

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoxon 1, 1 mg, tabletki

Zoxon 2, 2 mg, tabletki

Zoxon 4, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 1 mg, 2 mg lub 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) (w postaci mezylanu doksazosyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką Zoxon 1 zawiera 40 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletką Zoxon 2 zawiera 40 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletką Zoxon 4 zawiera 80 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Zoxon 1: prawie białe tabletki o średnicy około 7 mm, z wytłoczeniem „ZX” i „1” po jednej stronie.

Zoxon 2: prawie białe, podłużne tabletki o wymiarach około 9 mm x 4,5 mm, z linią podziału oraz wytłoczeniem „ZX” i „2” po jednej stronie.

Zoxon 4: prawie białe, podłużne tabletki o wymiarach około 12 mm x 6 mm, z linią podziału oraz wytłoczeniem „ZX” i „4” po jednej stronie.

Tabletki Zoxon 2 i Zoxon 4 można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zoxon jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Leczenie należy rozpoczynać 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 doksazosyny wynosi 16 mg 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 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 doksazosyny wynosi 8 mg na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania:

dzień 1.–8. 1 tabletki Zoxon 1 (1 mg doksazosyny) raz na dobę

dzień 9.–14. 2 tabletki Zoxon 1 (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 zwykłe dawkowanie. Jednakże dawka produktu powinna być możliwie jak najmniejsza, zwiększanie zaś dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka doksazosyny pozostaje niezmieniona u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Nie wykazano też, aby stosowanie doksazosyny nasilało istniejącą niewydolność nerek, dlatego w tej grupie pacjentów możliwe jest stosowanie zazwyczaj zalecanej dawki. Jednakże dawka produktu leczniczego powinna być możliwie najmniejsza, zaś zwiększanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego nie może być usuwana przez dializę.

Zaburzenia czynności wątroby

Podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletkę należy połączyć w całości, popijając wodą. Czas trwania leczenia określa lekarz.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Zoxon jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na pochodne chinazoliny (np.: prazosynę, terazosynę) 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 pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie ortostatyczne

Rozpoczęcie leczenia

Z uwagi na właściwości alfa-adrenolityczne doksazosyny u pacjentów może wystąpić, szczególnie na początku leczenia, 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, aby w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

Podobnie jak w przypadku innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, 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 zatorem 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.). Ze względu na brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu doksazosyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby podawanie produktu Zoxon tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie z inhibitorami PDE-5

Podczas jednoczesnego podawania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) (np. sildenafilu, tadalafilu, wardenafilu) i doksazosyny należy zachować ostrożność, gdyż oba leki działają rozszerzająco na naczynia krwionośne i może to prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego niedociśnienia tętniczego. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, zaleca się rozpoczęcie terapii inhibitorami PDE-5 tylko wtedy, gdy pacjent leczony alfa-adrenolitykami jest stabilny hemodynamicznie. Ponadto zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami PDE-5 od najmniejszej możliwej dawki oraz przestrzeganie 6-godzinnego odstępu czasu przed przyjęciem doksazosyny. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów poddanych operacji usunięcia zaćmy

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub leczonych w przeszłości tamsulosyną, zaobserwowano „śródooperacyjny 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. Przed zabiegiem należy poinformować okulistę o stosowaniu alfa-1-adrenolityków obecnie lub w przeszłości, ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia liczby powikłań proceduralnych w trakcie operacji usunięcia zaćmy.

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.

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

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Działanie przeciwnadciśnieniowe 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).

Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny może być osłabione przez:

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

Doksazosyna może osłabiać działanie dopaminy, efedryny, epinefryny, metaraminolu, metoksaminy oraz fenylefryny wywierane na ciśnienie tętnicze krwi oraz naczynia krwionośne. 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 użyciem ludzkiego osocza nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie się z białkami osocza digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny.

Badania *in vitro* sugerują, 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, lekami beta-adrenolitycznymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże brak jest danych z oficjalnych badań nad interakcjami wymienionych leków.

Doksazosyna nasila hipotensyjne działanie innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W otwartym randomizowanym badaniu z kontrolowanym za pomocą placebo, przeprowadzonym na 22 zdrowych ochotnikach - mężczyznach, po podaniu pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w 1. dniu czterodniowego schematu leczenia cymetydyną podawaną doustnie (400 mg dwa razy na dobę), wartość średnia AUC doksazosyny wzrosła o 10%, a wartość średnia C_{max} i średni okres półtrwania doksazosyny nie wykazały istotnych statystycznie zmian.

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 oceny wyników badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W związku z tym, że brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w czasie ciąży nie zostało ustalone. Z tego względu doksazosyna powinna być stosowana w okresie ciąży tylko wówczas, gdy w opinii lekarza potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Chociaż badania na zwierzętach nie wykazały żadnego działania teratogennego, zaobserwowano, że po podaniu wyjątkowo dużych dawek (około 300-krotnie przewyższających maksymalne dawki zalecane u ludzi) obserwowano u zwierząt zmniejszenie wskaźnika przeżywalności 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

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 leczniczym Zoxon, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia produktem leczniczym z doksazosyną zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane z częstością występowania: 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).

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	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
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	anoreksja, skaza moczanowa, pragnienie, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	niepokój, bezsenność, nerwowość, pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu	często	senność, zawroty głowy, ból głowy

nerwowego	niezbyt często	udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, omdlenia, drżenie, apatia
	bardzo rzadko	przeczulica, sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary nocne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	często	zaburzenia akomodacji
	niezbyt często	łzawienie, światłowstręt
	bardzo rzadko	niewyraźne widzenie
	częstość nieznana	śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	niezbyt często	szum w uszach
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej
	niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, omdlenia, dławica piersiowa
	bardzo rzadko	bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki
	niezbyt często	niedokrwienie obwodowe
	rzadko	zaburzenia mózgowo-naczyniowe
	bardzo rzadko	uderzenie krwi do głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej 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	zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd
	niezbyt często	wysypka
	bardzo rzadko	pokrzywka, łysienie, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból pleców, ból mięśni
	niezbyt często	ból stawów
	bardzo rzadko	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	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
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja
	bardzo rzadko	ginekomastia, priapizm
	częstość nieznana	wsteczna ejakulacja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy podobne do objawów grypy, 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 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 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

Doksazosyna działa rozkurczająco na naczynia krwionośne poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Po podaniu jednorazowej dawki dobowej działanie produktu leczniczego utrzymuje się przez 24 godziny. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego, mogą w tym czasie wystąpić reakcje ortostatyczne. Maksymalne działanie produktu występuje po 2 do 6 godzin po podaniu. Wartość ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest podczas leczenia zbliżona zarówno w pozycji stojącej jak i leżącej. W przeciwieństwie do nieselektywnych leków alfa-adrenolitycznych, podczas długotrwałego leczenia doksazosyną nie obserwowano tolerancji na lek. W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna korzystnie wpływa 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, hamuje agregację płytek i zwiększa aktywność 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

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa1-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz w szyjce pęcherza moczowego.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A alfa1-adrenoreceptora, 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

Wełnianie

Doksazosyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenie w osoczu 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* sugerują, 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
Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze od 10°C do 25°C. Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku

Zoxon 1: 15 lub 30 tabletek (1 lub 2 blistry zawierające po 15 tabletek)

Zoxon 2: 10, 30 lub 90 tabletek (1, 3 lub 9 blistrów zawierających po 10 tabletek, 2 lub 6 blistrów zawierających po 15 tabletek)

Zoxon 4: 30, 90 lub 100 tabletek (3, 9 lub 10 blistrów zawierających po 10 tabletek, 2 lub 6 blistrów zawierających po 15 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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zoxon 1: Pozwolenie nr 9033

Zoxon 2: Pozwolenie nr 9034

Zoxon 4: Pozwolenie nr 9035

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 czerwca 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2022