

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adadox, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka Adadox 4 mg zawiera 48 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

- Pierwotne nadciśnienie tętnicze. Produktu leczniczego Adadox nie należy stosować w leczeniu pierwszego rzutu. Można go stosować w monoterapii u pacjentów, którzy nie reagują na inne produkty lecznicze lub występują u nich przeciwwskazania do ich stosowania. Stosowanie powinno być ewentualnie ograniczone do leczenia drugiego lub trzeciego rzutu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostate hyperplasia – BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Lek Adadox może być przyjmowany rano lub wieczorem.

Nadciśnienie tętnicze:

Produkt leczniczy Adadox przyjmuje się raz na dobę: dawka początkowa wynosi 1 mg, w celu zmniejszenia do minimum ryzyka niedociśnienia ortostatycznego i (lub) omdlenia (patrz punkt 4.4).

Następnie dawkę można zwiększyć do 2 mg po kolejnym jednym do dwóch tygodni leczenia, a później do 4 mg w razie konieczności. U większości pacjentów reagujących na podawanie produktu leczniczego Adadox odpowiedź występuje przy dawce 4 mg lub mniejszej. W razie konieczności dawkowanie można zwiększyć do 8 mg lub maksymalnej dawki zalecanej 16 mg.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego:

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Adadox wynosi 1 mg raz na dobę w celu zmniejszenia do minimum ryzyka niedociśnienia ortostatycznego i (lub) omdlenia (patrz punkt 4.4).

W zależności od parametrów urodynamicznych i objawów występujących u pacjenta dawkowanie można następnie zwiększyć do 2 mg, a później do 4 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 8 mg.

Zalecany odstęp przed kolejną zmianą dawki wynosi 1–2 tygodnie. Typowa zalecana dawka dobowa

wynosi 2–4 mg.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku Adadox u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Dawkowanie jak u dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby/nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Ponieważ właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie zmieniają się, dlatego też zaleca się typowe dawkowanie jak dla dorosłych. W związku z możliwością występowania nadwrażliwości u niektórych z tych pacjentów, konieczna może być szczególna ostrożność na początku leczenia. Doksazosyna nie ulega dializie.,

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Dane dotyczące wpływu leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), są ograniczone w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku każdego leku całkowicie metabolizowanego przez wątrobę, doksazosynę należy podawać z ostrożnością pacjentom z udokumentowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Sposób podania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana w:

- Nadwrażliwości na substancję czynną lub inne 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 kamicią pęcherza moczowego,
- w okresie laktacji (tylko wskazanie do nadciśnienia tętniczego patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym (tylko wskazanie do łagodnego rozrostu gruczołu krokowego)

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początek leczenia:

W związku z tym, że doksazosyna blokuje receptory alfa, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne z objawami zawrotów głowy i osłabienia oraz rzadko utratą przytomności (omdleniem), w szczególności na początku leczenia (patrz punkt 4.2). W związku z tym wskazana jest kontrola ciśnienia tętniczego w początkowym okresie leczenia, aby zmniejszyć do minimum ryzyko efektów ortostatycznych.

Wprowadzając terapię dowolnym skutecznym lekiem alfa-adrenolitycznym należy poinformować pacjenta, w jaki sposób unikać objawów wynikających z niedociśnienia ortostatycznego oraz jakie działania należy podjąć w przypadku ich wystąpienia. Pacjent powinien zostać ostrzeżony, aby unikać sytuacji, w których może dojść do urazu, jeśli wystąpią zawroty głowy lub osłabienie podczas rozpoczynania leczenia doksazosyną.

Pacjenci na diecie niskosodowej lub leczeni diuretykami wydają się bardziej wrażliwi na potencjalne zaburzenia posturalne.

Stosowanie u pacjentów z ostrymi zaburzeniami serca:

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi poważnymi zaburzeniami serca:

- obrzęk płuc wskutek zwężenia aorty lub zastawki dwudzielnej
- niewydolność serca z dużą pojemnością minutową
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorom płucnym lub wysiękiem osierdziowym
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania

U pacjentów z ciężkim niedokrwieniem serca zbyt szybki lub znaczny spadek ciśnienia krwi może spowodować nasilenie dolegliwości dławicowych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków metabolizowanych w całości przez wątrobę, należy zachować ostrożność podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Ponieważ nie ma danych klinicznych w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie doksazosyny u tych pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie z inhibitorami PDE-5:

W przypadku jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami fosfodiesterazy-5 (np. sydenafilem, tadalafilami i wardenafilem) należy zachować ostrożność, ponieważ oba leki rozszerzają naczynia krwionośne i mogą prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego niedociśnienia. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego zaleca się wprowadzanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 jedynie u pacjentów ustabilizowanych hemodynamicznie, którym podaje się leki blokujące receptory alfa. Ponadto zaleca się, aby podawanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 rozpoczynać od możliwie najmniejszej dawki i zachowywać sześciogodzinną przerwę po przyjęciu doksazosyny. Nie przeprowadzono badań doksazosyną przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy:

U niektórych pacjentów leczonych tamsulozyną obecnie lub w przeszłości podczas operowania zaćmy obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. intraoperative floppy iris syndrome – IFIS, wariant zespołu małej źrenicy). W pojedynczych przypadkach zespół ten występował u pacjentów leczonych innymi lekami blokującymi receptory alfa-1, dlatego nie można wykluczyć takiego działania w całej grupie leków. IFIS może powodować zwiększenie występowania powikłań podczas zabiegu operowania zaćmy. Przed operacją chirurg okulista powinien zostać powiadomiony o tym, że pacjent jest lub był leczony lekami blokującymi receptory alfa-1.

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 wiele objawów związanych z łagodnym przerostem gruczołu krokowego i oba zaburzenia mogą współistnieć. Należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem terapii doksazosyną w leczeniu objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

Adadox zawiera laktozę monohydrat

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

Adadox zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil):

Jednoczesne stosowanie doksazosyny z inhibitorem PDE-5 może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań z doksazosyną o przedłużonym uwalnianiu.

Doksazosyna jest silnie związana z białkami osocza. Dane z badań osocza ludzkiego *in vitro* wskazują, że doksazosyna nie ma wpływu na wiązanie digoksyny, fenytoiny, warfaryny lub indometacyny z białkami.

Typowe preparaty doksazosyny podawano z diuretykami tiazydowymi, furosemidem, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego lub lekami przeciwzakrzepowymi a w praktyce klinicznej nie stwierdzono interakcji lekowych. Nie ma jednak danych z formalnych badań interakcji lekowych.

Doksazosyna może wpływać na aktywność reninową osocza i wydalanie kwasu wanilinomigdałowego z moczem. Należy to uwzględnić podczas interpretacji danych laboratoryjnych.

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).

Doksazosyna nasila działanie innych leków blokujących receptory alfa i innych leków przeciwnadciśnieniowych polegające na zmniejszeniu ciśnienia tętniczego.

W otwartym, randomizowanym, badaniu z grupą kontrolną, z udziałem 22 zdrowych ochotników (mężczyzn) podawanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w 1. dniu trwającego cztery dni cyklu podawania doustnego cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało 10% wzrost średniego pola pod krzywą (ang. area under the curve – AUC) doksazosyny, przy braku znamienych statystycznie zmian średniego C_{max} i średniego okresu półtrwania doksazosyny. Wzrost średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z cymetydyną o 10% mieści się w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z placebo.

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie doksazosyny; doksazosyna może obniżać ciśnienie krwi i reakcje naczyniowe na dopaminę, efedrynę, epinefrynę, metaraminol, metoksaminę i fenylefrynę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wskazanie w nadciśnieniu tętniczym:

Ciąża:

Ponieważ nie przeprowadzono dokładnych badań z odpowiednią grupą kontrolną, z udziałem kobiet w ciąży, nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania doksazosyny w okresie ciąży. W związku z tym doksazosynę należy w okresie ciąży stosować jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Choć w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego, po ekstremalnie dużych dawkach stwierdzono zmniejszenie przeżywalności płodów u zwierząt (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Wykazano, że wydalanie doksazosyny do mleka matki jest bardzo niskie (przy względnej dawce dla niemowląt poniżej 1%), jednak dane dotyczące badań u ludzi są bardzo ograniczone. Nie można

wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia, dlatego doksazosynę należy stosować tylko wtedy, gdy w opinii lekarza potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Wskazanie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego:
Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Adadox może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Nadciśnienie tętnicze: W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, najczęstsze reakcje związane z terapią doksazosyną były typu posturalnego (rzadko związane z omdleniami) lub niespecyficzne.

Łagodny przerost gruczołu krokowego: Doświadczenie w kontrolowanych badaniach klinicznych wskazuje na podobny profil zdarzeń niepożądanych, jak w przypadku nadciśnienia.

Następujące działania niepożądane były obserwowane i zgłaszane podczas leczenia doksazosyną z następujących częstotliwościami:

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 ($\leq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | 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 ($\leq 1/10\ 000$) | Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | | Zakażenia dróg oddechowych zakażenia dróg moczowych | | | | |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | | | | niedokrwistość | Leukopenia, trombocytopenia | |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | | | Polekowe reakcje alergiczne | | | |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | | | Dna moczanowa, zwiększony apetyt, anoreksja, pragnienie, hipokaliemia | Hipoglikemia | | |

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Zaburzenia psychiczne | | | Pobudzenie, depresja, lęk, bezsenność, nerwowość, chwiejność emocjonalna | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | senność, zawroty głowy, ból głowy | Zaburzenia krążenia mózgowego, hipostezja, omdlenia, drżenie, apatia | | Koszmary senne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje | |
| Zaburzenia oka | | Zaburzenia akomodacji | Światłowstręt, nadmierne łzawienie | | Zaburzenia widzenia | Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zawroty głowy o podłożu błędnikowym | Szumy uszne | | | |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie, tachykardia | Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego | | Bradykardia, zaburzenia rytmu serca | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne | Niedokrwienie obwodowe | Zaburzenia mózgowo-naczyniowe | Uderzenia krwi | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa | Krwawienie z nosa, zapalenie gardła | Obrzęk krtani | Skurcz oskrzeli | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | Ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności | Zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka | | Zaburzenia smaku | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Nieprawidłowe parametry czynności | | Cholestaza, zapalenie wątroby, | |

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| | | | wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych | | żółtaczką | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | | Świąd | Wysypka | | Pokrzywka, wypadanie włosów, plamica | |
| <i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i> | | Ból pleców, ból mięśni | Bóle stawów | Kurcze mięśni, osłabienie mięśniowe sztywność mięśni | | |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | | Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu | Bolesne oddawanie moczu, częstomocz, hematuria | Wielomo- cz | Zwiększona diureza, zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia mocznika w osoczu i kreatyniny, wielomocz | |
| <i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</i> | | | Impotencja | | Ginekomastia , priapizm | Wytrysk wsteczny |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | | Oslabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobn e, obrzęk obwodowy | Ból, obrzęk twarzy, obrzęk ogólny, dreszcze, gorączka, bladość | Obniżona temperatur a ciała u osób w podeszłym wieku | Zmęczenie, złe samopoczucie | |
| <i>Badania diagnostyczne</i> | | | Zwiększenie masy ciała | | | |

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.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku, gdy przedawkowanie doprowadzi do niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy niezwłocznie ułożyć na plecach z głową niżej. W zależności od przypadku można zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

Jeśli takie postępowanie okaże się niewystarczające, wstrząs należy najpierw leczyć płynem zwiększającym objętość osocza. W razie potrzeby następnie należy zastosować lek obkurczający naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i w razie potrzeby zastosować wspomaganie.

Nie zaleca się wykonywania dializy, ponieważ doksazosyna silnie wiąże się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: C02CA04

Mechanizm działania

Doksazosyna jest silnym i selektywnym antagonistą postsynaptycznych receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Wynikiem tego działania jest obniżenie systemowego ciśnienia krwi. Doksazosyna jest odpowiednia do doustnego podawania raz dziennie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Efekt farmakodynamiczny

Wykazano, że doksazosyna nie przyczynia się do niekorzystnych skutków metabolicznych i nadaje się do stosowania u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, dną moczanową i insulinoopornością.

Doksazosyna jest odpowiednia do stosowania u pacjentów ze współistniejącą astmą, przerostem lewej komory serca oraz u pacjentów w podeszłym wieku. W przeciwieństwie do nieselektywnych substancji blokujących receptory alfa-adrenergiczne, nie zaobserwowano tolerancji podczas długotrwałego leczenia doksazosyną. Wzrost aktywności reninowej osocza i tachykardię obserwowano tylko w rzadkich przypadkach podczas kontynuowania leczenia. Wykazano, że leczenie doksazosyną prowadzi do regresji przerostu lewej komory, zahamowania agregacji płytek krwi i zwiększonej aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Dodatkowo doksazosyna poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów z zaburzeniami wrażliwości na insulinę.

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym terapia doksazosyną wiązała się z poprawą zaburzeń erekcji. Ponadto odnotowano mniej przypadków zaburzeń erekcji u pacjentów leczonych doksazosyną niż u pacjentów leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Oprócz działania przeciwnadciśnieniowego, doksazosyna, w badaniach długoterminowych doprowadziła do niewielkiego obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu, cholesterolu LDL i trójglicerydów, co może być szczególnie korzystne dla pacjentów z hiperlipidemią towarzyszącą. Zaobserwowano niewielki wzrost stosunku HDL/cholesterol całkowity (około 4 do 13% wartości początkowej). Ma więc przewagę nad diuretykami i beta-adrenolitykami, które negatywnie wpływają na te parametry. Wiadomo, że zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i zwiększone stężenie lipidów w osoczu są związane z chorobą wieńcową.

Podawanie doksazosyny pacjentom z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego powoduje znaczną poprawę urodynamiki i objawów. Uważa się, że działanie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego wynika z selektywnej blokady receptorów alfa-adrenergicznych zlokalizowanych w błonie mięśniowej torebki gruczołu krokowego oraz szyi pęcherza moczowego.

Jedna dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi, które utrzymuje się przez 24 godziny. Po podaniu następuje stopniowe obniżenie ciśnienia krwi; Na początku leczenia mogą

wystąpić działania ortostatyczne. Największy spadek ciśnienia krwi uzyskuje się około 2 do 6 godzin po podaniu.

Podczas leczenia doksazosyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciśnienie krwi będzie równe w pozycji leżącej i stojącej.

Badanie *in vitro* wykazało właściwości przeciwutleniające 6' i 7' hydroksymetabolitów doksazosyny w stężeniach 5 mikromolowych.

Analiza pośrednia badania Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) wykazała, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i co najmniej 1 innym głównym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej (ang. coronary heart disease, CHD) leczonych doksazosyną występowało podwójne ryzyko zastoicznej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF), z 25% wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich chorób sercowo-naczyniowych (ang. major cardiovascular disease, CVD) w porównaniu z pacjentami leczonymi chlortalidonem. W wyniku tych ustaleń odstawiono grupę doksazosyny w ALLHAT. Nie stwierdzono różnicy w śmiertelności. Wyniki mogą być mylone z różnymi kwestiami, takimi jak różnice w działaniu na skurczowe ciśnienie krwi i odstawienie leków moczopędnych w grupie leczonej doksazosyną przed rozpoczęciem leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Doksazosyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym u ludzi (młodych dorosłych mężczyzn lub osoby starsze obu płci) a około 2/3 dawki jest biodostępna.

Metabolizm/ Eliminacja:

Eliminacja z osocza zachodzi w dwóch fazach. Około 98% doksazosyny wiąże się z białkami osocza. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, mniej niż 5% dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej doksazosyny. Doksazosyna jest metabolizowana głównie poprzez O-demetylację i hydroksylację.

Doksazosyna jest intensywnie metabolizowana u ludzi i u badanych gatunków zwierząt, przy czym wydalanie z kałem jest dominującą drogą wydalania.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 22 godziny, co sprawia, że lek można stosować raz na dobę.

Po doustnym podaniu doksazosyny stężenie metabolitów w osoczu jest niskie. Najbardziej aktywny metabolit (6'-hydroksyowy) występuje u człowieka w jednej czwartej stężenia w osoczu związku macierzystego, co sugeruje, że aktywność przeciwnadciśnieniowa jest głównie spowodowana doksazosyną. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz wpływu leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). W badaniu klinicznym 12 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu pojedynczej dawki doustnej doksazosyny stwierdzono wzrost pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) wynoszący 43% i spadek klirensu o 40%. Podobnie jak w przypadku każdego leku całkowicie metabolizowanego przez wątrobę, doksazosynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

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 u osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych na zwierzętach dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i tolerancji przez układ pokarmowy nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Chociaż w badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano skutków teratogennych, u zwierząt zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności płodu w dawkach około 300 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla człowieka.

Badania przeprowadzone na karmiących szczurach, którym podano doustnie pojedynczą dawkę promieniotwórczej doksazosyny, wykazały kumulację w mleku szczurów (maksymalne stężenie 20-razy większe niż stężenie w osoczu matki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
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 szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium:

Wielkości opakowań: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 140 tabletek

Pojemniki z HDPE z zamknięciem z PP:

Wielkości opakowań: 100 tabletek

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18845

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.2011 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.02.2023