

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxagen, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera doksazosyny mezylan, co odpowiada 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 8,0 - 8,4 mm z wytłoczonym napisem "DL" po jednej stronie tabletki.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Samoistne nadciśnienie tętnicze.

Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Maksymalna zalecana dawka jest to 8 mg doksazosyny raz na dobę.

*Samoistne nadciśnienie tętnicze:*

*Dorośli:*

U większości pacjentów leczonych doksazosyną w dawce 4 mg raz na dobę następuje normalizacja ciśnienia tętniczego krwi. Uzyskanie optymalnych efektów leczenia może potrwać do 4 tygodni.

W razie potrzeby, w zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Doksazosynę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem, np.: tiazydowym lekiem moczopędnym, lekiem beta-adrenolitycznym, antagonistą wapnia lub inhibitorem ACE, jeśli żaden z tych leków stosowany samodzielnie nie zapewnia dostatecznego działania.

*Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego:*

*Dorośli:*

Zalecana dawka to 4 mg raz na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Doksazosynę można stosować w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jak i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. Zmniejszenie ciśnienia u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi jest zazwyczaj niewielkie.

W początkowej fazie leczenia pacjentów należy starannie obserwować z uwagi na ryzyko objawów niepożądanych towarzyszących zmianie pozycji ciała.

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

Zalecane jest takie samo dawkowanie jak u osób dorosłych.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

Ponieważ u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma żadnych zmian w farmakokinetyce leku jak również nie ma też dowodów na to, aby doksazosyna nasilała istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek, u chorych takich nie ma konieczności zmiany dawkowania.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:*

Należy zachować szczególną ostrożność stosując doksazosynę u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ponieważ brak jest danych klinicznych ze stosowaniem leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u tych chorych.

*Dzieci i młodzież:*

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

### Sposób podania

Tabletki należy połykać w całości i popijać odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć (patrz punkt 4.4).

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Doxagen można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Otoczki tych tabletek można znaleźć w stolcu. Jednakże nie jest istotne klinicznie.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Doxagen jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę, doksazosynę),
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła niedrożność przełyku lub przewodu pokarmowego albo wystąpiło zwężenie w jakimkolwiek stopniu światła przewodu pokarmowego<sup>1</sup>,
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i jednoczesnym zastojem moczu w górnych drogach moczowych, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamicią pęcherza moczowego,
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym<sup>2</sup>.

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

<sup>1</sup> Jedyne u pacjentów stosujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu

<sup>2</sup> Jedyne w przypadku wskazania w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

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

### Informacje do przekazania pacjentowi

Pacjent powinien być poinformowany, że produkt leczniczy Doxagen należy połykać w całości. Pacjent nie powinien żuć, dzielić ani kruszyć tabletek.

Nieprawidłowo krótki czas przejścia przez przewód pokarmowy (np. po zabiegu resekcji) może prowadzić do niecałkowitej absorpcji leku. Ze względu na długi okres półtrwania doksazosyny kliniczne znaczenie jest niejasne.

#### Początek leczenia

W związku z tym, że doksazosyna blokuje receptory alfa-adrenergiczne, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne z objawami zawrotów głowy i osłabienia oraz rzadko utratą przytomności (omdleniem), w szczególności na początku leczenia. W związku z tym wskazana jest kontrola ciśnienia tętniczego w początkowym okresie leczenia, aby zmniejszyć do minimum ryzyko efektów ortostatycznych. Należy ostrzec pacjentów, aby w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu wskutek zawrotów głowy lub osłabienia.

#### Stosowanie z inhibitorami PDE-5

W przypadku jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami fosfodiesterazy-5 (np. syldenafilem, 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-adrenergiczne. Ponadto zaleca się, aby podawanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 rozpoczynać od możliwie najmniejszej dawki i zachowywać sześciogodzinną przerwę po przyjęciu doksazosyny. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny o przedłużonym działaniu.

#### Pacjenci z ostrymi stanami kardiologicznymi

Podobnie jak w przypadku innych leków hipotensyjnych o działaniu rozszerzającym naczynia, zgodnie z praktyką lekarską zaleca się ostrożność w czasie stosowania doksazosyny u pacjentów z następującymi ostrymi stanami kardiologicznymi:

- obrzęk płuc związany ze zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej,
- niewydolność serca z dużą pojemnością minutową,
- prawokomorowa niewydolność serca związana z zatorowością płucną lub płynem w osierdziu,
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania.

#### 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 łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na brak klinicznego doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie doksazosyny u tych pacjentów nie jest zalecane.

#### Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy

U niektórych pacjentów w trakcie lub po leczeniu tamsulosyną podczas operacji usunięcia zaćmy obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* – IFIS, odmiana zespołu małej źrenicy). Zaobserwowano przypadki dotyczące innych alfa<sub>1</sub>-adrenolityków i nie można wykluczyć możliwości takiego działania pozostałych leków należących do tej grupy. Ponieważ IFIS może powodować zwiększenie występowania powikłań podczas operacji usunięcia zaćmy, dlatego też przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować chirurga okulistę o przyjmowanych obecnie lub w przeszłości alfa<sub>1</sub>-adrenolitykach.

#### Priapizm

Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu podczas stosowania alfa<sub>1</sub>-adrenolityków, w tym doksazosyny. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony,

może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien zgłosić się po natychmiastową pomoc medyczną.

#### Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego powoduje wystąpienie wielu objawów związanych także z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, obie te choroby mogą występować jednocześnie. Należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem stosowania doksazosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### Sód

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

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

Jednoczesne stosowanie doksazosyny z inhibitorem PDE-5 (np. sylденаfilem, tadalafilem i wardenafilem) może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny o przedłużonym działaniu.

Większość (98%) doksazosyny wiąże się z białkami osocza. Dane z badań osocza ludzkiego *in vitro* wskazują, że doksazosyna nie ma wpływu na wiązanie digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny z białkami.

Badania *in vitro* sugerują, że doksazosyna jest substratem izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P 450. 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).

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

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

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% zwiększenie średniego pola pod krzywą (ang. area under the curve – AUC) doksazosyny, przy braku znamienych statystycznie zmian średniego C<sub>max</sub> i średniego okresu półtrwania doksazosyny. Zwiększenie średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z cymetydyną o 10% mieści się w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z placebo.

Niesteroidowe leki przeciwreumatyczne lub estrogeny mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny.

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny. Doksazosyna może obniżać ciśnienie tętnicze krwi i reakcje naczyniowe na dopaminę, efedrynę, adrenalinę, metaraminol, metoksaminę i fenylefrynę.

Doksazosyna może wpływać na aktywność reniny w osoczu i wydalanie kwasu wanilinomigdałowego z moczem. Należy to uwzględnić podczas analizy danych laboratoryjnych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Wskazanie w nadciśnieniu tętniczym:

#### *Ciąża*

Bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w okresie ciąży nie zostało ustalone z powodu braku odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży.

W związku z tym doksazosynę należy w okresie ciąży stosować jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Choć w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego, po dużych dawkach stwierdzono zmniejszenie przeżywalności płodów u zwierząt.

#### *Karmienie piersią*

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach (dawka przyjęta przez dziecko stanowi < 1% stężenia we krwi matki), 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.

Matki powinny zaprzestać karmienia piersią, jeśli terapia doksazosyną jest konieczna (patrz punkt 5.3).

### Wskazanie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego:

Nie dotyczy.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane były obserwowane i odnotowywane podczas leczenia doksazosyną z następującą częstością; 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 ( $<1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt;1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt;1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt;1/1\ 000</math>)</b>	<b>Bardzo rzadko (<math>&lt;1/10\ 000</math>)</b>	<b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				Leukopenia, małopłytkowość	
<b>Zaburzenia układu immunologi-</b>		Polekowe reakcje alergiczne			

<i>cznego</i>					
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Anoreksja, dna moczanowa, zwiększenie apetytu			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Niepokój, depresja, bezsenność		Pobudzenie, nerwowość	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy, ból głowy, senność	Udar mózgu, niedoczulica, omdlenie, drżenie		Ortostatyczne zawroty głowy, parestezja	
<b>Zaburzenia oka</b>				Niewyraźne widzenie	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Szumy uszne			
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie, tachykardia	Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego,		Bradykardia, zaburzenia rytmu serca	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne			Nagłe zaczerwienienie twarzy	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie śluzówki nosa	Krwawienie z nosa		Nasilony skurcz oskrzeli	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności,	Zaparcia, biegunka, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit	Niedrożność przewodu pokarmowego		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Nieprawidłowe parametry czynności wątroby		Cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczk	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Świąd	Wysypka		Pokrzywka, wypadanie włosów, plamica	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki</b>	Ból pleców, bóle mięśni	Bóle stawów		Kurcze mięśni, osłabienie mięśniowe	

<i><b>łączonej</b></i>					
<i><b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b></i>	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu	Bolesne oddawanie moczu, krwiomocz, częstomocz		Zaburzenia oddawania moczu, moczenie nocne, wielomocz, zwiększenie diurezy	
<i><b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b></i>		Impotencja		Ginekoma- stia, priapizm	Wytrysk wsteczny
<i><b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b></i>	Oslabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy	Ból, obrzęk twarzy		Zmęczenie, złe samopoczucie	
<i><b>Badania diagnostyczne</b></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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### *Działanie toksyczne:*

Istnieją ograniczone dane dotyczące skutków przedawkowania. U dorosłego pacjenta, który przyjął 16 mg doksazosyny wystąpiło omdlenie. U 13-letniego pacjenta po zastosowaniu maksymalnej dawki 40 mg doksazosyny obserwowano umiarkowane objawy zatrucia.

### *Objawy:*

Ból głowy, zawroty głowy, utrata świadomości, omdlenie, duszność, niedociśnienie, kołatanie serca, tachykardia, arytmia. Nudności, wymioty. Ewentualnie hipoglikemia, hipokalemia.

### *Leczenie:*

Należy opróżnić żołądek i zastosować węgiel aktywowany. W przypadku niedociśnienia, należy obniżyć położenie głowy, podać płyny dożylnie i w razie potrzeby, leki obkurczające naczynia (np. noradrenalinę lub epinefrynę). W razie potrzeby należy zapewnić leczenie objawowe.

Ponieważ doksazosyna wiąże się silnie z białkami osocza, dializa nie jest wskazana.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alfa-adrenolityki

Kod ATC: C02CA04

Substancją czynną produktu Doxagen jest doksazosyna, będąca pochodną chinazoliny. Doksazosyna wywiera działanie rozszerzające naczynia poprzez selektywne i kompetycyjne blokowanie postsynaptycznych receptorów alfa<sub>1</sub>-adrenergicznych.

Przy dawkowaniu raz na dobę lek zapewnia klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez całą dobę aż do 24. godzin po przyjęciu ostatniej dawki.

W czasie przewlekłego leczenia doksazosyną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu nie stwierdzano rozwoju tolerancji. W rzadkich przypadkach w czasie długotrwałego leczenia obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Doksazosyna wywiera korzystny wpływ na stężenia lipidów we krwi powodując istotne zwiększenie stężenia HDL/ w stosunku do stężenia cholesterolu całkowitego (około 4-13% w stosunku do wartości wyjściowych). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest jeszcze znane.

Doksazosyna zwiększa insulinowrażliwość u chorych ze zmniejszoną wrażliwością na insulinę. Wykazano, że leczenie doksazosyną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu powoduje regresję przerostu lewej komory. Nie ukończono jeszcze badań oceniających chorobowość i śmiertelność.

### *Nadciśnienie tętnicze:*

Analiza dwóch badań oceniających zależność efektu od dawki (obejmujących w sumie 630 pacjentów leczonych doksazosyną) wykazała, że u pacjentów przyjmujących tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zawierające dawkę 1 mg, 2 mg lub 4 mg, taką samą kontrolę ciśnienia tętniczego można uzyskać stosując doksazosynę w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 mg.

Analiza badania "Wpływ terapii nadciśnieniowej i obniżającej stężenie lipidów, na zapobieganie zawałom mięśnia sercowego" (ang. ALLHAT), przeprowadzona jeszcze w czasie jego trwania, wykazała, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym i co najmniej jednym innym, klinicznym czynnikiem



ryzyka choroby wieńcowej, którzy byli leczeni doksazosyną, byli narażeni na dwukrotnie większe ryzyko przewlekłej niewydolności serca w porównaniu z chorymi przyjmującymi chlortalidon. Poza tym ryzyko rozwoju istotnych klinicznie zaburzeń sercowo-naczyniowych było u tych chorych o 25% większe. W związku z tą obserwacją badanie ALLHAT w grupie leczonej doksazosyną zostało przerwane. Nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie śmiertelności.

Uzyskane wyniki są trudne do interpretacji z wielu powodów, między innymi z uwagi na różnice w zakresie wpływu leczenia na skurczowe ciśnienie krwi oraz na odstawienie leków moczopędnych w grupie leczonej doksazosyną przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Ostateczna analiza tych wyników nie została jeszcze ukończona.

#### *Łagodny rozrost gruczołu krokowego:*

Wykazano, że doksazosyna hamuje skurcz indukowany fenylefryną w gruczole krokowym. W zrębie mięśniowym prostaty, w proksymalnej części cewki moczowej i u podstawy pęcherza moczowego stwierdza się dużą gęstość receptorów alfa<sub>1</sub>-adrenergicznych, które regulują napięcie mięśni gładkich w sterczowej części cewki moczowej. Blokowanie receptorów alfa<sub>1</sub>-adrenergicznych przy pomocy doksazosyny powoduje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich w sterczowej części cewki i ułatwia przepływ moczu. To właśnie ten mechanizm farmakologiczny odpowiada za kliniczne zastosowanie doksazosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Badania skuteczności i bezpieczeństwa (obejmujące łącznie 1317 pacjentów leczonych doksazosyną) przeprowadzono wyłącznie u chorych, którzy mieli wyjściowy wynik na międzynarodowej skali objawów związanych z prostatą (International Prostate Symptom Score)  $\geq 12$ , a maksymalny przepływ moczu  $< 15$  ml/sek. Wyniki tych badań wskazują, że pacjenci, u których uzyskano dobrą kontrolę objawów przy stosowaniu doksazosyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 1 mg, 2 mg lub 4 mg, są równie dobrze kontrolowani podczas stosowania doksazosyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 mg.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych tabletki doksazosyny o przedłużonym uwalnianiu dobrze się wchłaniają, a maksymalne stężenie we krwi lek osiąga stopniowo w ciągu 6-8 godzin od podania. Maksymalne stężenia w osoczu są w przybliżeniu równe jednej trzeciej maksymalnego stężenia obserwowanego po podaniu doksazosyny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Stężenia utrzymujące się na przestrzeni 24 godzin są jednak podobne dla obu tych postaci farmaceutycznych doksazosyny.

Właściwości farmakokinetyczne doksazosyny podawanej w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu decydują o niewielkiej zmienności w zakresie stężeń leku w osoczu.

Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego (peak/trough ratio) w przypadku doksazosyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu wynosi mniej niż połowę wartości stwierdzanej dla doksazosyny w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

W stanie równowagi względna dostępność biologiczna doksazosyny z tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z postacią o natychmiastowym uwalnianiu, wynosi 54% dla dawki 4 mg i 59% dla dawki 8 mg.

Przyjmowanie produktu jednocześnie z posiłkiem sprawia, że stopień wchłaniania jest nieco większy, AUC zwiększa się o 14%, a  $C_{max}$  o 23% w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość  $C_{min}$ .

### *Dystrybucja*

Około 98% doksazosyny wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 1 litr/kg.

### *Metabolizm*

Doksazosyna jest metabolizowana przede wszystkim na drodze O-demetylacji i hydroksylacji. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Mniej niż 5% doksazosyny jest wydalane w postaci niezmienionej.

### *Eliminacja*

Klirens doksazosyny wynosi 1,3 ml/min/kg.

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 godziny, co pozwala na dawkowanie leku raz na dobę. Badania *in vitro* sugerują, że główny szlak eliminacji odbywa się poprzez CYP 3A4. Szlaki metaboliczne CYP 2D6 i CYP 2C9 również biorą udział w eliminacji, ale w mniejszym stopniu.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Badania farmakokinetyczne ze stosowaniem doksazosyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u osób w podeszłym wieku nie wykazały istotnych zmian w porównaniu z pacjentami w młodszym wieku.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Badania farmakokinetyczne ze stosowaniem doksazosyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie wykazały istotnych zmian w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat chorych z zaburzeniami czynności wątroby i na temat wpływu leków, o których wiadomo, że oddziałują na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). W badaniu klinicznym z udziałem 12 chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby podanie pojedynczej dawki doksazosyny spowodowało zwiększenie wartości AUC o 43% i zmniejszenie klirensu o około 30%.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania nad karmiącymi samicami szczura, którym podano pojedynczą dawkę doustną wynoszącą 1 mg/kg mc., znakowaną  $2\text{-}^{14}\text{C}$ , wskazują na kumulowanie się doksazosyny w mleku szczurów w maksymalnym stężeniu 20-krotnie większym niż w osoczu karmiącej samicy szczura.

Więcej informacji – patrz punkt 4.6.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mieszanina tlenków polietylenu:

-Polietylenu tlenek (MW 900 000)

-Polietylenu tlenek (MW 200 000)

-Butylohydroksytoluen

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

All-rac- $\alpha$ -Tokoferol

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Krzemionka koloidalna bezwodna

Makrogol (MW 1300-1600)

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (PVC/PVDC/Aluminium)

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Opakowania kalendarzowe zawierające 28 i 98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Opakowanie z pojedynczymi dawkami 50 x 1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **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**

Mylan Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13

Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12715

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

Data wydania pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 27 lutego 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2010

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

06/2019