

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxar XL, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem "DL".

4. SZCZEGÓŁOWE 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 wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Dorośli: zazwyczaj podaje się 4 mg doksazosyny raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Uzyskanie optymalnego działania leku może zająć do 4 tygodni.

Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, może być stosowany w monoterapii lub z innymi lekami, np. tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami), antagonistami kanałów wapniowych lub inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Dorośli: zazwyczaj podaje się 4 mg doksazosyny raz na dobę. W razie potrzeby dawka może być zwiększona do 8 mg raz na dobę.

Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, może być stosowany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ponieważ zmiany ciśnienia u tych pacjentów nie mają znaczenia klinicznego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oba schorzenia są leczone jednocześnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie tak jak u pacjentów dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ nie obserwowano zmian w farmakokinetyce doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak również nie stwierdzono, aby doksazosyna nasilała istniejące zaburzenia czynności nerek, u tych pacjentów mogą być stosowane zwykle zalecane dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Doksazosynę należy podawać z zachowaniem wyjątkowej ostrożności pacjentom z objawami zaburzeń czynności wątroby. Nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu doksazosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego jej stosowanie nie jest zalecane u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, nie zostały potwierdzone u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane w trakcie posiłku lub niezależnie od niego. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie należy rozgryzać, dzielić ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na doksazosynę, na inne chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i z jednoczesnym przekrwieniem w obrębie górnych dróg moczowych, z przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych lub z kamieniami moczowymi
- u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego, niedrożnością przełyku lub jakimkolwiek stopniem zwężenia światła przewodu pokarmowego w wywiadzie (wskazane tylko u pacjentów przyjmujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu)
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym (wskazane tylko u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje dla pacjenta

Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, że tabletki z doksazosyną powinny być połykane w całości. Pacjenci nie powinni żuć, dzielić lub kruszyć tabletek.

W niektórych postaciach produktów leczniczych o przedłużonym uwalnianiu substancja czynna jest otoczona przez obojętną, niewchłaniającą się otoczkę, która umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie leku z tabletki. Po przejściu przez przewód pokarmowy, pusta osłonka tabletki jest wydalana. Należy uprzedzić pacjentów, że obecność w stolcu pozostałości przypominających tabletkę nie powinna być powodem do niepokoju.

Nieprawidłowo krótki czas przejścia przez układ pokarmowy (np. po resekcji chirurgicznej) może powodować niepełne wchłanianie leku. Wobec długiego okresu półtrwania doksazosyny znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niejasne.

Rozpoczęcie leczenia

Z uwagi na właściwości α -adrenolityczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub rzadko utratą przytomności (omdlenia). Dlatego też dobra praktyka lekarska zaleca kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu, w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia.

Priapizm

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

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

Podobnie jak w przypadku pozostałych leków rozszerzających naczynia, dobra praktyka lekarska zaleca zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi ciężkimi chorobami serca:

- obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej
- niewydolność serca z dużą pojemnością wyrzutową
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorem płucnym lub wysiękiem osierdziowym
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania.

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak w przypadku innych leków 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 leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie leku w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami 5-fosfodiesterazy

Jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. sylденаfil, tadalafil i wardenafil) i doksazosyny może u niektórych pacjentów prowadzić do objawowego niedociśnienia. W celu zminimalizowania ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego, pacjent powinien być ustabilizowany leczeniem z zastosowaniem leczenia beta-adrenolitykami przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy. Ponadto, zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami 5-fosfodiesterazy w najmniejszej dostępnej dawce po sześciu godzinach od przyjęcia doksazosyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych z doksazosyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów podczas operacyjnego leczenia zaćmy

U niektórych pacjentów leczonych tamsulosyną, obecnie lub w przeszłości, zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS, rodzaj zespołu małej źrenicy). Obserwowano również pojedyncze przypadki u pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory alfa 1-adrenergiczne (alfa 1-adrenolityki) i dlatego nie można wykluczyć tego działania leków z tej grupy. Ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia występowania powikłań podczas zabiegu operowania zaćmy, przed operacją należy poinformować chirurga okulistę o przyjmowaniu alfa 1-adrenolityków obecnie lub w przeszłości.

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.

Substancje pomocnicze

Sód

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 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) z doksazosyną u niektórych pacjentów może prowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

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

Konwencjonalna doksazosyna była podawana w doświadczeniach klinicznych jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami nasilającymi wydalanie kwasu moczowego oraz lekami przeciwkrzepliwymi. Brak jednak danych z formalnych badań dotyczących interakcji między tymi lekami.

Doksazosyna nasila hipotensyjne działanie innych alfa-blokerów i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze.

W otwartych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u 22 zdrowych ochotników płci męskiej, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w 1. dniu czterodniowego leczenia cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie przeciętnego AUC doksazosyny i nieznaczące statystycznie zmiany w średnim C_{max} i średnim okresie półtrwania doksazosyny. 10% zwiększenie przeciętnego AUC doksazosyny z cymetydyną jest w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) przeciętnego AUC doksazosyny z placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nadciśnienie tętnicze:

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania doksazosyny podczas ciąży nie zostało ustalone z powodu braku odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet. Dlatego też doksazosyna powinna być stosowana podczas ciąży, tylko jeśli potencjalna korzyść wynikająca ze stosowania przeważa nad ryzykiem. Chociaż badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, obserwowano zmniejszoną przeżywalność płodów po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach (dawka przyjęta przez dziecko stanowi < 1% dawki zażywanej 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.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działania niepożądane zdolność obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów może być osłabiona w niewielkim lub umiarkowanym stopniu, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia produktem leczniczym Doxar XL obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, które występowały z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	często	zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo rzadko	leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	niezbyt często	reakcje alergiczne na lek
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	niezbyt często	anoreksja, dna moczanowa, zwiększony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	niezbyt często	niepokój, depresja, bezsenność
	bardzo rzadko	pobudzenie, nerwowość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	zawroty głowy, bóle głowy, senność
	niezbyt często	udar, hipostezja, omdlenia, drżenie
	bardzo rzadko	ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
<i>Zaburzenie oka</i>	bardzo rzadko	zamazane widzenie
	nieznana	śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia słuchu i kanału słuchowego</i>	często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	niezbyt często	dzwonienie (szum) w uszach
<i>Zaburzenia serca</i>	często	kołatanie serca, tachykardia
	niezbyt często	dławica piersiowa, zawał serca
	bardzo rzadko	bradykardia, arytmie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
	bardzo rzadko	uderzenie krwi do głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	często	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszności, nieżyt nosa
	niezbyt często	krwawienie z nosa
	bardzo rzadko	skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	bóle brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności
	niezbyt często	zaparcie, biegunka, wzdęcia, oddawanie gazów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
	rzadko	niedrożność przewodu pokarmowego
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	niezbyt często	nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby
	bardzo rzadko	cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczk
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	świąd
	niezbyt często	wysypka skórna

	bardzo rzadko	łysienie, plamica, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	często	bóle pleców, bóle mięśni
	niezbyt często	bóle stawów
	bardzo rzadko	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>	często	zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	niezbyt często	dyzuria, krwimocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	bardzo rzadko	zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zwiększona diureza
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	niezbyt często	impotencja
	bardzo rzadko	ginekomastia, priapizm
	nieznana	ejakulacja wsteczna
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy
	niezbyt często	ból, obrzęk twarzy
	bardzo rzadko	uczucie zmęczenia, złe samopoczucie
<i>Badania diagnostyczne</i>	niezbyt często	zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +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. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania prowadzącego do niedociśnienia tętniczego, pacjent powinien być ułożony na plecach z nisko ułożoną głową. W indywidualnych przypadkach należy podjąć inne czynności podtrzymujące, jeśli uzna się to za właściwe. Ponieważ doksazosyna wiąże się z białkami w wysokim stopniu, dializa nie jest wskazana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptor alfa-adrenergiczny, kod ATC: C02CA04

Nadciśnienie tętnicze

Podawanie produktu leczniczego Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotną redukcję ciśnienia tętniczego krwi, jako rezultat zmniejszenia oporu naczyniowego. Uważa się, że działanie to jest wynikiem selektywnej blokady receptorów alfa-1 znajdujących się w układzie naczyniowym. Dawkując jeden raz na dobę, klinicznie istotną redukcję ciśnienia tętniczego krwi uzyskuje się podczas całej doby, jak również 24 godziny po podaniu ostatniej dawki. U większości pacjentów udaje się kontrolować ciśnienie tętnicze krwi stosując dawkę początkową 4 mg Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. U pacjentów z

nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia krwi podczas leczenia produktem leczniczym Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, osiągało podobne wartości zarówno w pozycji siedzącej, jak i stojącej.

U pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego doksazosyną w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu możliwa jest zmiana na Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, i w razie konieczności dawka może być zwiększona, z utrzymaniem skuteczności działania i tolerancji na lek.

Nie obserwowano objawów tolerancji w trakcie długoterminowego leczenia doksazosyną. Zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardia były rzadko obserwowane w trakcie długoterminowego stosowania doksazosyny.

Doksazosyna wykazuje korzystny wpływ na lipidy krwi znacząco zwiększając stosunek HDL do cholesterolu całkowitego (o około 4-13% w porównaniu do wartości wyjściowych), oraz znacząco zmniejsza poziom całkowitych trójglicerydów i całkowitego cholesterolu. Znaczenie kliniczne tych danych nie zostało jeszcze ustalone.

Stwierdzono, że leczenie doksazosyną powoduje regresję przerostu lewej komory serca, zahamowanie agregacji płytek krwi, jak również nasila działanie aktywatora plazminogenu tkankowego. Znaczenie kliniczne tych danych nie zostało jeszcze wyjaśnione.

Nie przeprowadzono badań kontrolowanych placebo, w których badano wpływ konwencjonalnych tabletek lub preparatów o opóźnionym działaniu doksazosyny na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wstępna ocena wyników badania ALLHAT (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) wskazuje na brak różnicy w uzyskaniu głównego punktu końcowego badania – częstości śmiertelnych powikłań choroby wieńcowej serca, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem lub wszystkich przypadków śmiertelnych bez względu na przyczynę – między doksazosyną i chlortalidonem (aktywną substancją kontrolną), mającym udowodnione działanie zmniejszające zachorowalność i śmiertelność w wyniku chorób serca w badaniach kontrolowanych placebo. Część badania z użyciem doksazosyny została przerwana ze względu na brak przewagi doksazosyny w uzyskaniu głównego punktu końcowego oraz ze względu na znamienne statystycznie podwyższenie o 25% ryzyka wystąpienia choroby serca u pacjentów przyjmujących standardową doksazosynę w stosunku do pacjentów przyjmujących chlortalidon. Stwierdzenie to było wynikiem dwukrotnie wyższego ryzyka objawowej niewydolności serca w grupie doksazosyny w porównaniu z grupą otrzymującą diuretyk. Nie badano związku przyczynowego między stosowaniem doksazosyny a niewydolnością serca.

Dodatkowo doksazosyna zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u pacjentów z zaburzoną wrażliwością na insulinę, jednakże znaczenie kliniczne tego działania nie zostało jeszcze wyjaśnione.

Wykazano, że stosowanie doksazosyny nie wiąże się z występowaniem metabolicznych działań niepożądanych. Dlatego doksazosyna jest odpowiednia do leczenia pacjentów ze współistniejącą astmą oskrzelową, cukrzycą, niewydolnością lewej komory serca lub dną moczanową.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Podawanie produktu leczniczego Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego powoduje znaczącą poprawę objawów choroby oraz wskaźników urodynamicznych, wynikającą z selektywnej blokady receptorów alfa zlokalizowanych w zrębie mięśniowym gruczołu krokowego, jego torebce oraz szyi pęcherza moczowego. Większość pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego uzyskuje kontrolę objawów choroby stosując dawkę początkową.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A receptorów alfa-adrenergicznych, które stanowią ponad 70% podtypów receptorów adrenergicznych w obrębie gruczołu krokowego.

W zakresie zalecanych dawek, Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wykazuje tylko znikomy lub brak wpływu na ciśnienie krwi u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi i łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki terapeutycznej, doksazosyna zawarta w produkcie leczniczym Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, jest dobrze wchłaniana osiągając maksymalne stężenia we krwi stopniowo po upływie 6 do 8 godzin od chwili podania. Maksymalne wartości stężenia we krwi stanowią około $\frac{1}{3}$ wartości osiągniętych w czasie stosowania doksazosyny w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. Jednakże najniższe wartości stężeń po 24 godz. pozostają podobne w przypadku obu form. Właściwości farmakokinetyczne doksazosyny zawartej w produkcie leczniczym Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, powodują mniejsze wahania stężenia w osoczu krwi. Stosunek wartości maksymalnej stężenia do wartości najmniejszej przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wynosi mniej niż połowę tej wartości dla doksazosyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

W stanie stacjonarnym względna biodostępność doksazosyny zawartej w produkcie leczniczym Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do postaci o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła 54% dla dawki 4 mg i 59% dla dawki 8 mg.

Dystrybucja

Okolo 98% doksazosyny jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Doksazosyna jest intensywnie metabolizowana, a mniej niż 5% pozostaje w postaci niezmienionej. Doksazosyna jest pierwotnie metabolizowana w procesie O-demetylacji i hydroksylacji. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* wskazują, że główny szlak eliminacji odbywa się poprzez CYP 3A4; natomiast szlaki metaboliczne CYP 2D6 i CYP 2C9 są również włączone w eliminację, ale w mniejszym stopniu.

Eliminacja

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 22 godziny, co stanowi podstawę do dawkowania jeden raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne doksazosyny u osób w podeszłym wieku nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z młodymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne doksazosyny u osób z zaburzeniami czynności nerek nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz wpływie leków, o których wiadomo, że zmieniają metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). W badaniu klinicznym z udziałem 12 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, doustne podanie pojedynczej dawki doksazosyny powodowało zwiększenie AUC o 43% oraz zmniejszenie klirensu o około 40%. Leczenie doksazosyną u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy przeprowadzać ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4.).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Chociaż w badaniach na zwierzętach nie

stwierdzono działania teratogenne, zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności płodu u zwierząt, którym podawano dawki około 300 razy większe niż maksymalna zalecana dawka u ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na karmiących samicach szczura wykazano, że jednorazowe doustne podanie znakowanej radioaktywnie doksazosyny powodowało akumulację doksazosyny w mleku w stężeniu maksymalnym około 20 razy wyższym niż w stężeniu w surowicy matki. Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Polietylenu tlenek

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K 29-32

Butylohydroksytoluen (E321)

All-rac- α -tokoferol

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumarat

Otoczka:

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

Krzemionka koloidalna uwodniona

Makrogol (MW 1300-1600)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 28, 30, 50, 90, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16957

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.10.2014

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

22.12.2023 r.