

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kamiren, 2 mg, tabletki

Kamiren, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg lub 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*), w postaci doksazosyny mezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	2 mg, tabletki	4 mg, tabletki
laktoza jednowodna	40 mg	80 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

2 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kamiren jest wskazany w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego,
- objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy określić indywidualnie u każdego pacjenta, w zależności od osiągniętych efektów i ewentualnych działań niepożądanych.

Tabletki należy połykać, popijając wodą.

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Leczenie należy rozpocząć od 1 mg raz na dobę. W indywidualnych przypadkach po 1 do 2 tygodni dawkę można zwiększyć do 2 mg doksazosyny raz na dobę, a następnie do 4 mg doksazosyny raz na dobę, wreszcie do 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Średnia dawka podtrzymująca wynosi 2 do 4 mg doksazosyny raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka to 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 (BPH)

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4). W razie potrzeby po 1 do 2 tygodni dawkę można zwiększyć do 2 mg doksazosyny raz na dobę, a następnie do 4 mg raz na dobę, w zależności od reakcji pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka dobową to 8 mg.

Lekarz określa czas trwania terapii.

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki doksazosyny u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak dawka produktu leczniczego powinna być możliwie jak najmniejsza a zwiększanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów można stosować standardowe dawki. Jednakże dawka produktu leczniczego powinna być możliwie jak najmniejsza, a zwiększanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą. Doksazosyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i nie może być usuwana metodą dializoterapii.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kamiren u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na doksazosynę, inne 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 i jednoczesnym przekrwieniem górnej części dróg moczowych, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamieniami w pęcherzu moczowym,
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z inkontynencją z przepełnienia lub bezmoczem z postępującą niewydolnością nerek lub bez niej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie ortostatyczne

Rozpoczęcie leczenia

W związku z blokowaniem receptorów alfa przez doksazosynę, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne objawiające się zawrotami głowy i osłabieniem, a także, rzadko, utratą przytomności (omdlenie), w szczególności na początku leczenia. Dlatego też na początku leczenia należy monitorować ciśnienie tętnicze w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia objawów

ortostatycznych. Należy poinformować pacjenta, żeby unikał sytuacji grożących urazem, jeśli na początku leczenia doksazosyną pojawiają się zawroty głowy lub osłabienie.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować ostrożność podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi ciężkimi chorobami serca:

- obrzęk płuc na skutek zwężenia zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej,
- niewydolność serca przy wysokiej pojemności wyrzutowej,
- prawokomorowa niewydolność serca na skutek zatoru płucnego lub wysięku osierdziowego,
- 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

Tak jak w przypadku innych leków w pełni metabolizowanych przez wątrobę, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), doksazosynę należy podawać bardzo ostrożnie. Z uwagi na brak klinicznego doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby podawanie produktu tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafil, tadalafil i wardenafil), gdyż obie substancje mają działanie rozszerzające naczynia krwionośne i mogą powodować niedociśnienie objawowe u niektórych pacjentów. Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 wyłącznie, jeśli pacjent jest stabilny hemodynamicznie w trakcie leczenia alfa-adrenolitykami. Ponadto zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 od najmniejszej możliwej dawki oraz zachowanie 6-godzinnej przerwy od podania doksazosyny. Nie przeprowadzono badań z użyciem leków o przedłużonym uwalnianiu zawierających doksazosynę.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, rodzaj zespołu małej źrenicy) obserwowano podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów leczonych obecnie lub wcześniej tamsulosyną. Zgłaszano również pojedyncze przypadki występowania śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas leczenia innymi lekami alfa₁-adrenolitycznymi, dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego działania niepożądanego w przypadku stosowania tej grupy produktów leczniczych. Ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia liczby powikłań proceduralnych podczas operacji zaćmy, należy pouczyć pacjenta, aby poinformował chirurga operującego zaćmę o aktualnym lub wcześniejszym stosowaniu leków alfa₁-adrenolitycznych.

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.

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.

Substancje pomocnicze

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

Kamiren zawiera sól. Ten 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 Kamiren podawanego 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%. Dane uzyskane z badań *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wskazują, że doksazosyna nie wpływa na wiązanie digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny z białkami.

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).

Nie obserwowano niepożądanych interakcji podczas stosowania doksazosyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu jednocześnie z diuretykami tiazydowymi, furosemidem, lekami beta-adrenolitycznymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami urykozurycznymi i przeciwzakrzepowymi. Brak jednak danych z oficjalnych badań nad interakcjami leków.

Doksazosyna nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą otwartą z udziałem 22 zdrowych ochotników płci męskiej, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu czterodniowego doustnego leczenia cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie średniego AUC doksazosyny oraz brak statystycznie istotnych zmian średniej wartości C_{max} oraz średniego okresu półtrwania doksazosyny. 10% zwiększenie średniej wartości AUC doksazosyny podawanej z cymetydyną mieści się w zakresie odchylenia międzypersonicznego (27%) średniej wartości AUC 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 brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania doksazosyny w ciąży. Z tego powodu w ciąży wolno stosować doksazosynę wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści są większe niż ryzyko. Mimo, że nie obserwowano działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, stwierdzono zmniejszone przeżycie płodów u zwierząt w przypadku zastosowania bardzo dużych dawek (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.

Wskazanie dotyczące łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza na początku leczenia, produktem Kamiren, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu oddechowego, zakażenia dróg moczowych				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne na lek			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		anoreksja, dna moczanowa, pragnienie, zwiększone łaknienie, jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		pobudzenie, depresja, lęk,			

		bezsenna, nerwowość, chwiejność emocjonalna			
Zaburzenia układu nerwowego	senność, zawroty głowy, ból głowy	incydent naczyniowo - mózgowy, niedoczulica, omdlenie, drżenie, apatia		przeczulica, sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary senne, utrata pamięci, zawroty głowy związane z postawą ciała, parestezja	
Zaburzenia oka	zaburzenia akomodacji	łzawienie, światłowstręt		niewyraźne widzenie	śródooperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	szum uszny			
Zaburzenia serca	kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej	dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, omdlenia		bradykardia, zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostacyjne, niedociśnienie tętnicze, obrzęki	niedokrwienie obwodowe	zaburzenia mózgowo-naczyniowe	uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa	krwawienie z nosa, zapalenie gardła	obrzęk krtani	skurcz oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności	zaparcie, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych		cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczk	
Zaburzenia skóry i	świąd	wysypka		pokrzywka,	

tkanki podskórnej		skórna		łysienie, plamica	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból mięśni	ból stawów	kurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zapalenie pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz	bolesne oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, krwiomocz,	wielomocz	zwiększenie diurezy, zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększone stężenie kreatyniny w moczu i osoczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		ginekomastia, priapizm	wytrysk nasienia wsteczny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony	ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, bladeść		zmęczenie, złe samopoczucie, obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku	
Badania diagnostyczne		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

Jeśli przedawkowanie spowoduje niedociśnienie, pacjenta należy natychmiast ułożyć w pozycji na wznak z głową w dół. W poszczególnych przypadkach można też zastosować inne środki podtrzymujące. Ze względu na fakt, że doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie zaleca się dializowania.

Jeśli ta metoda nie jest właściwa, wstrząs należy zwalczać z użyciem płynów zwiększających objętość osocza. Jeśli to konieczne, następnie należy zastosować lek obkurczający naczynia. W razie konieczności należy monitorować czynność nerek.

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

Doksazosyna działa rozszerzająco na naczynia poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych alfa₁-adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego 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.

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 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.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Doksazosyna zmniejsza kurczliwość mięśni gładkich górnego odcinka cewki moczowej i mięśni gruczołu krokowego otaczających i zwierających ujście cewki moczowej. Dzięki rozluźnieniu mięśni wydalanie moczu jest ułatwione, co w znacznym stopniu łagodzi dolegliwości u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Wpływ doksazosyny na prawidłowe ciśnienie tętnicze jest nieistotny. Skutki leczenia są widoczne już w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia i wzrastają w następnych tygodniach.

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 zażyciu doksazosyna dobrze się wchłania i osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2 godzinach od podania.

Metabolizm i 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).

Z białkami osocza wiąże się prawie całkowicie (98,3%). Doksazosyna 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.

Mutageneza

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
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan
Laktoza jednowodna

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 Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku

Opakowanie: 30 tabletek (3 blistry po 10 szt.)

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg: pozwolenie nr 4913

4 mg: pozwolenie nr 4914

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.04.2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.04.2013 r.

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