sub>, 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 długotrwałego (do 48 miesięcy) leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi 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 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 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 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**

### Działanie rakotwórcze

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.

### Działanie mutagenne

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 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

### **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 PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 tabletek

### **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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Doxorion, 1 mg, tabletki: 23906

Doxorion, 2 mg, tabletki: 23907

Doxorion, 4 mg, tabletki: 23908

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2017

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