

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxafin duo, 4 mg + 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg doksazosyny (w postaci mesylanu) i 5 mg finasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki zawiera 105,97 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Doxafin duo jest wskazany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jako terapia zastępcza u pacjentów już odpowiednio kontrolowanych przy zastosowaniu doksazosyny i finasterydu podawanych jednocześnie w dawce takiej samej jak w terapii skojarzonej (4 mg doksazosyny na dobę i 5 mg finasterydu na dobę).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to jedna tabletki powlekana.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do leczenia początkowego lub w trakcie dostosowywania dawki i może być podawany dopiero po ustabilizowaniu dawki doksazosyny.

Produkt złożony jest odpowiedni w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i interwencji chirurgicznej oraz powinien być stosowany głównie u pacjentów ze zwiększoną objętością gruczołu krokowego (powyżej 40 cm³).

Chociaż można zaobserwować wczesną poprawę objawów, leczenie przez co najmniej sześć miesięcy może być konieczne, aby ocenić, czy osiągnięto korzystną odpowiedź na finasteryd. Ryzyko ostrego zatrzymania moczu zmniejsza się w okresie czterech miesięcy leczenia finasterydem.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, ponieważ farmakokinetyka doksazosyny lub finasterydu nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doksazosyna nie ulega dializie. Nie ma danych dotyczących stosowania finasterydu u pacjentów poddawanych dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie ma również dostępnych informacji dotyczących stosowania finasterydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Lek Doxafin duo należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i tylko w przypadku, gdy terapia skojarzona z lekami stosowanymi w oddzielnych produktach była dobrze tolerowana. Wymagane jest uważne monitorowanie.

Leku Doxafin duo nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy podawać raz na dobę, popijając wystarczającą ilością wody, z posiłkiem lub bez posiłku.

Czas trwania leczenia określa lekarz prowadzący.

4.3 Przeciwwskazania

Doxafin duo nie jest wskazany do stosowania u kobiet lub dzieci i jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na finasteryd i chinazoliny (np. prazosynę, terazosynę, doksazosynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z niedociśnieniem lub niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i współistniejącym zastojem moczu w górnych drogach moczowych, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamicą pęcherza moczowego,
- w ciąży – u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację*, Narażenie na działanie finasterydu – ryzyko dla płodu płci męskiej).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Pacjentów z dużą objętością zalegającego moczu i/lub ze znacznie zmniejszonym przepływem moczu należy uważnie monitorować, aby uniknąć powikłań spowodowanych niedrożnością dróg moczowych. Należy rozważyć możliwość przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.

Wpływ na swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. *Prostate Specific Antigen, PSA*) i wykrywalność raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego powoduje wiele objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, przy czym oba zaburzenia mogą współistnieć. Przed rozpoczęciem leczenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego.

Nie wykazano dotychczas korzyści klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych finasterydem. Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i podwyższonym poziomem PSA byli monitorowani podczas kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem serii oznaczeń stężeń PSA i biopsją gruczołu krokowego. W badaniach łagodnego rozrostu gruczołu krokowego finasteryd nie spowodował zmiany współczynnika wykrywalności raka gruczołu krokowego, a całkowita częstość występowania raka gruczołu krokowego nie różniła się znacząco u pacjentów leczonych finasterydem lub w grupie placebo.

W trakcie leczenia lekiem Doxafin duo u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego należy okresowo wykonywać badanie *per rectum* oraz inne badania w kierunku wykrycia raka gruczołu krokowego. Oznaczanie stężenia PSA w surowicy jest również wykorzystywane w celu wykrycia raka gruczołu krokowego. Na ogół stężenie wyjściowe PSA >10 ng/mL (Hybritech) skłania do przeprowadzenia dalszych badań i rozważenia biopsji; dla stężeń PSA między 4 a 10 ng/mL wskazana jest dalsza diagnostyka. Stężenia PSA u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego i bez nowotworu w znacznym stopniu się pokrywają. Dlatego u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu

krokowego prawidłowe wartości stężenia PSA nie wykluczają raka gruczołu krokowego niezależnie od leczenia lekiem Doxafin duo. Wyjściowe stężenie PSA <4 ng/mL nie wyklucza obecności raka gruczołu krokowego.

Finasteryd powoduje zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o około 50% u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, nawet w przypadku obecności raka gruczołu krokowego. Należy uwzględnić zmniejszenie stężenia PSA w surowicy u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego leczonych produktem Doxafin duo przy ocenie wyników stężeń PSA co nie wyklucza współistnienia raka gruczołu krokowego. Zmniejszenie stężenia jest do przewidzenia w całym zakresie wartości PSA, chociaż może różnić się u poszczególnych pacjentów. Analiza danych dotyczących wartości PSA pochodzących od ponad 3000 pacjentów uczestniczących w czteroletnim badaniu z grupą kontrolną placebo *Proscar Long-term Efficacy and Safety Study* (PLESS) potwierdziła, że u typowych pacjentów leczonych finasterydem przez sześć miesięcy lub dłużej, wartości PSA należy podwoić w celu porównania ich z wartościami u nieleczonych mężczyzn. Taka zależność pozwala zachować czułość i specyficzność badania PSA oraz utrzymuje możliwość wykrycia raka gruczołu krokowego.

Każdy utrzymujący się wzrost stężenia PSA u pacjentów leczonych finasterydem należy dokładnie ocenić, w tym uwzględnić możliwość niestosowania się pacjenta do przyjmowania leku Doxafin duo. Procent wolnego PSA (stosunek wolnego PSA do całkowitego) nie jest znacząco obniżany przez finasteryd i pozostaje stały nawet pod wpływem leczenia finasterydem. Gdy procent wolnego PSA stanowi pomoc w wykryciu raka gruczołu krokowego, nie jest konieczne dostosowanie jego wartości.

Interakcje z produktami leczniczymi i (lub) wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Wpływ na stężenie PSA

Stężenie PSA w surowicy jest związane z wiekiem pacjenta i objętością gruczołu krokowego, a objętość gruczołu krokowego zależy od wieku pacjenta. Podczas oceny wyników laboratoryjnych PSA należy wziąć pod uwagę, że stężenia PSA zmniejszają się u pacjentów leczonych finasterydem. U większości pacjentów gwałtowne zmniejszenie stężenia PSA obserwuje się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, po czym wyniki oznaczeń PSA stabilizują się na nowym poziomie. Wartość PSA po leczeniu jest zbliżona do połowy wartości wyjściowej sprzed leczenia.

Dlatego u typowych pacjentów leczonych produktem Doxafin duo przez sześć lub więcej miesięcy, wartości PSA należy podwoić w celu porównania z prawidłowym zakresem nieleczonych mężczyzn. W celu interpretacji klinicznej – patrz powyżej, *Wpływ na swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen, PSA) i wykrywalność raka gruczołu krokowego*.

Rak piersi u mężczyzn

Podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki raka piersi u mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg. Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie zmiany zauważone w tkance gruczołu sutkowego, takie jak guzki, bolesność, powiększenie piersi lub wyciek z brodawki sutkowej.

Zmiany nastroju i depresja

U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce wynoszącej 5 mg zgłaszano zmiany nastroju, w tym nastrój depresyjny, depresję i rzadziej myśli samobójcze. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów psychicznych, a w przypadku ich wystąpienia należy zalecić pacjentowi zasięgnięcie porady u lekarza.

Ostre stany kardiologiczne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne należy zachować ostrożność podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi poważnymi chorobami serca:

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

Operacja zaćmy

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *intraoperative floppy iris syndrome* – IFIS, wariant zespołu małej źrenicy) obserwowano podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących tamsulozynę obecnie lub w przeszłości. W pojedynczych przypadkach zespół ten również występował podczas stosowania innych leków z blokerami receptorów alfa-1 i nie można wykluczyć możliwości wystąpienia takiego działania w całej grupie leków. Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może powodować zwiększenie występowania powikłań podczas zabiegu operacji zaćmy dlatego o obecnym lub wcześniejszym stosowaniu leków zawierających blokery receptów alfa-1 należy poinformować chirurga okulistę przed operacją.

Niewydolność wątroby

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących doksazosynę. Nie przeprowadzono również badań dotyczących wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu.

Ponieważ obie substancje są metabolizowane przez wątrobę, nie zaleca się leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności i tylko w przypadku, gdy terapia skojarzona doksazosyny i finasterydu była dobrze tolerowana. Wskazane może być regularne monitorowanie czynności wątroby.

Inhibitory PDE-5

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tego produktu skojarzonego z inhibitorami fosfodiesterazy-5 (np. syldenafil, tadalafil i wardenafil). Nie ma dostępnych danych. Doksazosyna oraz inhibitory PDE-5 rozszerzają naczynia krwionośne i mogą prowadzić do objawowego niedociśnienia.

Priapizm

W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu w trakcie stosowania leków z blokerami receptorów alfa-1, w tym doksazosyny. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

Stosowanie u dzieci

Lek Doxafin duo nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci.

Informacje o substancjach pomocniczych

Laktoza:

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Sód:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z produktem złożonym

Badania kliniczne wykazały brak klinicznie istotnych interakcji między doksazosyną i finasterydem. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku Doxafin duo z innymi lekami. Ponieważ lek Doxafin duo zawiera doksazosynę i finasteryd, wszelkie interakcje ustalone oddzielnie dla tych leków są istotne dla leku Doxafin duo. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza podczas podawania z inhibitorami lub induktorami CYP3A4, ponieważ obie substancje są substratami tego cytochromu.

Doksazosyna

Jednoczesne stosowanie alfa-blokera z inhibitorem PDE-5 może u niektórych pacjentów powodować objawowe niedociśnienie (patrz punkt 4.4).

Doksazosyna jest silnie związana z białkami osocza (około 98%). Dane z ludzkiego osocza wskazują, że doksazosyna nie ma wpływu na wiązanie z białkami badanych leków (digoksyny, fenytoiny, warfaryny lub indometacyny). Należy jednak mieć na uwadze teoretyczny potencjał interakcji z innymi lekami wiążącymi się z białkami.

Badania *in vitro* sugerują, 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).

Typowe produkty lecznicze z doksazosyną podawano z diuretykami tiazydowymi, furosemidem, beta-blokerami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi bez wystąpienia interakcji lekowych. Nie ma jednak danych z formalnych badań interakcji lekowych.

Doksazosyna nasila działanie innych leków blokujących receptory alfa i innych leków przeciwnadciśnieniowych polegające na zmniejszeniu ciśnienia krwi.

Doksazosyna może zmniejszać działanie dopaminy, efedryny, adrenaliny, metaraminolu, metoksaminy i fenylefryny na ciśnienie krwi i reakcje naczyniowe.

W otwartym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną z udziałem 22 zdrowych ochotników (mężczyzn) podawanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu czterodniowego cyklu doustnego podawania cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało 10% wzrost średniego pola powierzchni pod krzywą doksazosyny przy braku znamiennych statystycznie zmian średniego C_{max} i średniego okresu półtrwania doksazosyny. Wzrost średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z cymetydyną o 10% mieści się w zakresie zmienności międzypersonicznej (27%) średniego AUC doksazosyny przyjmowanej z placebo.

Doksazosyna może zwiększać aktywność reninową osocza i wydalanie kwasu wanilinomigdałowego z moczem. Należy wziąć to pod uwagę podczas interpretacji niektórych badań laboratoryjnych (np. guza chromochłonnego).

Finasteryd

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji lekowych finasterydu. Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P450 3A4, ale nie wydaje się, aby znacząco wpływał na ten układ. Chociaż szacuje się, że ryzyko wpływu finasterydu na farmakokinetykę innych leków jest niewielkie, prawdopodobne jest, że inhibitory i induktory cytochromu P450 3A4 będą miały wpływ na stężenie finasterydu w osoczu. Jednak na podstawie ustalonych marginesów bezpieczeństwa jest jednak mało prawdopodobne, aby jakkolwiek wzrost spowodowany jednoczesnym stosowaniem takich inhibitorów miał znaczenie kliniczne. W badaniach przeprowadzonych u ludzi obejmujących propranolol, digoksynę, glibenklamid, warfarynę, teofilinę i fenazon nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Lek Doxafin duo jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży lub kobiet, które mogą zajść w ciążę.

Ze względu na zdolność hamowania przemiany testosteronu do dihydrotestosteronu przez inhibitory 5-alfa-reduktazy typu II leki z tej grupy, w tym finasteryd, podane kobietom w ciąży mogą spowodować nieprawidłowy rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej.

Narażenie na działanie finasterydu – ryzyko dla płodu płci męskiej

Kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę nie powinny dotykać pokruszonych lub przełamanych tabletek powlekanych leku Doxafin duo, ze względu na możliwość wchłonięcia się

finasterydu i związane z tym ryzyko dla płodu płci męskiej (patrz *Ciąża*). Tabletki Doxafin duo są powlekane co zapobiega kontaktowi z substancją czynną podczas zwykłego dotykania, pod warunkiem że nie zostaną przełamane lub pokruszone. U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę wykryto niewielkie ilości finasterydu w nasieniu. Nie wiadomo, czy płód męski może być zagrożony, jeśli jego matka ma kontakt z nasieniem pacjenta leczonego finasterydem. Jeśli partnerka seksualna pacjenta jest lub może być w ciąży, zaleca się, aby pacjent zminimalizował narażenia partnerki na kontakt z nasieniem.

Karmienie piersią

Lek Doxafin duo nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Wykazano, że przenikanie doksazosyny do mleka matki jest bardzo niskie (przy względnej dawce dla niemowląt poniżej 1%), jednak dane dotyczące ludzi są bardzo ograniczone.

Nie wiadomo, czy finasteryd przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Badania na szczurach wykazały zmniejszoną płodność samców, którym podawano doksazosynę (patrz także punkt 5.3). Efekt ten był odwracalny w okresie 2 tygodni od odstawienia produktu.

Istnieją niezależne doniesienia o niepłodności i/lub niskiej jakości nasienia po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających finasteryd. Po odstawieniu finasterydu zgłaszano normalizację lub poprawę jakości nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Doxafin duo może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniu na dużą skalę, w którym porównywano terapię skojarzoną doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg z finasterydem w dawce 5 mg z pojedynczymi substancjami i placebo (badanie MTOPS – patrz punkt 5.1), profil bezpieczeństwa i tolerancji terapii skojarzonej był zasadniczo zgodny z profilami pojedynczych substancji. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i zmęczenie. Częstość występowania zaburzeń wytrysku bez względu na związek z lekiem wynosiła: doksazosyna – 5,3%, finasteryd – 8,3%, terapia skojarzona – 15,0%, placebo – 3,9%.

Najczęstsze reakcje związane z terapią doksazosyną podawaną w monoterapii są typu posturalnego (rzadko związane z omdleniami) lub niespecyficzne.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu finasterydu podawanego oddzielnie są impotencja i zmniejszone libido. Te działania niepożądane występują na wczesnym etapie leczenia i u większości pacjentów ustępują w trakcie leczenia finasterydem.

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas leczenia doksazosyną lub finasterydem podawanymi oddzielnie z następującą częstością:

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

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Często	Zakażenie dróg oddechowych ^d , zakażenie dróg moczowych ^d
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo rzadko	Leukopenia ^d , trombocytopenia ^d

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	Polekowe reakcje alergiczne ^{d*} (w tym obrzęk naczynioruchowy)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Niezbyt często	Dna moczanowa ^d , zwiększony apetyt ^d , anoreksja ^d , pragnienie ^d
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Obniżone libido ^f , niepokój ^{d*} , bezsenność ^d , nerwowość ^d
Niezbyt często	Pobudzenie ^d , depresja ^{d*} , zaburzenia snu ^d , amnezja ^d , chwiejność emocjonalna ^d
Nieznana	Utrzymywanie się obniżonego libido po przerwaniu leczenia ^f , myśli samobójcze ^f
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Zawroty głowy ^d , ból głowy ^d
Często	Senność ^d , ortostatyczne zawroty głowy ^d , parestezje ^d
Niezbyt często	Zaburzenia naczynio-mózgowe ^d , hipostezja ^d , omdlenia ^d , drżenie ^d , zaburzenia koncentracji uwagi ^d
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często	Zaburzenia akomodacji ^d
Niezbyt często	Zapalenie spojówek ^d , nasilone łzawienie ^d
Rzadko	Światłowstę ^d
Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia ^d
Nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4) ^d
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Często	Zawroty głowy ^d
Niezbyt często	Szumy uszne ^d
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często	Kołatanie ^{d*} , tachykardia ^d
Niezbyt często	Dławica piersiowa ^d , zawał mięśnia sercowego ^d , zaburzenia rytmu serca ^d
Bardzo rzadko	Bradykardia ^d
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Bardzo często	Niedociśnienie ortostatyczne ^d
Często	Niedociśnienie tętnicze ^d ,
Niezbyt często	Uderzenia krwi do głowy ^d , niedokrwienie obwodowe ^d , błądność ^d
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Zapalenie oskrzeli ^d , kaszel ^d , duszność ^d , przekrwienie błony śluzowej nosa ^d , zapalenie błony śluzowej nosa ^d , zakażenie górnych dróg oddechowych ^d
Niezbyt często	Krwawienie z nosa ^d , zapalenie gardła ^d ,
Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli ^d , obrzęk krtani ^d
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Ból brzucha ^d , niestrawność ^d , suchość w jamie ustnej ^d , nudności, biegunka ^d
Niezbyt często	Zaparcia ^d , wzdęcia ^d , wymioty ^d , zapalenie żołądka i jelit ^d , zaburzenia smaku ^d
Rzadko	Niedrożność jelit ^d
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Niezbyt często	Nieprawidłowe/zwiększone wyniki badań czynności wątroby ^{d/f}
Bardzo rzadko	Cholestaza ^d , zapalenie wątroby ^d , żółtaczka ^d
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Świąd ^{d*} , zwiększona potliwość ^d
Niezbyt często	Wysypka ^{f,d} , nadmierne wypadanie włosów ^d , plamica ^d
Bardzo rzadko	Pokrzywka ^{d*}
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Ból pleców ^d , bóle mięśni ^d

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Niezbyt często	Bóle stawów ^d , kurcze mięśni ^d , osłabienie mięśniowe ^d , drżenie mięśni ^d , sztywność mięśni ^d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zapalenie pęcherza ^d , nietrzymanie moczu ^d
Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu ^d , częstomocz ^d , hematuria ^d , wielomocz ^d
Bardzo rzadko	Zwiększona diureza ^d , zaburzenia mikcji ^d , oddawanie moczu w nocy ^d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja ^{f*}
Niezbyt często	Zaburzenia ejakulacji ^f , zaburzenia erekcji ^f , tkliwość piersi ^f , ginekomastia ^{f*}
Bardzo rzadko	Priapizm ^d
Nieznana	Zaburzenia seksualne (zaburzenia erekcji i zaburzenia ejakulacji) utrzymujące się po przerwaniu leczenia ^f , ból jąder ^f , hematospermia ^f , wytrysk wsteczny ^d , niepłodność męska i/lub słaba jakość nasienia – po odstawieniu finasterydu zgłaszano normalizację lub poprawę jakości nasienia ^f , rak piersi u mężczyzn ^f
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Oslabienie ^d
Często	Ból w klatce piersiowej ^d , objawy grypopodobne ^d , obrzęk obwodowy ^d , zmęczenie ^d , złe samopoczucie ^d
Niezbyt często	Ból ^d , obrzęk twarzy ^d , gorączka ^d , dreszcze ^d
Rzadko	Obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku ^d
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie objętości ejakulatu ^f
Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała ^d
Rzadko	Zwiększenie stężenia mocznika w osoczu i kreatyniny ^d ; hipokaliemia ^d ; zmniejszenie wartości hematokrytu, erytrocytów, leukocytów i trombocytów ^d

^d – działanie niepożądane obserwowane podczas monoterapii doksazosyną

^f – działanie niepożądane obserwowane podczas monoterapii finasterydem

* – działania niepożądane, które występują częściej w przypadku jednej substancji, ale były również obserwowane z mniejszą częstością dla drugiej substancji.

Inne dane długoterminowe dotyczące finasterydu

W 7-letnim badaniu kontrolowanym placebo, do którego włączono 18882 zdrowych mężczyzn, z których 9060 miało dane z biopsji gruczołu krokowego dostępne do analizy, raka gruczołu krokowego wykryto u 803 (18,4%) mężczyzn otrzymujących finasteryd oraz 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo. Większa częstość występowania guzów o wysokim stopniu złośliwości (wynik w skali Gleasona 7–10) wykryto podczas biopsji igłowej u pacjentów w grupie przyjmującej finasteryd 280 (6,4%) w porównaniu do 237 (5,1%) mężczyzn przyjmujących placebo. Dodatkowe analizy sugerują, że wzrost częstości występowania raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości obserwowany w grupie otrzymującej finasteryd można wyjaśnić przez błąd losowy spowodowany wpływem finasterydu na objętość gruczołu krokowego. Związek między długotrwałym stosowaniem finasterydu, a występowaniem nowotworów w stopniu zaawansowania 7–10 w skali Gleasona jest nieznan.

Wyniki badań laboratoryjnych

Stężenie PSA w surowicy jest związane z wiekiem pacjenta i objętością gruczołu krokowego, a objętość gruczołu krokowego zależy od wieku pacjenta. Podczas oceny wyników laboratoryjnych PSA należy wziąć pod uwagę fakt, że stężenia PSA zmniejszają się o około 50% u pacjentów leczonych finasterydem (patrz punkt 4.4).

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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie leku Doxafin duo może prowadzić do niedociśnienia spowodowanego doksazosyną. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy niezwłocznie ułożyć na plecach, z głową niżej. W zależności od przypadku należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Jeśli takie postępowanie będzie niewystarczające, wstrząs należy najpierw leczyć płynem zwiększającym objętość osocza. Jeśli to konieczne, należy zastosować lek obkurczający naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i w razie potrzeby zastosować wspomaganie. Dializa nie jest wskazana, ponieważ doksazosyna silnie wiąże się z białkami osocza.

U pacjentów otrzymujących pojedyncze dawki finasterydu do 400 mg i wielokrotne dawki finasterydu do 80 mg na dobę przez trzy miesiące nie stwierdzono działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, kod ATC: G04CA55 doksazosyna i finasteryd

Mechanizm działania/działanie farmakodynamiczne

Doksazosyna

Podawanie doksazosyny pacjentom z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego powoduje znaczną poprawę wyników badań urodynamicznych i objawów podmiotowych. Uważa się, że działanie doksazosyny w łagodnym rozroście gruczołu krokowego wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa-adrenergicznych zlokalizowanych w torebce gruczołu krokowego oraz w mięśniach gładkich szyi pęcherza moczowego.

Podawanie doksazosyny prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi wskutek zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Dawka 1 raz na dobę istotnie klinicznie obniża ciśnienia krwi utrzymujące się przez 24 godziny po podaniu leku. Po podaniu leku następuje stopniowe obniżanie ciśnienia krwi; na początku leczenia działanie ortostatyczne jest porównywalne z działaniem innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Wykazano, że doksazosyna nie wywołuje niekorzystnych skutków metabolicznych i jest odpowiednia do stosowania u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, insulinoopornością i dną moczanową.

Doksazosynę można stosować u pacjentów ze współistniejącą astmą, przerostem lewej komory serca i u pacjentów w podeszłym wieku.

Wykazano, że w czasie leczenia doksazosyną stwierdzono regresję przerostu lewej komory serca, hamowanie agregacji płytek krwi i zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Ponadto doksazosyna poprawia insulinowrażliwość u pacjentów z zaburzeniem metabolizmu węglowodanów.

Doksazosyna wywiera korzystny wpływ na stężenie lipidów we krwi, ze znaczącym wzrostem stosunku lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) do cholesterolu całkowitego i trendem do korzystnego zmniejszenia stężenia triglicerydów.

Finasteryd

Finasteryd jest swoistym kompetycyjnym inhibitorem ludzkiej 5-alfa-reduktazy typu II, wewnątrzkomórkowego enzymu, który przekształca testosteron do silniejszego androgenu – dihydrotestosteronu (DHT). W łagodnym rozroście gruczołu krokowego powiększenie gruczołu krokowego zależy od przekształcenia testosteronu do DHT w tkance gruczołu krokowego. Finasteryd bardzo skutecznie zmniejsza stężenie DHT we krwi krążącej oraz tkankach stercza. Stężenie finasterydu w osoczu ulega wahaniom, natomiast stężenie DHT w osoczu pozostaje stałe przez 24 godziny. W związku z tym stężenia finasterydu i DHT w osoczu nie są ze sobą bezpośrednio skorelowane. Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptora androgenowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doksazosyna

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtypu 1A adrenoreceptora alfa-1, który stanowi ponad 70% ogółu podtypów występujących w gruczole krokowym. Odpowiada to za działanie leku u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Wykazano stałą skuteczność i bezpieczeństwo doksazosyny w długotrwałym leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W porównaniu z wartościami wyjściowymi i placebo doksazosyna powoduje statystycznie istotną poprawę zarówno w zakresie objawów z dolnego odcinka dróg moczowych, jak i przepływu moczu. Obserwowano bardziej znaczącą poprawę w przypadku objawów związanych z niedrożnością dróg moczowych (zmniejszony przepływ moczu, nietrzymanie moczu, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza i kropelkowe nietrzymanie moczu na koniec mikcji) niż w przypadku objawów drażniących (częstomocz i parcia naglące).

Doksazosyna zapewnia średnio 2-punktową poprawę w skali objawów ze strony układu moczowego w porównaniu z placebo utrzymującą się przez 4 lata. Liczba mężczyzn z co najmniej 4-punktowym wzrostem na skali objawów ze strony układu moczowego zmniejszyła się o 7% w porównaniu z grupą placebo.

Skuteczność była porównywalna z innymi lekami blokującymi receptory alfa-1.

Finasteryd

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami rozrostu gruczołu krokowego, powiększeniem gruczołu krokowego w badaniu *per rectum* niewielką objętością zlaegającego moczu finasteryd zmniejszał częstość występowania ostrego zatrzymania moczu z 7/100 do 3/100 w ciągu czterech lat, a konieczność interwencji chirurgicznej (transuretralnej resekcji prostaty lub prostatektomii) z 10/100 do 5/100. Wyniki te były związane z 2-punktową poprawą w skali objawów QUASI-AUA (zakres 0–34), utrzymującym się zmniejszeniem objętości gruczołu krokowego o około 20% i utrzymującym się zwiększeniem szybkości przepływu cewkowego. Zmniejszenie stężenia DHT i zmniejszenie rozrostu gruczołu krokowego wraz ze zmniejszeniem stężenia PSA utrzymywały się do czterech lat od leczenia pacjentów w badaniach klinicznych. Stężenie testosteronu zwiększyło się w trakcie leczenia o około 10–20% i tym samym pozostało w zakresie fizjologicznym.

Finasteryd nie miał wpływu na stężenie hydrokortyzonu, estradiolu, prolaktyny, hormonu tyreotropowego (TSH) i tyroksyny w badaniach kontrolowanych placebo. U badanych przez 12 miesięcy pacjentów stężenie hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH) zwiększyło się odpowiednio o około 15% i 9%. Wartości te pozostawały w zakresie fizjologicznym. Stężenia LH i FSH stymulowane przez hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH) nie uległy zmianie; oznacza to, że nie ma to wpływu na przysadkową kontrolę gruczołów płciowych. Stężenie plemników, ruchliwość i morfologia lub pH nie miały klinicznie istotnego wpływu na zdrowych ochotników po 24 tygodniach stosowania finasterydu. Objętość ejakulatu zmniejszyła się o medianę na poziomie 0,6 mL przy jednoczesnym zmniejszeniu całkowitej liczby plemników w ejakulacie. Parametry te pozostawały w zakresie fizjologicznym i powróciły do wartości początkowych po zakończeniu leczenia.

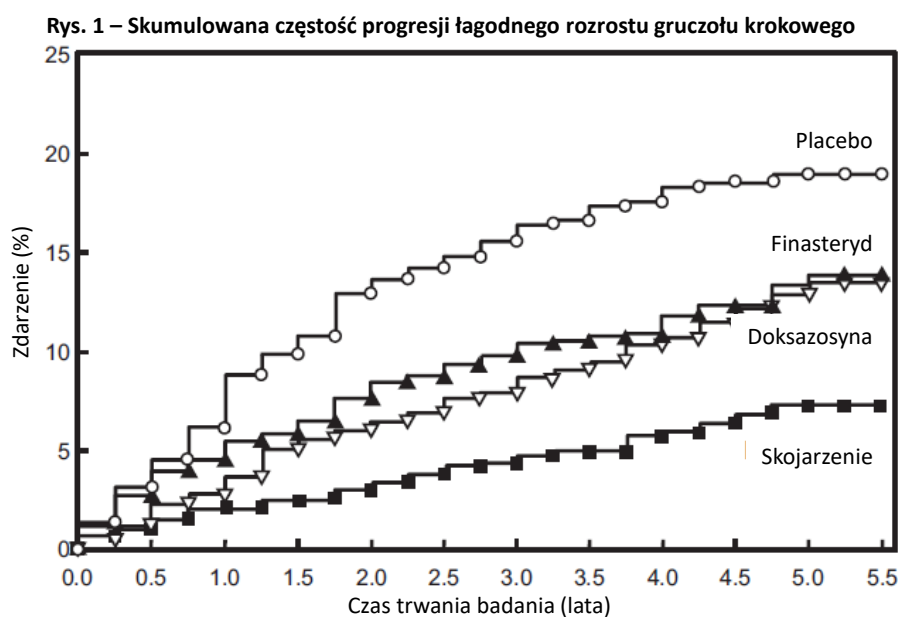
Terapia skojarzona

Leczenie objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego

W badaniu kontrolowanym placebo Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trwającym od 4 do 6 lat, z udziałem 3047 mężczyzn z objawami rozrostu gruczołu krokowego losowo przydzielono pacjentów do grupy otrzymującej doksazosynę w dawce 4 lub 8 mg na dobę (n = 756), finasteryd w dawce 5 mg na dobę (n = 768), terapię skojarzoną doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg na dobę i finasterydu w dawce 5 mg na dobę (n = 786) lub placebo (n = 737). Dawkę doksazosyny zwiększano co tydzień zgodnie z tolerancją, rozpoczynając od 1 mg, przez 2 mg, następnie 4 mg do 8 mg. W badaniu pozostali tylko pacjenci, którzy tolerowali dawkę 4 mg lub 8 mg.

Główny punkt końcowy określono jako czas do klinicznej progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zdefiniowany jako potwierdzony wzrost na skali objawów o >4 w porównaniu z wartością wyjściową, ostre zatrzymanie moczu, niewydolność nerek związana z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, nawracające zakażenia układu moczowego lub posocznice moczanową lub nietrzymanie moczu. W porównaniu z placebo leczenie doksazosyną, finasterydem lub terapią skojarzoną prowadziła do znacznego zmniejszenia ryzyka klinicznej progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego odpowiednio o 34 (p=0,002), 39 (p<0,001) i 67% (p<0,001) (rys. 1).

Większość przypadków (274 z 351) progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, stanowiły potwierdzone wzrosty wyniku punktowej skali objawów o >4 punkty; ryzyko progresji na skali punktowej objawów zmniejszyło się o 30 (95% przedział ufności – 6 do 48%), 46 (95% przedział ufności – 25 do 60%) i 64% (95% przedział ufności – 48 do 75%) odpowiednio w grupach doksazosyny, finasterydu i terapii skojarzonej w porównaniu z grupą placebo. Ostre zatrzymanie moczu stanowiło 41 z 351 przypadków progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; ryzyko rozwoju ostrego zatrzymania moczu zmniejszyło się o 67 (p=0,011), 31 (p=0,296) i 79% (p=0,001) odpowiednio w grupach doksazosyny, finasterydu i terapii skojarzonej w porównaniu z grupą placebo. Jedynie grupy finasterydu i terapii skojarzonej różniły się znacząco w porównaniu z grupą placebo.



5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano biorównoważność produktu złożonego z doksazosyny i finasterydu oraz terapii skojarzonej oddzielnych tabletek doksazosyny i finasterydu.

Terapia skojarzona doksazosyny i finasterydu

Dane badania interakcji lekowych w stanie równowagi z zastosowaniem 8 mg doksazosyny i 5 mg finasterydu u zdrowych ochotników nie wskazują na znaczące zmiany pola powierzchni pod krzywą (AUC) lub stężenia maksymalnego (C_{max}) żadnego z leków po jednoczesnym podaniu.

Doksazosyna

Po podaniu doustnym u ludzi (młodych mężczyzn lub osób w podeszłym wieku bez względu na płeć) doksazosyna dobrze się wchłania, a około 63% dawki jest biodostępne. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po około 2 godzinach.

Doksazosyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 98%). Doksazosyna jest metabolizowana głównie przez O-demetylację i hydroksylację. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. 6'-hydroksydoksazosyna jest silną i selektywną pochodną blokującą receptory alfa-adrenergiczne, u ludzi 5% dawki doustnej jest metabolizowane do tej substancji.

Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem eliminacji jest CYP 3A4; jednak szlaki metaboliczne CYP 2D6 i CYP 2C9 są również włączone w eliminację, ale w mniejszym stopniu.

Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana u ludzi i badanych gatunków zwierząt, przy czym dominującą drogą wydalania jest kał (63–65%), mniej niż 5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej doksazosyny.

Eliminacja z osocza zachodzi w dwóch fazach, ze średnim okresem półtrwania w osoczu wynoszącym 17 i 22 godziny, co sprawia, że lek można stosować raz na dobę.

Po doustnym podaniu doksazosyny stężenia metabolitów w osoczu są niskie. Najbardziej aktywny (6'-hydroksy) metabolit występuje u człowieka w stężeniu jednej czterdziestej stężenia związku macierzystego w osoczu, co sugeruje, że działanie przeciwnadciśnieniowe jest głównie spowodowane doksazosyną.

Badania farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych zmian w porównaniu z młodszymi pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz wpływu leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna). W badaniu klinicznym z udziałem 12 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby podanie doustne pojedynczej dawki doksazosyny stwierdzono zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) o 43% i zmniejszenie klirensu o 40%. Podobnie jak w przypadku każdego leku metabolizowanego w całości przez wątrobę należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Doxafin duo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Finasteryd

Po podaniu doustnym finasterydu znakowanego radioaktywnie ¹⁴C, 39% dawki wydalane jest z moczem w postaci metabolitów (w moczu praktycznie nie stwierdza się finasterydu w postaci niezmienionej), a 57% całkowitej dawki wydalane jest z kałem.

Biodostępność finasterydu po podaniu doustnym wynosi około 80% w porównaniu do podania dożylnego dawki referencyjnej, spożywanie pokarmu nie ma wpływu na dostępność biologiczną. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około dwóch godzinach od podania, a wchłanianie kończy się po około 6–8 godzinach. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 93%. Klirens osoczowy i objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 165 mL/min i 76 L.

W stanie równowagi maksymalne stężenie finasterydu w osoczu dla dawki 1 mg na dobę wynosi średnio 9,2 ng/mL, osiągnięte w czasie 1–2 godziny po podaniu, pole powierzchni pod krzywą (w czasie 0–24 godziny) wyniosło 53 ng x godz./mL.

Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P450, ale nie ma wpływu na ten układ. Ustalono występowanie dwóch metabolitów, które mają małą aktywność hamującą 5-alfa-reduktazy w porównaniu do finasterydu

U pacjentów w podeszłym wieku szybkość wydalania finasterydu jest nieznacznie mniejsza.

Następuje wydłużenie się średniego okresu półtrwania od około 6 godzin u mężczyzn w wieku 18–60 lat do 8 godzin u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat. Obserwacja ta nie ma znaczenia klinicznego i nie uzasadnia zmniejszenia dawki.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością czynności nerek z klirensem kreatyniny w zakresie od 9 do 55 mL/min rozłożenie pojedynczej dawki ¹⁴C finasterydu nie różniło się od jej rozłożenia u zdrowych ochotników. Wiązanie z białkami również nie różniło się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Część metabolitów zazwyczaj wydalana przez nerki, była wydalana z kałem. Wydaje się zatem, że wydalanie z kałem zwiększa się proporcjonalnie do zmniejszenia wydalania metabolitów z moczem. Nie ma konieczności dostosowania dawki u niedializowanych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby.

Stwierdzono, że finasteryd przenika barierę krew-mózg. Niewielkie ilości finasterydu wykryto w nasieniu badanych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doksazosyna

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania przeprowadzone na ciężarnych królikach i szczurach przy dawkach dobowych prowadzących do stężenia w osoczu przekraczającego odpowiednio 4 i 10 razy ekspozycję u człowieka (C_{max} i pole powierzchni pod krzywą AUC) nie wykazały objawów uszkodzenia płodu. Schemat dawkowania 82 mg/kg mc. na dobę (8-krotność ekspozycji u człowieka) był związany ze zmniejszoną przeżywalnością płodu.

Badania na szczurach wykazały zmniejszoną płodność u samców, którym podawano doksazosynę w dawkach doustnych 20 mg/kg mc. na dobę (ale nie 5 lub 10 mg/kg na dobę), co stanowi około 4 razy ekspozycję u człowieka (pole powierzchni pod krzywą) przy dawce 12 mg na dobę. Efekt ten był odwracalny w okresie 2 tygodni od odstawienia leku. Nie ma doniesień o jakimkolwiek wpływie doksazosyny na płodność mężczyzn.

Badania na karmiących szczurach, którym podano doustnie pojedynczą dawkę 1 mg/kg mc. promieniotwórczej [$2-^{14}C$]-doksazosyny wskazują kumulację doksazosyny w mleku szczurów z maksymalnym stężeniem około 20 razy większym niż stężenie w osoczu matki. Stwierdzono, że promieniotwórczość przenika do łożyska po doustnym podaniu znakowanej doksazosyny ciężarnym szczurom.

Finasteryd

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na samcach szczurów wykazały zmniejszenie masy gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, zmniejszone wydzielanie z dodatkowych gruczołów płciowych i zmniejszenie wskaźnika płodności (spowodowane głównie działaniem farmakologicznym finasterydu). Znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa-reduktazy po podaniu finasterydu ciężarnym samicom szczurów obserwowano feminizację płodów szczurów płci męskiej. Dożylnie podawanie finasterydu ciężarnym małpom z gatunku rezus w dawkach do 800 ng na dobę przez cały okres rozwoju zarodkowego i płodowego nie prowadziło do nieprawidłowości u płodów płci męskiej. Dawka ta jest około 60–120 razy większa niż szacowana ilość w nasieniu mężczyzny, który przyjął 5 mg finasterydu i na którą kobieta może być narażona wskutek kontaktu z nasieniem.

Potwierdzeniem znaczenia modelu opartego na małpach gatunku rezus dla rozwoju płodowego człowieka jest to, że doustne podawanie finasterydu w dawce 2 mg/kg mc. na dobę [ekspozycja ustrojowa (pole powierzchni pod krzywą AUC) małp była nieznacznie wyższa (3-krotnie) niż u mężczyzn, którym podawano 5 mg finasterydu, czyli przekraczała szacunkową ilość finasterydu znajdującego się w nasieniu około 1-2 miliony razy] ciężarnym małpom prowadziło do nieprawidłowości zewnętrznych narządów płciowych u płodów płci męskiej. Nie zaobserwowano innych nieprawidłowości u płodów płci męskiej, a u płodów płci żeńskiej, niezależnie od dawki, nie zaobserwowano nieprawidłowości związanych z podawaniem finasterydu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza typ 2910

Sodu laurylosiarczan
Skrobia żelowana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry z folii PVC/TE/PVDC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 10, 30 i 90 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Kobiety nie powinny dotykać pokruszonych lub przełamanych tabletek powlekanych leku Doxafin duo, jeśli są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz 4.3 *Przeciwwskazania*, 4.6 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację*, *Narażenie na działanie finasterydu – ryzyko dla płodu płci męskiej*).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Niemcy
e-mail: info@mip-pharma.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

29171

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

04.07.2025

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

20.11.2025