

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOXAZOSIN POLFARMEX, 1 mg, tabletki  
DOXAZOSIN POLFARMEX, 2 mg, tabletki  
DOXAZOSIN POLFARMEX, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 1 mg, 2 mg lub 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci doksazosyny mezylanu (odpowiednio 1,2125 mg, 2,425 mg i 4,850 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletkę, 1 mg zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletkę, 2 mg zawiera 25 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletkę, 4 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę, białe do jasnokremowych, podługne, bez plam i uszkodzeń, z linią podziału po jednej stronie, o wymiarach:

7 x 3 mm dla tabletek 1 mg

9 x 4 mm dla tabletek 2 mg

12 x 5 mm dla tabletek 4 mg

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletkę.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Doxazosin Polfarmex jest wskazany w leczeniu:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Samoistne nadciśnienie tętnicze

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę. Zależnie od skuteczności dawka może być w indywidualnych przypadkach zwiększona po 1 do 2 tygodni do 2 mg doksazosyny raz na dobę, następnie do 4 mg doksazosyny raz na dobę, wreszcie do 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym wynosi 2 do 4 mg doksazosyny na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dzień 1-8                      rano                      1 mg doksazosyny

Dzień 9-14                     rano                      2 mg doksazosyny

Następnie zaleca się zwiększenie dawki do wymaganej dawki podtrzymującej.

### Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)

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

Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dzień 1-8                    1 mg doksazosyny raz na dobę

Dzień 9-14                 2 mg doksazosyny raz na dobę

Następnie można indywidualnie zwiększyć dawkę do wymaganej dawki podtrzymującej.

#### *Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania w tej grupie pacjentów. Jednakże dawka produktu leczniczego powinna być możliwie jak najmniejsza. Zwiększenie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą.

#### *Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek*

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów nie ma konieczności zmiany dawkowania. Nie mniej jednak dawka produktu leczniczego powinna być możliwie jak najmniejsza, a zwiększenie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Ponieważ doksazosyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, nie może być usuwana przez dializę.

#### *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Stosowanie u dzieci*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci nie zostały ustalone.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu Doxazosin Polfarmex jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną, inne pochodne chinazoliny (np. prazosyna, terazosyna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicą pęcherza moczowego,
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepełnieniem pęcherza, bezmoczem bez postępującej niewydolności nerek lub z nią.

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

##### Niedociśnienie ortostatyczne

**Rozpoczęcie leczenia:** z uwagi na właściwości  $\alpha$ -adrenolityczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne objawiająca się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub, rzadko, utratą przytomności (omdlenia). Zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, aby w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w wyniku zawrotów głowy lub osłabnięcia.

**Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca:** podobnie jak w przypadku innych produktów z grupy  $\alpha$ -adrenolitycznych i innych produktów rozszerzających naczynia, 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 napełnienia.

U pacjentów z ciężką chorobą wieńcową serca, szybkie i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może powodować zaostrzenie dolegliwości dusznicowych.

**Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:** podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Z uwagi na brak doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie produktu leczniczego w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

**Stosowanie z inhibitorami PDE-5:** podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami PDE-5 (takimi jak: sildenafil, tadalafil oraz wardenafil) należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego, ze względu na rozszerzające naczynia działanie obu leków. Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, rozpoczęcie leczenia inhibitorem PDE-5 zaleca się dopiero po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta w terapii lekami alfa-adrenolitycznymi. Ponadto zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem PDE-5 od najmniejszej możliwej dawki. Należy również przestrzegać 6-godzinnego odstępu przed przyjęciem doksazosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

**Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji usunięcia zaćmy:** podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub leczonych w przeszłości tamsulosyną, zaobserwowano „śródoperacyjny 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. Ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia liczby powikłań proceduralnych w trakcie operacji usunięcia zaćmy, przed zabiegiem należy poinformować okulistę o stosowaniu leków alfa-adrenolitycznych obecnie lub w przeszłości.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Obserwowano następujące interakcje produktu leczniczego Doxazosin Polfarmex podawanego jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi lub substancjami:

Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny może być nasilone przez:

- inne leki obniżające ciśnienie,
- leki rozszerzające naczynia lub azotany,
- inhibitory PDE-5 (np. sildenafil) (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 na ciśnienie tętnicze krwi oraz naczynia. Ponieważ nie ma danych dotyczących interakcji z produktami leczniczymi wpływającymi na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w podawaniu tych produktów z doksazosyną. Doksazosyna wiąże się z białkami osocza w 98%. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono by doksazosyna wpływała na wiązanie z białkami osocza digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny.

Podczas podawania standardowej postaci doksazosyny w badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże brakuje danych z oficjalnych badań nad interakcjami wymienionych leków.

Doksazosyna nasila działanie zmniejszające ciśnienie krwi innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W otwartym, randomizowanym badaniu kontrolowanym za pomocą placebo, przeprowadzonym na 22 zdrowych ochotnikach – mężczyznach, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu 4-dniowego programu obejmującego przyjmowanie doustnej cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie średniego AUC doksazosyny, nie powodowało natomiast żadnych istotnych statystycznie zmian w średnim  $C_{max}$  i średnim okresie półtrwania dla doksazosyny. 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 interpretowania wyników badań laboratoryjnych.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksazosyny podczas ciąży. Dlatego w okresie ciąży należy stosować doksazosynę jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Choć w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnych działań teratogennych, przy podawaniu wyjątkowo dużych dawek obserwowano u zwierząt zmniejszenie wskaźnika przeżycia płodu (patrz rozdział 5.3).

##### Karmienie piersią

Należy zdecydować o zaprzestaniu karmienia piersią lub odstawieniu produktu leczniczego.

Stosowanie doksazosyny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### **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 wymagających utrzymywania równowagi może być pogorszone, szczególnie na początku leczenia, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt leczniczy lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość występowania ustalono następująco: 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  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### **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: pobudzenie, depresja, niepokój, bezsenność, nerwowość

##### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: senność, zawroty głowy, bóle głowy

Niezbyt często: udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, omdlenia, drżenie sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary nocne, utrata pamięci

Bardzo rzadko: 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: szумы uszne

##### **Zaburzenia serca**

Często: kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, omdlenia,

Bardzo rzadko: bradykardia, arytmia

##### **Zaburzenia naczyniowe**

Często: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki

Niezbyt często: niedokrwienie obwodowe

Rzadko: zaburzenia mózgowo-naczyniowe

Bardzo rzadko: uderzenia gorąca

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa

Niezbyt często: zapalenie gardła, krwawienie z nosa

Rzadko: obrzęk krtani

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Często: bóle brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

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: bóle pleców, bóle mięśni

Niezbyt często: bóle stawów

Bardzo rzadko: skurcze mięśni, osłabienie mięśni

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Często: zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz

Rzadko: wielomocz

Niezbyt często: dysuria, zaburzenia częstości oddawania moczu, krwiomocz

Bardzo rzadko: zaburzenia oddawania 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 grypopodobne, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy

Niezbyt często: bóle, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, błądź

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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania prowadzącego do niedociśnienia należy podjąć czynności podtrzymujące układ sercowo-naczyniowy. Przywrócenie ciśnienia tętniczego krwi 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. Należy 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 rozszerzająco na naczynia poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych  $\alpha_1$ -adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.

Po podaniu jednorazowej dawki dobowej działanie produktu leczniczego utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą po tym wystąpić reakcje ortostatyczne. Maksymalne działanie produktu leczniczego następuje po 2-6 godzinach po podaniu. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wartość ciśnienia krwi podczas podawania doksazosyny była podobna w pozycji stojącej i leżącej.

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu leczniczego wynika z selektywnego blokowania receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych w mięśniach gruczołu krokowego i pęcherza moczowego.

Nie stwierdzono rozwijania się tolerancji na produkt leczniczy. Rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna wywiera korzystny wpływ na lipidy umiarkowanie obniżając stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w osoczu. Obserwowano umiarkowane zwiększenie stosunku cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości pierwotnej).

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 oraz z co najmniej jeszcze jednym czynnikiem ryzyka CHC, przyjmujących doksazosynę, jest około dwukrotnie niższe niż u pacjentów leczonych chlorotalidonem. Ponadto ryzyko wystąpienia ciężkich komplikacji sercowo-naczyniowych było u tych pacjentów o 25% wyższe niż w grupie otrzymującej chlorotalidon.

Z uwagi na powyższe wyniki, ramię badania ALLHAT obejmujące doksazosynę zostało zakończone. W chwili zakończenia badania nie było różnic co do przyczyn śmiertelności.

Wykazano, że leczenie doksazosyną prowadzi do zahamowania przerostu lewej komory serca oraz zwiększenia wrażliwości 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 szką moczanową. Badanie *in vitro* wskazuje na antyoksydacyjne właściwości 6'- i 7'-hydroksylowych form metabolitów doksazosyny przy stężeniu 5  $\mu$ 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.

#### *Lagodny rozrost gruczołu krokowego*

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie leku wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa<sub>1</sub>-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz w szyjce pęcherza moczowego.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoreceptora alfa-1, który stanowi ponad 70% ogółu podtypów występujących w gruczole krokowym. To wyjaśnia działanie leku 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**

Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach od podania. Doksazosyna wiąże się w 98,3% z białkami osocza. Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania wynosi 22 godziny, dzięki czemu możliwe jest dawkowanie raz na dobę.

Dane dotyczące działania produktów leczniczych 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 wzrost AUC o 43% i obniżenie klirensu o 40%. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych 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. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana. Mniej niż 5% dawki produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej. 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%.

Doksazosyna jest metabolizowana głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji.



### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Karcynogeneza*

Długotrwałe (do 24 miesięcy) podawanie doksazosyny w diecie, w maksymalnych tolerowanych dawkach 40 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 120 mg/kg mc./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/dobę.

#### *Mutagenesa*

Badania mutagenności nie wskazują na jakiegokolwiek mutagenne działanie leku 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./dobę, 4-krotność ekspozycji AUC uzyskiwanej przy dawce dla ludzi wynoszącej 12 mg/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**

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Sodu laurylosiarczan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

30 tabletek – 3 blistry po 10 tabletek  
60 tabletek – 6 blistrów po 10 tabletek  
100 tabletek – 10 blistrów po 10 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

POLFARMEX S.A.  
ul. Józefów 9  
99-300 Kutno

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

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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