

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxonex 2 mg tabletki

Doxonex 4 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 2 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci mezylanu doksazosyny (2,43 mg).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 40 mg.

lub

1 tabletka zawiera 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci mezylanu doksazosyny (4,86 mg).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 80 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Doxonex 2 mg to tabletka barwy białej, podłużna, z napisem " D2" oraz linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

Doxonex 4 mg to tabletka barwy białej, podłużna, z napisem " D4" oraz linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Produkt Doxonex jest wskazany w leczeniu objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

Nadciśnienie tętnicze

Produkt Doxonex jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jednak nie jako lek pierwszego rzutu. Produkt Doxonex może być stosowany w skojarzeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym, beta-adrenolitykiem, antagonistą kanału wapniowego lub inhibitorem konwertazy angiotensyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Dawka początkowa produktu Doxonex wynosi 1 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, dawkę można zwiększyć do 2 mg, a następnie do 4 mg i do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 8 mg. Dawkę należy zwiększać stopniowo co 1–2 tygodnie. Zazwyczaj zalecana dawka wynosi od 2 mg do 4 mg na dobę.

Doksazosynę można stosować u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), którzy mają nadciśnienie tętnicze, jak i prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi. Podobnie jak w przypadku innych leków tego typu, należy kontrolować ciśnienie krwi na początku leczenia.

Nadciśnienie tętnicze

Produkt Doxonex jest stosowany raz na dobę. Dawka początkowa wynosi 1 mg. Po 1–2 tygodniach leczenia dawkę tę można zwiększyć do 2 mg, a następnie, w razie potrzeby, do 4 mg. U większości pacjentów, odpowiedź na leczenie doksazosyną występuje po zastosowaniu dawki do 4 mg. W razie potrzeby dawkę można dalej zwiększać do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 8 mg.

Dzieci i młodzież:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doksazosyny u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Ze względu na to, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie dochodzi do zmiany farmakokinetyki, zaleca się stosowanie zwykle stosowanej dawki dla osób dorosłych. Doksazosyna nie jest usuwana podczas dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Dane na temat stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz działania leków, o których wiadomo, że mają wpływ na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), są ograniczone. Tak jak w przypadku wszystkich leków metabolizowanych w całości przez wątrobę, należy zachować ostrożność podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz też punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wystarczającą ilością płynu.

Doksazosyna jest przeznaczona do długotrwałego stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie doksazosyny jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub pochodne chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę, doksazosynę) lub na jakąkolwiek 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, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamcią pęcherza moczowego;
- u kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6 (tylko dla wskazania: nadciśnienie tętnicze);
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym (tylko dla wskazania: łagodny rozrost gruczołu krokowego).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z objawami rozrostu gruczołu krokowego należy wykluczyć nowotwór gruczołu krokowego.

Niedociśnienie ortostatyczne

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). Zaleca się 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.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

Podobnie jak w przypadku pozostałych leków α -adrenolitycznych i innych leków 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 zatorom płucnym lub wysiękiem osierdziowym,
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami 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 klinicznego doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie leku tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami 5-fosfodiesterazy (PDE-5)

Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorem PDE-5 (np. sylденаfil, tadalafil, wardenafil) należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego ze względu na rozszerzające naczynia działanie obu leków. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego, rozpoczęcie leczenia inhibitorami PDE-5 zaleca się dopiero po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta w terapii lekami α -adrenolitycznymi. Ponadto zaleca się rozpoczynanie leczenia inhibitorami 5-fosfodiesterazy od możliwie najmniejszej dawki i zachowanie co najmniej 6-godzinnej przerwy od przyjęcia doksazosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

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 poddawanych operacji usunięcia zaćmy

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów leczonych tamsulosyną aktualnie lub w przeszłości, zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang IFIS - intraoperative floppy iris syndrome, odmiana zespołu małej żrenicy). Pojedyncze przypadki tego zespołu występowały także podczas leczenia innymi lekami alfa-adrenolitycznymi, dlatego nie można wykluczyć, że jest to działanie typowe dla tej grupy leków. Ponieważ IFIS może powodować zwiększenie liczby powikłań podczas zabiegu usunięcia zaćmy, przed zabiegiem należy poinformować chirurga mającego przeprowadzić operację o przyjmowaniu leków alfa-adrenolitycznych obecnie lub w przeszłości.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktosę, z tego powodu 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

Jednoczesne podawanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. sylденаfil, tadalafil, wardenafil) i doksazosyny, może prowadzić u niektórych pacjentów do wystąpienia objawowego niedociśnienia

tętniczego (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (98%). Dane z badań osocza ludzkiego *in vitro* wskazują na to, że doksazosyna nie ma wpływu na wiązanie badanych leków tj. digoksyny, warfaryny, fenytoiny, acenokumarolu i indometacyny z białkami.

Nie zaobserwowano żadnych niepożądanych interakcji doksazosyny w postaci konwencjonalnej z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, lekami beta-adrenolitycznymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego ani doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże, nie ma danych z formalnych badań interakcji leków.

Doksazosyna nasila działanie obniżające ciśnienie innych leków α -adrenolitycznych i przeciwnadciśnieniowych.

W otwartych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach na 22 zdrowych ochotnikach (mężczyźni), podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny pierwszego dnia czterodniowego schematu podawania cymetydyny doustnie (400 mg 2 razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie średniej wartości AUC doksazosyny, oraz statystycznie nieistotne zmiany średniej wartości C_{max} i okresu półtrwania doksazosyny. 10% wzrost średniej wartości AUC dla doksazosyny z cymetydyną mieści się w zakresie zmienności międzyosobniczej (27%) średniej wartości AUC dla doksazosyny i placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dla wskazania „Nadciśnienie tętnicze”:

Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednio kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży, bezpieczeństwo stosowania doksazosyny w okresie ciąży nie zostało określone. W związku z tym doksazosynę należy stosować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u płodu. Choć w badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano działania teratogenne, po wyjątkowo dużych dawkach u zwierząt wystąpiło zmniejszenie przeżywalności płodów (patrz punkt 5.3).

W badaniach na szczurach wykazano, że substancja kumuluje się w mleku, dlatego stosowanie doksazosyny w czasie laktacji jest przeciwwskazane. Brak danych dotyczących wydzielania doksazosyny do mleka kobiecego.

Alternatywnie, należy przerwać karmienie piersią, jeśli stosowanie doksazosyny jest konieczne.

Dla wskazania „Łagodny rozrost gruczołu krokowego”:

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Doxonex może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nadciśnienie tętnicze: W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem doksazosyną były związane ze zmianą pozycji ciała (rzadko z omdleniem) lub były niespecyficzne.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego: Doświadczenie w kontrolowanych badaniach klinicznych wskazują na podobny profil działań niepożądanych do obserwowanych w nadciśnieniu tętniczym.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje alergiczne na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	dna moczanowa, zwiększenie apetytu, anoreksja
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	pobudzenie, depresja, niepokój, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	często	senność, zawroty głowy, bóle głowy
	niezbyt często	zaburzenia mózgowo-naczyniowe, zmniejszone czucie, omdlenia, drżenie
	bardzo rzadko	ortostatyczne zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	bardzo rzadko	niewyraźne widzenie
	częstość nieznana	śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy
	niezbyt często	szum w uszach
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca, tachykardia
	niezbyt często	dusznicza bolesna, zawał serca
	bardzo rzadko	bradykardia, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	często	hipotonia, hipotonia ortostatyczna
	bardzo rzadko	uderzenia gorąca
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
	niezbyt często	krwawienie z nosa
	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, zaburzona aktywność enzymów wątrobowych
	bardzo rzadko	zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i	często	świąd

tkanki podskórnej	niezbyt często	wysypka
	bardzo rzadko	pokrzywka, łysienie, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle pleców, bóle mięśni
	niezbyt często	bóle stawów
	rzadko	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	niezbyt często	dyzuria, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, krwimocz
	rzadko	wielomocz
	bardzo rzadko	częstomocz, zaburzenia oddawania moczu, 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, obrzęki obwodowe
	niezbyt często	bóle, obrzęk twarzy
	bardzo rzadko	uczucie zmęczenia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania prowadzącego do niedociśnienia należy ułożyć pacjenta na plecach, z uniesionymi nogami. Zastosowanie innego leczenia podtrzymującego należy rozważyć indywidualnie.

Jeśli powyższe środki są niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość krwi krążącej. W razie konieczności należy 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: antagoniści receptora alfa-adrenergicznego; kod ATC: C02CA04

Doksazosyna wywiera działanie naczyniorozszerzające poprzez wybiórcze i konkurencyjne blokowanie postsynaptycznych receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje znamienne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wynikające ze zmniejszenia oporu obwodowego. Uważa się, że działanie to wynika z wybiórczego blokowania znajdujących się w naczyniach krwionośnych receptorów adrenergicznych alfa₁. W czasie stosowania produktu raz na dobę stwierdza się klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas całej doby, jak i w 24 godziny po podaniu ostatniej dawki.

U większości pacjentów pożądane działanie uzyskuje się po podawaniu produktu w dawce takiej, jak na początku leczenia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciśnienie krwi podczas leczenia doksazosyną było podobne w pozycji siedzącej i stojącej. Doksazosyna podawana w zalecanych dawkach nie wywiera wpływu lub wywiera nieznaczny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi. W przeciwieństwie do leków blokujących receptory adrenergiczne alfa w sposób niewybiórczy, w czasie długotrwałego leczenia doksazosyną nie obserwowano zjawiska tolerancji, polegającej na zmniejszeniu skuteczności leczenia w czasie długotrwałego stosowania. Odmienne niż inne leki rozszerzające naczynia krwionośne, doksazosyna nie powoduje odruchowej tachykardii, zwiększenia pojemności minutowej ani aktywności reninowej osocza, co nie jest do końca jasne i bywa tłumaczone zachowaniem presynaptycznej kontroli uwalniania noradrenaliny (brak wpływu na adrenergiczne receptory presynaptyczne alfa₂ oraz zmniejszenie obciążenia wstępnego serca).

Doksazosyna wywiera korzystny wpływ na stężenie lipidów w surowicy, umiarkowanie zwiększając stosunek HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do cholesterolu całkowitego (od około 4% do 13% w stosunku do wartości przed leczeniem doksazosyną). Nie ustalono znaczenia klinicznego tych danych. Nie wykazano, aby doksazosyna powodowała niepożądane zmiany metabolizmu lipidów i glukozy i może być stosowana u pacjentów z cukrzycą i BPH.

Doksazosyna może być stosowana u pacjentów ze współistniejącą astmą oskrzelową, przerostem lewej komory i u pacjentów w podeszłym wieku. Wykazano, że leczenie doksazosyną powoduje zmniejszenie przerostu lewej komory serca (z badań wynika zmniejszenie masy lewej komory o 7-14%). Dotychczas nie ukończono badań dotyczących wpływu doksazosyny na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia.

Ponadto stwierdzono, że leczenie doksazosyną zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u pacjentów, u których wrażliwość na insulinę jest zaburzona.

Podawanie doksazosyny pacjentom z objawami BPH powoduje znamienne poprawę wyników badań urodynamicznych i zmniejszenie dolegliwości. Uważa się, że działanie to spowodowane jest wybiórczym blokowaniem receptorów adrenergicznych typu alfa₁ zlokalizowanych w mięśniówce gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego.

W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z BPH wykazano, że leczenie doksazosyną pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami erekcji wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia objawów zaburzeń seksualnych.

Doksazosyna ma rozkurczający wpływ na mięśnie gładkie trójkąta pęcherza moczowego, zwieracza pęcherza moczowego i sterczowego odcinka cewki moczowej oraz mięśnie zrębu gruczołu krokowego, przez co zmniejsza dynamiczny komponent odpowiedzialny za utrudnienie odpływu moczu w rozroście gruczołu krokowego.

Powoduje nasilenie apoptozy komórek nabłonkowych i mięśniowych zrębu gruczołu krokowego. Indukcja apoptozy komórek gruczołu krokowego, niezależna od blokowania receptorów alfa₁, uważana jest za jeden z mechanizmów przyczyniających się do złagodzenia objawów i długotrwałych korzyści ze stosowania alfa₁-adrenolityków w rozroście gruczołu krokowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po doustnym podaniu u ludzi (młode osoby dorosłe płci męskiej lub osoby w podeszłym wieku obu płci) doksazosyna jest dobrze wchłaniana, a około dwie trzecie podanej dawki jest dostępne biologicznie.

Metabolizm / Eliminacja:

Okolo 98% doksazosyny w osoczu jest związane z białkami.

U człowieka i badanych gatunków zwierząt doksazosyna jest intensywnie metabolizowana (przede wszystkim na drodze O-demetylacji i hydroksylacji). Jest ona wydalana głównie z kałem. W postaci nie zmienionej wydalane jest mniej niż 5% podanej dawki.

Średni okres półtrwania wynosi 22 godziny, co sprawia, że produkt można podawać raz na dobę.

Po podaniu doustnym doksazosyny, stężenia metabolitów w osoczu są małe. Najbardziej aktywny metabolit (6'hydroksy) występuje u człowieka w stężeniu czterdziestokrotnie mniejszym niż związek macierzysty, co sugeruje, że działanie przeciwnadciśnieniowe jest skutkiem działania głównie doksazosyny.

Dane na temat stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz wpływu leków, o których wiadomo, że mają wpływ na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), są ograniczone. W badaniu klinicznym przeprowadzonym na 12 pacjentach z umiarkowanego stopnia niewydolnością wątroby wykazano, że jednorazowe podanie doksazosyny spowodowało zwiększenie AUC o 43% i widoczne zmniejszenie klirensu o 40%. Tak jak w przypadku wszystkich leków metabolizowanych w całości przez wątrobę, należy zachować ostrożność podczas stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Badania wykazały, że długotrwałe stosowanie doksazosyny (dłużej niż 24 miesiące) u szczurów i myszy nie powodowało działania rakotwórczego. Maksymalna tolerowana dawka u szczurów wynosiła 40 mg/kg mc./dobę, a u myszy 120 mg/kg mc./dobę.

Mutagenność

Badania dowiodły, że doksazosyna ani jej metabolity nie powodowały działania mutagennego.

Wpływ na płodność

Badania przeprowadzone na szczurach wskazały na zmniejszoną płodność samców, którym podawano doustnie doksazosynę w dawce 20 mg/kg mc./dobę (nie obserwowano takiego wpływu w dawce 5 i 10 mg/kg mc./dobę). Działanie to występowało po 2 tygodniach od odstawienia doksazosyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Doxonex pakowany jest w blistry z folii Al/PVC/PVDC, które umieszczane są wraz z ulotką w pudełku tekturowym. W jednym opakowaniu znajduje się 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Doxonex 2 mg: Pozwolenie nr 11496

Doxonex 4 mg: Pozwolenie nr 11497

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.12.2016 r.