

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxanorm, 1 mg, tabletki  
Doxanorm, 2 mg, tabletki  
Doxanorm, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Doxanorm, 1 mg, tabletki:  
1 tabletka zawiera 1 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci mezylanu doksazosyny.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 40 mg.

Doxanorm, 2 mg, tabletki:  
1 tabletka zawiera 2 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci mezylanu doksazosyny.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 40 mg.

Doxanorm, 4 mg, tabletki:  
1 tabletka zawiera 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci mezylanu doksazosyny.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Doxanorm jest wskazany w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego
- objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BHP).

#### 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.

#### *Lagodny rozrost gruczołu krokowego*

Leczenie należy rozpoczynać 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.

#### Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

#### Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością 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 leku 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.

#### Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Dawkowanie u dzieci i młodzieży

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu Doxanorm jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na pochodne chinazoliny (np. 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, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicią pęcherza moczowego
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

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

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

##### Niedociśnienie ortostatyczne

*Rozpoczęcie leczenia:* Z uwagi 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 pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w razie 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 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 dusznicowych.

##### 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 PDE-5:

Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami PDE-5 (takimi, jak sildenafil, tadalafil, wardenafil) należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów 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-godzinnej przerwy przed przyjęciem doksazosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

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

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub leczonych w przeszłości tamsulosyną, zaobserwowano „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (ang. „*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*” IFIS, odmiana 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.

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

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

### 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.

## **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Obserwowano następujące interakcje doksazosyny, podawanej jednocześnie z niżej wymienionymi lekami 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.

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 badaniu z randomizacją, 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<sub>max</sub> 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, 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

Ze względu na nieznaną możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, należy zaprzestać karmienia piersią lub przerwać stosowanie produktu.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w okresie laktacji, ponieważ produkt kumuluje się w mleku karmiących samic szczura oraz nie ma informacji na temat przenikania produktu do mleka karmiących kobiet.

##### Wpływ na płodność

Patrz punkt 5.3

#### 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, mogą być pogorszone, szczególnie na początku leczenia, 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	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

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niezbyt często	Anoreksja, skaza 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 nocne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
<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, dusznica bolesna
	Bardzo rzadko	Bradykardia, arytmie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe
	Rzadko	Zaburzenia mózgowo-naczyniowe
	Bardzo rzadko	Uderzenie krwi do głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt 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, żółtaczką
<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
	Bardzo 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, krwimocz
	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	Wsteczna ejakulacja
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy podobne do objawów grypy, obrzęk uogólniony obrzęki obwodowe
	Niezbyt często	Bóle, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, bladeść
	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 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. Trzeba też monitorować 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; kod ATC: C02CA04

Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego; kod ATC: G04CA

*Nadciśnienie tętnicze*

Mechanizm działania, działanie farmakodynamiczne

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 leku utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia

tętniczego, mogą w tym czasie wystąpić reakcje ortostatyczne. Maksymalne działanie leku 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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 do ustalenia. 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 ramienia 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  $\mu$ 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.

#### *Lagodny rozrost gruczołu krokowego*

##### Mechanizm działania

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

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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



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

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Wełnianie

Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach od podania.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 65%.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm/Eliminacja

W znacznym stopniu jest metabolizowana, głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej, niż 5% dawki doksazosyny jest wydalane w postaci niezmienionej.

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania wynosi 22 godziny, dzięki czemu możliwe jest dawkowanie raz na dobę.

### Specjalne grupy pacjentów

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 leków w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Badania w grupie pacjentów w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Karcynogeneza*

Długotrwałe (do 24 miesięcy) podawanie doksazosyny w diecie, w maksymalnych tolerowanych dawkach 40 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 120 mg/kg mc./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/dobę.

### *Mutageneza*

Badania mutagenności nie wskazują na jakiegokolwiek mutagenne działanie leku 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./dobę, 4-krotność ekspozycji AUC uzyskiwanej przy dawce dla ludzi wynoszącej 12 mg/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  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

## **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 z folii Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku  
30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)

## **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

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

Doxanorm, 1 mg, tabletki: 8543  
Doxanorm, 2 mg, tabletki: 8544  
Doxanorm, 4 mg, tabletki: 8545

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

Doxanorm, 1 mg, tabletki:  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2001 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.02.2011 r.

Doxanorm, 2 mg, tabletki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.02.2011 r.

Doxanorm, 4 mg, tabletki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.02.2011 r.

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