

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxazosin XR Genoptim, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci doksazosyny mezylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym „DL”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne
- Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletek nie należy żuć, dzielić lub rozgryzać (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Zalecana dawka maksymalna wynosi 8 mg doksazosyny jeden raz na dobę.

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka wynosi 4 mg doksazosyny jeden raz na dobę. Czas do uzyskania optymalnego efektu może wynosić do 4 tygodni. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę doksazosyny można zwiększyć do 8 mg jeden raz na dobę.

Doksazosynę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, takimi jak tiazydowe leki moczopędne, leki beta-adrenolityczne, antagoniści wapnia lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE).

Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

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

Doksazosynę można stosować u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia - BPH) i zwiększonym lub prawidłowym ciśnieniem tętniczym, gdyż lek nie powoduje klinicznie istotnych zmian ciśnienia tętniczego u pacjentów z prawidłowymi wartościami tego parametru. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obydwa stany chorobowe leczone są jednocześnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosuje się taką samą dawkę, jak u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak zmian w farmakokinetyce doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz brak dowodów na to, że doksazosyna nasila istniejące zaburzenia czynności nerek, u pacjentów z tej grupy można stosować zwykłą dawkę (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach nie można wykluczyć zwiększonej wrażliwości, dlatego dla tej grupy pacjentów może być odpowiednie bardziej ostrożne podejście w zakresie rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby doksazosynę należy stosować ze szczególną ostrożnością. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie doksazosyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana u:

- pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na substancję czynną lub inne pochodne chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i występującym jednocześnie zastojem w obrębie górnych dróg moczowych, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamicią pęcherza moczowego,
- pacjentów z niedrożnością w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, niedrożnością przełyku lub dowolnego stopnia zwężeniem światła przewodu pokarmowego,
- pacjentów z niedociśnieniem tętniczym (tylko w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego).

Stosowanie doksazosyny w monoterapii jest przeciwwskazane u pacjentów z nietrzymaniem moczu z przepełnienia lub z bezmoczem z postępującą niewydolnością nerek lub bez postępującej niewydolności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacja, której należy udzielić pacjentowi

Pacjent powinien być poinformowany, że tabletki doksazosyny należy połykać w całości. Nie należy ich żuć, dzielić ani kruszyć.

W niektórych postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu substancję czynną pokrywa obojętna, niewchłanialna otoczka, której zadaniem jest kontrolowanie uwalniania substancji czynnej w dłuższym czasie. Po przejściu przez przewód pokarmowy pusty szkielet tabletki zostaje wydalony. Pacjentów należy poinformować, że w kale można sporadycznie zaobserwować taką pozostałość wyglądem przypominającą tabletkę.

Nieprawidłowo krótki czas pasażu przez przewód pokarmowy (np. na skutek chirurgicznej resekcji) może spowodować niepełne wchłanianie. Wobec długiego okresu półtrwania doksazosyny kliniczne znaczenie tego faktu nie jest jasne.

Rozpoczęcie leczenia

Na skutek działania doksazosyny blokującego receptory alfa-adrenergiczne u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy i osłabieniem lub (rzadko) utratą

przytomności (omdleniem), zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia. Z tego względu dla ostrożności na początku leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze w celu zminimalizowania możliwości działania ortostatycznego. Pacjentów należy ostrzec, aby unikali sytuacji, w których zawroty głowy lub osłabienie występujące na początku leczenia doksazosyną mogłyby spowodować uraz.

Stosowanie u pacjentów z ostrymi chorobami serca

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, doradza się ostrożność podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z następującymi ostrymi chorobami związanymi z sercem:

- obrzękiem płuc na skutek zwężenia zastawki aortalnej lub mitralnej
- niewydolnością serca z dużym rzutem serca
- prawokomorową niewydolnością serca na skutek zatorowości płucnej lub płynu w osierdziu
- niewydolnością lewokomorową z niskim ciśnieniem napełniania.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie, jak w przypadku każdej substancji czynnej, która jest całkowicie metabolizowana w wątrobie, doksazosynę należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z dowiedzionymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku w tej grupie.

Stosowanie z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)

Jednoczesne podawanie doksazosyny z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) (tj. sildenafil, tadalafil i wardenafil) wymaga ostrożności ze względu na wazodylatacyjne działanie obu substancji czynnych i może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie tętnicze. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 tylko wtedy, gdy stan pacjenta został ustabilizowany lekiem alfa-adrenolitycznym.

Ponadto zaleca się, aby leczenie inhibitorem PDE-5 rozpoczynać możliwie najmniejszą dawką i zachowywać 6-godzinną przerwę od przyjęcia doksazosyny. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów poddawanych chirurgicznemu usunięciu zaćmy

U niektórych pacjentów w trakcie lub po leczeniu tamsulosyną, podczas chirurgicznego leczenia zaćmy obserwowano wystąpienie śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS, odmiana zespołu małej źrenicy). Istnieją również pojedyncze doniesienia w związku z innymi lekami alfa-1-adrenolitycznymi i nie można wykluczyć, że takie działanie jest typowe dla tej grupy leków. IFIS może prowadzić do nasilonych powikłań w przebiegu operacji zaćmy, dlatego przed zabiegiem należy poinformować operującego okulistę o stosowaniu w przeszłości lub obecnie leków alfa-1-adrenolitycznych.

Priapizm

W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków blokujących receptory alfa-1 adrenergiczne, w tym doksazosyny, notowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu, związane ze stosowaniem tych substancji. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skorzystać z pomocy medycznej.

Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego powoduje wystąpienie wielu objawów obserwowanych także w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; obie te choroby mogą występować jednocześnie. Należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem stosowania doksazosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafilu, tadalafilu, wardenafilu) i doksazosyny może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Większość doksazosyny w osoczu (98%) wiąże się z białkami. Badania *in vitro* osocza ludzkiego wskazują, że doksazosyna nie wpływa na wiązanie z białkami digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny.

Badania *in vitro* wskazują, 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).

W badaniach klinicznych doksazosynę o natychmiastowym uwalnianiu podawano bez żadnych niepożądanych interakcji lekowych z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednak nie ma danych pochodzących z oficjalnych badań dotyczących interakcji leków.

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

W otwartym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu u 22 zdrowych ochotników płci męskiej podanie doksazosyny w pojedynczej dawce 1 mg w pierwszym dniu czterodniowego schematu doustnego podawania cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało zwiększenie średniej wartości AUC doksazosyny o 10%. Jednocześnie nie stwierdzono statystycznie znamiennych zmian średniego C_{max} i średniego okresu półtrwania doksazosyny. Zwiększenie przez cymetydynę średniej wartości AUC dla doksazosyny o 10% mieści się w ramach zmienności międzyosobniczej (27%) dla średniej wartości AUC dla doksazosyny po podaniu placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

We wskazaniu „Nadciśnienie tętnicze”:

Ciąża

Ze względu na brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania doksazosyny u kobiet w ciąży nie określono jej bezpieczeństwa w okresie ciąży. Dlatego doksazosynę można stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Wprawdzie w badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, jednak po podaniu skrajnie dużych dawek obserwowano u nich zmniejszoną przeżywalność płodów (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach (dawka przyjęta przez dziecko stanowi < 1% dawki stosowanej przez matkę), jednak dane uzyskane u ludzi są bardzo ograniczone. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia, doksazosyna może być stosowana wyłącznie, jeśli w ocenie lekarza potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

We wskazaniu „Łagodny rozrost gruczołu krokowego”:

Ten punkt nie ma zastosowania (produkt jest przeznaczony do stosowania tylko u mężczyzn).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Możliwe jest osłabienie zdolności obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów, zwłaszcza na

początku leczenia doksazosyną.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy lub osłabieniem albo w rzadkich przypadkach utratą przytomności (omdleniem), (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania doksazosyny obserwowano i opisano działania niepożądane, które występowały z następującą częstością:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, trombocyto_penia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Polekowa reakcja alergiczna			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, dna moczanowa, zwiększone łaknienie			
Zaburzenia psychiczne		Niepokój, depresja, bezsenność		Pobudzenie, nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, senność	Incydent mózgowo-naczyniowy, niedoczulica, omdlenie, drżenie		Zawroty głowy wywołane zmianą położenia ciała, parestezje	
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Szumy uszne			

Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia	Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego		Bradykardia, zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne			Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa	Krwawienie z nosa		Skurez oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności	Zaparcie, biegunka, wzdęcie, wymioty, zapalenie żołądka i jelit	Niedrożność przewodu pokarmowego		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby		Zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczką	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Wysypka		Łysienie, plamica, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, bóle mięśni	Ból stawów		Kurcze mięśni, osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu	Dyzuria, hematuria, częste oddawanie moczu		Zaburzenia oddawania moczu, nokturia, poliuria, zwiększona diureza	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja		Ginekomastia, priapizm	Wytrysk wsteczny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe	Ból, obrzęk twarzy		Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie	

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała			
------------------------------	--	------------------------	--	--	--

W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego była mniejsza niż u pacjentów przyjmujących standardowe tabletki doksazosyny. Rodzaj działań niepożądanych był jednak podobny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli przedawkowanie spowodowało niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy niezwłocznie ułożyć na plecach, z głową ułożoną niżej. W indywidualnych przypadkach, jeśli zostanie to uznane za właściwe, należy zastosować inne postępowanie podtrzymujące. Ponieważ doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa nie jest wskazana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora alfa-adrenergicznego Kod ATC: C02CA04

Nadciśnienie tętnicze

Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego na skutek zmniejszenia systemowego oporu naczyniowego. Uważa się, że efekt ten jest wynikiem wybiórczego zablokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych zlokalizowanych w układzie naczyniowym. Przy dawkowaniu raz na dobę klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi utrzymuje się przez całą dobę (24 godziny) po podaniu leku. Po przyjęciu doksazosyny następuje stopniowe obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym; działania ortostatyczne na początku leczenia są porównywalne z odpowiednimi metodami leczenia. W przypadku stosowania zalecanej dawki u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi nie wykazano obniżenia ciśnienia krwi o znaczeniu klinicznym. U większości pacjentów kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskuje się po zastosowaniu doksazosyny w dawce początkowej 4 mg. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia doksazosyną było podobne w pozycji siedzącej i stojącej.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych doksazosyną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, można zmienić leczenie na doksazosynę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, z utrzymaniem skuteczności i tolerancji na lek. W razie konieczności można zwiększyć dawkę

W przeciwieństwie do nioselektywnych leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne, nie zaobserwowano wystąpienia tolerancji podczas długotrwałego stosowania doksazosyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. W rzadkich przypadkach stwierdzono zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię podczas długotrwałego leczenia.

Doksazosyna wykazuje pozytywny wpływ na profil lipidów we krwi, znacząco zmniejszając stosunek całkowitego cholesterolu do frakcji HDL-C, a także znacząco zmniejszając całkowite stężenie glicerydów i całkowitego cholesterolu.

Wykazano, że doksazosyna nie wywołuje niepożądanych skutków metabolicznych i może być stosowana u pacjentów z astmą, cukrzycą, osłabioną czynnością lewej komory serca, dną moczanową, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego:

Podawanie doksazosyny pacjentom z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego powoduje znaczącą poprawę parametrów urodynamicznych i złagodzenie objawów dzięki wybiórczemu blokowaniu receptorów alfa-adrenergicznych zlokalizowanych w warstwie mięśniowej i torebce gruczołu krokowego oraz szyi pęcherza moczowego.

U większości pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego objawy udaje się kontrolować za pomocą dawki początkowej.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje receptory alfa-adrenergiczne podtypu 1A, które stanowią ponad 70% podtypów receptorów adrenergicznych znajdujących się w gruczole krokowym.

W całym zakresie dawek zalecanych doksazosyna wywiera jedynie niewielki wpływ lub nie wpływa na ciśnienie tętnicze u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, doksazosyna w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenia we krwi osiągane są stopniowo w ciągu 8 do 9 godzin po podaniu dawki. Maksymalne stężenie w osoczu stanowi około 1/3 stężenia uzyskiwanego po podaniu takiej samej dawki w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Minimalne stężenia po 24 godzinach są jednak zbliżone.

Właściwości farmakokinetyczne doksazosyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu przyczyniają się do mniejszych wahań stężenia doksazosyny w osoczu.

Wskaźnik *peak/trough* (stosunek stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego) doksazosyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu jest o ponad połowę mniejszy niż dla tabletek doksazosyny o natychmiastowym uwalnianiu.

W stanie stacjonarnym względna biodostępność doksazosyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z postacią o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła około 56%.

Dystrybucja

Okolo 98% doksazosyny wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji doksazosyny wynosi około 2,3 L/kg.

Metabolizm/eliminacja

Doksazosyna ulega w znacznym stopniu biotransformacji i jest wydalana głównie z kałem. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana i tylko mniej niż 5% wydalane jest w postaci niezmienionej. Całkowity klirens doksazosyny w organizmie wynosi około 2,8 ml/min/kg. Usuwanie doksazosyny z osocza przebiega dwufazowo, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 16-30 godzin, co umożliwia dawkowanie leku jeden raz na dobę.

Doksazosyna jest metabolizowana głównie na drodze O-demetylacji i hydroksylacji. Doksazosyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* sugerują, że główny szlak eliminacji odbywa się z udziałem izoenzymu CYP 3A4; natomiast szlaki metaboliczne z udziałem izoenzymów CYP 2D6 i CYP 2C9 są również włączone w eliminację doksazosyny, ale w mniejszym stopniu.

Inne specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne z zastosowaniem doksazosyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu u osób w podeszłym wieku wykazały brak istotnych zmian w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne z zastosowaniem doksazosyny w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek również nie wykazały istotnych zmian w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje tylko ograniczona liczba danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i wpływu produktów leczniczych o znanym działaniu na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono statystycznie znaczące zmniejszenie całkowitego klirensu leku o (około 40%) po podaniu 2 mg doksazosyny. Spowodowało to zwiększenie wartości AUC o (około 45%) i MRT (około 50%). Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji był podobny w obu grupach i wynosił około 23 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania u samic szczura w okresie laktacji wykazały kumulację doksazosyny. Brak informacji o przenikaniu doksazosyny do mleka kobiet karmiących piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mieszanka tlenków polietylenu: polietylenu tlenek (MW 900 000), polietylenu tlenek (MW 200 000)
Butylohydroksytoluen (E 321)
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 30
All-rac- α -tokoferol (E 307)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%
Krzemionka koloidalna uwodniona
Makrogol (MW 1300-1600)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

14, 28, 30, 56, 98, 100 lub 500 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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14056

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.08.2019