

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Doxan 4; 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 4 mg *Doxazosinum* (doksazosyny) w postaci mezylanu doksazosyny.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 180 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, obustronnie wypukłe tabletki o kształcie rombu, z napisem „APO” po jednej stronie i „D4” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie objawów dyzurycznych wywołanych łagodnym przerostem gruczołu krokowego (BPH). Objawy dyzuryczne: uczucie nagłego parcia na mocz, zmniejszenie strumienia moczu, przerywane oddawanie moczu, oddawanie moczu po kropli, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, konieczność oddawania moczu w nocy, częstomocz, uczucie pieczenia w cewce moczowej.
Doksazosynę można stosować u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i z nadciśnieniem;
- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, np.: z moczopędnymi lekami tiazydowymi, preparatami blokującymi receptory adrenergiczne typu beta, antagonistami wapnia i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia objawów i skuteczności leczenia u danego pacjenta.

Doksazosynę podaje się raz na dobę, o tej samej porze rano lub wieczorem. Tabletki stosuje się przed lub po posiłku, popijając niewielką ilością płynu.

Na początku leczenia, by zminimalizować ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej lub omdlenia, we wszystkich wskazaniach należy stosować dawkę początkową wynoszącą 1 mg, podawaną raz na dobę.

Leczenie objawów dyzurycznych wywołanych łagodnym przerostem gruczołu krokowego: zalecana początkowa jednorazowa dawka dobową wynosi 1 mg. W razie konieczności, dawka dobową może być zwiększona do 2 mg, następnie do 4 mg, a nawet do 8 mg. Maksymalna dawka dobową, podawaną raz na dobę, wynosi 8 mg. Po zwiększeniu dawki zaleca się pacjentowi codzienne kontrolowanie ciśnienia krwi. Nie należy zwiększać dawki doksazosyny częściej, niż co 1 – 2 tygodnie.

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi: zalecana początkowa jednorazowa dawka dobową wynosi 1 mg. W razie konieczności, dawka dobową może być zwiększona do 2 mg na dobę, następnie do 4 mg, 8 mg, a nawet do 16 mg. Maksymalna dawka dobową, podawaną raz na dobę, wynosi 16 mg. Pacjentowi zaleca się kontrolowanie ciśnienia krwi w okresie od 2 do 6 godzin po podaniu preparatu i bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Nie należy zwiększać dawki doksazosyny częściej, niż co 1 – 2 tygodnie. Zwiększenie dawki dobowej jednorazowo o ponad 4 mg zwiększa ryzyko wystąpienia zawrotów i omdleń spowodowanych hipotonią ortostatyczną.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek farmakokinetyka doksazosyny jest taka sama jak u pacjentów bez zaburzeń. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Nie wykonano badań dotyczących własności farmakokinetycznych doksazosyny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Doksazosynę należy podawać ostrożnie i w razie konieczności zmniejszyć dawkę.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zmiana dawkowania nie jest wymagana. Doksazosyny nie można usunąć z surowicy krwi metodą hemodializy.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na doksazosynę, pochodne chinazoliny np. prazosin, terazosin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu Apo-Doxan 4.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących metabolizmu doksazosyny przez wątrobę oraz jej stosowania jednocześnie z lekami mającymi wpływ na metabolizm wątrobowy, np. cymetydyną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) i leku Apo-Doxan 4 może u niektórych pacjentów prowadzić do objawowego niedociśnienia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki α -adrenolityczne powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami fosfodiesterazy typu 5.

Omdlenia i „efekt pierwszej dawki”.

Doksazosyna, podobnie jak inne leki blokujące receptory adrenergiczne typu alfa, szczególnie przy zmianie pozycji ciała na pionową, może nadmiernie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi, co wywołuje zawroty głowy, a nawet omdlenie. Objawy hipotonii ortostatycznej występują najczęściej po przyjęciu pierwszej dawki, po zwiększeniu dawki lub, gdy przerwa w stosowaniu leku trwała dłużej niż kilka dni. By zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej, stosowanie doksazosyny należy rozpoczynać od podania dawki dobowej 1 mg zawartej w preparacie Apo-Doxan 1. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatami Apo-Doxan 2 i Apo-Doxan 4. Jeśli stosowana dawka nie jest skuteczna, dawkę leku należy zwiększać stopniowo do uzyskania zamierzonego działania leczniczego.

Należy przestrzec pacjentów, u których zwiększana jest dawka, by unikali sytuacji, w których z powodu nagłego omdlenia może dojść do uszkodzenia ciała. Jeśli wystąpi omdlenie, pacjenta należy ułożyć w pozycji bezpiecznej i zastosować leczenie objawowe.

Długotrwały wzwód prącia.

Rzadko (prawdopodobnie rzadziej niż raz na siedem tysięcy pacjentów), antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa₁ (doksazosyna), mogą wywoływać długotrwały wzwód prącia (bolesny wzwód prącia, utrzymujący się godzinami, nie ustępujący po stosunku seksualnym lub masturbacji). Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpi takie działanie niepożądane, ze względu na zagrożenie trwałą impotencją należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Może być konieczne odstawienie doksazosyny i zastosowanie innego sposobu leczenia.

Nowotwór gruczołu krokowego.

Objawy nowotworu prostaty są bardzo podobne do objawów powodowanych przez łagodny przerost gruczołu krokowego. Obydwa schorzenia mogą występować jednocześnie. Przed rozpoczęciem leczenia doksazosyną należy stwierdzić, że powiększenie gruczołu krokowego i związane z nim dolegliwości nie są spowodowane nowotworem.

Hipotonia ortostatyczna.

Najcięższym objawem hipotonii ortostatycznej powodowanym przez doksazosynę jest omdlenie. W początkowym okresie stosowania leku lub po zwiększeniu dawki u pacjentów z niedociśnieniem mogą wystąpić też inne działania niepożądane, np. zawroty głowy, dezorientacja. Należy ostrzec pacjenta, by unikał gwałtownego wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej. Jeśli wystąpią działania niepożądane, pacjent powinien usiąść lub położyć się. Na początku leczenia lub po każdym zwiększeniu dawki, pacjentowi należy zalecić codzienną kontrolę ciśnienia krwi wykonywaną między 2. a 6. godziną od przyjęcia leku. Należy poinformować pacjenta, aby zasięgnął porady lekarza, jeśli zawroty głowy, dezorientacja, uczucie kołatania serca będą się utrzymywały. Może być konieczne zmniejszenie dawki doksazosyny.

Jeśli pacjent nie przyjmował leku przez kilka dni, leczenie należy wznowić podając jednorazową dawkę początkową wynoszącą 1 mg doksazosyny na dobę.

Niewydolność nerek.

Należy zachować szczególną ostrożność i kontrolować, czy nie występują nasilone objawy „efektu pierwszej dawki” lub długotrwałe niedociśnienie.

Stosowanie doksazosyny u dzieci.

Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania doksazosyny u dzieci.

Laktoza jednowodna.

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Stosowanie u pacjentów poddawanych hemodializie.

Doksazosyna silnie wiąże się z białkami surowicy krwi. Z tego powodu nie można jej usunąć z organizmu stosując hemodializę – patrz też punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doksazosyna w 98% wiąże się z białkami surowicy krwi. W badaniach *in vitro* z ludzką surowicą krwi nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie z białkami surowicy innych leków, np.: digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny. Brak danych, czy inne leki silnie wiążące się z białkami surowicy krwi wpływają na wiązanie doksazosyny z białkami surowicy.

Doksazosynę stosowano jednocześnie z moczopędnymi lekami tiazydowymi, furosemidem, lekami blokującymi receptory adrenergiczne typu beta, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego w moczu i lekami przeciwzakrzepowymi. Nie obserwowano działań niepożądanych wynikających z interakcji.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. sylденаfil, tadalafil, wardenafil) i leku Apo-Doxan 4 może u niektórych pacjentów prowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Doksazosyna, lek blokujący receptory adrenergiczne typu alfa₁ oraz finasteryd – inhibitor 5- α -reduktazy, wiążą się silnie z białkami surowicy krwi i są metabolizowane w wątrobie. Brak danych pochodzących z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących ich równoczesnego stosowania.

Inne interakcje

U pacjentów stosujących lek krócej niż 3 miesiące nie stwierdzono wpływu doksazosyny na stężenie specyficznego antygenu prostaty (PSA).

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie wykonano odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych obserwacji u kobiet w ciąży.

Doksazosyna może być stosowana w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Laktacja

Nie wiadomo czy doksazosyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. U dziecka mogą wystąpić działania niepożądane spowodowane doksazosyną. Kobiety leczone doksazosyną nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Szczególnie w początkowym okresie stosowania doksazosyny oraz po każdym zwiększeniu dawki mogą wystąpić takie działania niepożądane jak omdlenie, zawroty głowy, dezorientacja. Nie należy wtedy kierować pojazdami mechanicznymi, obsługiwać maszyn będących w ruchu lub wykonywać innych czynności wymagających wzmożonej uwagi lub dobrej sprawności ruchowej.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipotonia ortostatyczna, mogąca powodować omdlenie, szczególnie w początkowym okresie stosowania doksazosyny. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe po wzmożonym wysiłku fizycznym lub u pacjentów odwodnionych.

Łagodny przerost gruczołu krokowego.

W badaniach klinicznych pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, wystąpiły identyczne działania niepożądane jak u pacjentów stosujących doksazosynę w nadciśnieniu. W porównaniu z *placebo*, nie stwierdzono innych działań niepożądanych, z wyjątkiem zawrotów głowy, uczucia nadmiernego zmęczenia, niedociśnienia, obrzęków i uczucia duszności. Nasilenie działań niepożądanych zależało od podanej dawki dobowej.

Nadciśnienie tętnicze.

W badaniach klinicznych pacjentów z nadciśnieniem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: hipotonia ortostatyczna (2%; rzadko omdlenie) i objawy niespecyficzne, takie jak zawroty głowy (19%), ból głowy (14%), znużenie/złe samopoczucie (12%), obrzęk (4%), uczucie nadmiernego zmęczenia (1%), senności (5%), nudności (3%), katar (3%). Inne działania niepożądane występujące z częstością ponad 1%: uczucie kołatania serca (2%), suchość błon śluzowych jamy ustnej (2%), zaburzenia widzenia (2%), uczucie niepokoju (2%), wielomocz (2%), ból w klatce piersiowej (2%).

Głównymi przyczynami odstawienia doksazosyny była hipotonia ortostatyczna (2%), obrzęk, uczucie nadmiernego zmęczenia/złe samopoczucie oraz tachykardia, każde około 0,7%.

W badaniach po wprowadzeniu doksazosyny do leczenia odnotowano rzadko ból brzucha, biegunkę i wymioty, uczucie niepokoju, drżenie mięśni, wysypkę skórą, świąd, małopłytkowość, plamicę, krwawienie z nosa, zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi obwodowej, krwimocz, zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zaburzenia czynności wątroby, niewyraźne widzenie.

Inne działania niepożądane, z których nie wszystkie miały ścisły związek ze stosowaniem doksazosyny to: dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu, niemiarowość serca.

Sporadycznie występowało: nietrzymanie moczu, długotrwały wzwód prącia (priapizm) oraz impotencja, które są charakterystyczne dla leków blokujących receptory adrenergiczne typu alfa₁.

4.9. Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania doksazosyny. Należy oczekiwać, że po przedawkowaniu wystąpi niedociśnienie objawiające się zawrotami głowy lub omdleniem. Należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

- Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym; antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa; kod ATC: C02CA04
- Leki stosowane w łagodnym przeroście gruczołu krokowego; antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa; kod ATC: G04CA.

Doksazosyna jest antagonistą receptorów adrenergicznych typu alfa, stosowanym doustnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego i łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Pod względem farmakologicznym wykazuje podobieństwo do prazosyny i terazosyny. Spośród tych leków wyróżnia się najdłuższym czasem działania, co umożliwia podawanie raz na dobę. Doksazosyna jest silnym, długo działającym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Nie powoduje zaburzeń metabolicznych u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, dną moczanową i insulinoopornością.

Mechanizm działania.

Doksazosyna hamuje wybiórczo i konkurencyjnie receptory adrenergiczne typu alfa₁ w układzie współczulnym. Konkurencyjnie antagonizuje wpływ hipertensyjny fenylefryny (agonista receptorów adrenergicznych typu alfa₁) i naczynioskurczowe działanie norepinefryny. Rozszerza tętnice obwodowe, zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi zmniejszając opór naczyń obwodowych. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejsza się zarówno w pozycji pionowej jak i leżącej. Akcja serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Doksazosyna silniej zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi i zwalnia akcję serca u pacjentów pozostających w pozycji pionowej. Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi występuje po 2. do 6. godzinach od podania doksazosyny. Nie ma różnic w działaniu doksazosyny u pacjentów rasy kaukaskiej jak i czarnej oraz u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Doksazosyna korzystnie wpływa na zawartość lipidów we krwi: zmniejsza stężenie lipoprotein o małej i bardzo małej gęstości (LDL i VLDL), nie zmienia stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Zmniejsza stężenie triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego we krwi, co powoduje zwiększenie wartości stosunku HDL/cholesterol całkowity. Znaczenie kliniczne wpływu doksazosyny na zawartość lipidów krwi nie jest dostatecznie poznana.

W okresie stosowania doksazosyny przerost lewej komory serca zmniejsza się, występuje zahamowanie agregacji płytek krwi oraz zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Doksazosyna zwiększa wrażliwość na insulinę u pacjentów, u których wrażliwość ta była zmniejszona. Doksazosyna wykazuje nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zaburzenia seksualne.

Łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH) jest powszechną przyczyną zaburzeń w oddawaniu moczu u mężczyzn powyżej 50. roku życia. Znaczny przerost prostaty może powodować zaleganie moczu w pęcherzu i uszkodzenie nerek. Doksazosyna poprawia parametry urodynamiczne i zmniejsza dolegliwości, spowodowane łagodnym przerostem gruczołu krokowego.

Objawy BPH oraz nasilenie hamowania wypływu moczu zależą od elementów statycznych i dynamicznych.

Składowa statyczna jest spowodowana zwiększeniem rozmiaru gruczołu krokowego, wynikającym częściowo z rozrostu komórek mięśni gładkich podstawy prostaty. Nasilenie objawów BPH i utrudnienie wypływu moczu nie są bezpośrednio związane z wielkością prostaty.

Składowa dynamiczna BPH jest spowodowana zwiększeniem napięcia mięśni gładkich prostaty i pęcherza moczowego. Siła napięcia mięśni gładkich w tych narządach jest regulowana przez receptory adrenergiczne typu α_1 , które w dużych ilościach występują w podstawie i torebce gruczołu krokowego oraz szyi pęcherza moczowego. Doksazosyna selektywnie blokuje receptory adrenergiczne typu α_1 w błonie mięśniowej podstawy i torebki gruczołu krokowego, a także szyi pęcherza moczowego, zwiększając wypływ moczu i łagodząc objawy przerostu. Przeciwdziała zwężaniu naczyń krwionośnych wywoływanemu przez fenylefrynę (agonista receptorów adrenergicznych typu α_1) i wiąże się prawdopodobnie z receptorami adrenergicznymi typu α_{1c} , które uważa się za dominujący funkcjonalny podtyp receptora. Po 1 - 2 tygodniach stosowania doksazosyny występuje złagodzenie objawów BPH i zwiększenie wypływu moczu. Ponieważ gęstość receptorów adrenergicznych α_1 w pęcherzu moczowym jest niewielka (w odróżnieniu od szyi pęcherza moczowego), doksazosyna nie wpływa na kurczliwość pęcherza moczowego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doksazosyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym doksazosyny w dawkach terapeutycznych, jej maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 2 – 3 godzinach. Biodostępność doksazosyny wynosi 65%, odzwierciedlając metabolizm pierwszego przejścia leku w wątrobie. Obecność pokarmu nieznacznie wpływa na wchłanianie doksazosyny (zmniejsza średnie wartości stężenia leku w surowicy krwi o 18% i zmniejsza pola pod krzywą (AUC) o 12%). Różnice te nie są statystycznie i klinicznie istotne. W badaniach klinicznych u pacjentów z BPH oraz z nadciśnieniem lub bez, którym podawano doksazosynę rano przez jeden lub dwa tygodnie, jej maksymalne stężenie w surowicy krwi w poszczególnych grupach pacjentów było podobne i po podaniu dawki 1 mg na dobę wynosiło średnio 9,6 $\mu\text{g/l}$. Stwierdzono liniowość kinetyki oraz proporcjonalność siły działania doksazosyny w zależności od podanej dawki.

Początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje zwykle po 2 godzinach, a maksymalne działanie po 5 – 6 godzinach od podania leku. Przeciwnadciśnieniowe działanie doksazosyny trwa około 24 godzin.

Dystrybucja

Doksazosyna w 98% wiąże się z białkami surowicy krwi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że przenika przez łożysko.

Nie wiadomo, czy doksazosyna przenika do mleka kobiecego. Obecność doksazosyny stwierdzono w mleku szczurów.

Metabolizm

Doksazosyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, głównie poprzez O-demetylowanie grup metoksylowych chinazolinylu oraz w wyniku hydroksylacji grupy benzodioxanylowej. Zidentyfikowano kilkanaście metabolitów doksazosyny. Metabolity nie występują w ilościach znaczących. Ich farmakokinetyka nie została zbadana. Za działanie przeciwnadciśnieniowe jest odpowiedzialny związek macierzysty – doksazosyna. Małe stężenia znanych aktywnych i nieaktywnych metabolitów doksazosyny: 2-piperazylo-6'-; oraz 7'-hydroksy-; a także 7-O-demetylo pochodnych w porównaniu do stężenia związku macierzystego wskazują, że udział nawet najsilniej działającego metabolitu (6'-hydroksypochodnej) w przeciwnadciśnieniowym działaniu doksazosyny jest prawdopodobnie nieznaczny. Metabolity 6' i 7'-hydroksypochodne w stężeniach 5 µmoli/l wykazywały w badaniach *in vitro* działanie antyoksydacyjne.

Eliminacja

Eliminacja doksazosyny z surowicy krwi jest dwufazowa. Okres półtrwania wynosi 22 godziny. Na eliminację nie ma wpływu wiek pacjenta ani łagodna lub umiarkowana niewydolność nerek.

W badaniach klinicznych dwóch pacjentów, którym podano znakowaną doksazosynę, pierwszemu doustnie w dawce 2 mg, drugiemu dożylnie w dawce 1 mg, średnio 63% przyjętej dawki zostało wydalone z kałem zaś 9% w moczu. Średnio 4,8% dawki zostało wydalone z kałem jako niezmieniony lek. Tylko śladowe ilości nie zmienionej doksazosyny zostały wydalone w moczu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra.

Szczury

LD₅₀ - (dawka po podaniu doustnym): więcej niż 1200 mg/kg mc.

Myszy, psy

LD₅₀ - (dawka po podaniu doustnym): więcej niż 1000 mg/kg mc.

Objawy toksyczności ostrej: rozwarcie sromu (samice), opadanie powiek, objawy wyczerpania trwające do dwóch dni. Nasilenie objawów było zależne od wielkości podanej dawki. Zwierzęta padały pomiędzy drugim a piątym dniem od podania doksazosyny.

Toksyczność przewlekła.

Doksazosynę w dawce 80 mg/kg mc./dobę podawano szczurom przez 6 miesięcy, a następnie w dawce 40 mg/kg mc./dobę przez 12 miesięcy. Obserwowano zwiększenie liczby przypadków martwicy lub zwłóknienia mięśnia sercowego. Martwicę mięśnia sercowego stwierdzono też u szczurów i myszy, którym podawano doksazosynę w dawce 40 mg/kg mc./dobę przez 18 miesięcy. Nie wykazano kardiotoxyczności doksazosyny u szczurów i myszy, którym przez wiele miesięcy podawano mniejsze dawki (10 lub 20 mg/kg mc./dobę).

Objawy kardiotoxyczności nie wystąpiły u szczurów, którym podawano doksazosynę w dawce 100 mg/kg mc./dobę. Maksymalne stężenie doksazosyny w surowicy krwi zwierząt było 15 razy większe niż u ludzi stosujących 12 mg doksazosyny na dobę.

Nie obserwowano objawów kardiotoxyczności u psów, którym podawano doksazosynę w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę. Maksymalne stężenie doksazosyny w surowicy krwi psów było 14 razy większe niż u ludzi stosujących doksazosynę w dawce 12 mg na dobę.

Rakotwórczość.

Wykonano 24-miesięczne badania na szczurach. Zwierzętom podawano doksazosynę w dawkach 150 razy większych niż zwykle stosowane u ludzi. Nie wykazano, że doksazosyna wywołuje nowotwory.

W 18-miesięcznych badaniach na myszach również nie wykazano rakotwórczego działania doksazosyny.

Mutagenność.

W badaniach (poziom chromosomalny i subchromosomalny) nie stwierdzono mutagennego działania doksazosyny.

Teratogenność.

Wykonano badania na ciężarnych samicach królików i szczurów. Zwierzętom podawano doksazosynę w dawkach odpowiednio do 41 i 20 mg/kg mc./dobę (stężenia doksazosyny w surowicy krwi 10 i 4 razy większe niż zwykle występujące w surowicy krwi u ludzi). Nie stwierdzono teratogennego działania doksazosyny.

Inne, nieteratogenne objawy.

Po podaniu doksazosyny w dawce 82 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom królików, obserwowano zmniejszenie przeżywalności płodów.

Wykonano pourodzeniowe badania na szczurach, których matki otrzymywały doksazosynę w dawkach 40 lub 50 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono zahamowanie rozwoju zwierząt, co przejawiało się mniejszą masą ciała oraz nieznacznie opóźnionym występowaniem pewnych cech anatomicznych i odruchów.

Reprodukcja i wpływ na płodność.

Wykonano badania na ciężarnych samicach szczurów, którym podawano doksazosynę znaczną izotopowo. Stwierdzono, że lek przenika przez łożysko.

Obserwowano zmniejszenie płodności u samców szczurów, którym podawano doksazosynę w dawkach 20 mg/kg mc./dobę. W 2 tygodnie po odstawieniu doksazosyny płodność zwierząt powróciła do normy.

Laktacja.

Karmiącym samicom szczurów podano doustnie pojedynczą dawkę 1mg/kg mc. znakowanej [2-¹⁴C]-doksazosyny. Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka, gdzie występuje w stężeniu 20 razy większym niż w surowicy krwi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Okres ważności 2 lata od daty produkcji.

Przed zastosowaniem leku należy sprawdzić datę ważności podaną na opakowaniu. Nie stosować po terminie ważności.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać powyżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki z HDPE

30 tabletek

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20

2333 CR Leiden

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9697

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

16.12.2002 r./23.05.2005 r./07.05.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.06.2008 r./07.05.2009 r.