

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ, MYYNTELUVAN HAKIJOISTA JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

Huom! Tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste liitettiin komission päätökseen, joka koskee tätä 29 artiklan kohdan mukaista doksatsosiinimesilaattia sisältäviä lääkevalmisteita koskevaa menettelyä. Teksti oli voimassa tuona ajankohtana.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saattavat valmistetiedot ajan tasalle vaaditulla tavalla. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. UK Puh. 00 44 1707 853000 Faksi: 00 44 1707 650734		Doxagamma	4mg	depot-tabletit	suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta		Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. UK Puh. 00 44 1707 853000 Faksi: 00 44 1707 650734	Doxzogen XL 4mg Tablets	4mg	depot-tabletit	suun kautta antoon

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO Doxagamma 4 mg -depottablettien ja rinnakkaisnimien (ks. liite I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen bioekvivalenssi osoitettiin riittävästi kerta-annostuksella kahdessa eri bioekvivalenssitutkimuksessa (tutkimukset 463/04 ja 1995/04-05) ja yhdessä monen annoksen tutkimuksessa (tutkimus 5208/02-3) lääkevalmistekomitean ohjeiden mukaisesti. Havaitut T_{max} :n erot ovat vähäisiä, eikä testatun tabletin C_{max} ole korkeampi kuin alkuperäisen tabletin. On epätodennäköistä, että nämä erot aiheuttaisivat kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Testituote on antanut yhtäpitäviä tuloksia kerta-annoksella kaikissa tutkimuksissa, ja on saatu riittävä vahvistus sille, että toimitetut vakaan tilan tulokset ovat edustavia myös muiden erien suhteen. Tutkimusta yhteisvaikutuksesta ruuan kanssa ei suoritettu lääkevalmistekomitean ohjeiden mukaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat kuitenkin, että annettuna ruuan kanssa kummankaan tuotteen välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja. Vuodesta 2002 markkinoille on toimitettu yli 44 000 000 tässä muodossa olevaa geneeristä tablettia, ja tuhansille potilaille alkuperäinen valmiste on vaihdettu geneeriseen tuotteeseen. Tähän mennessä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksista, jotka mahdollisesti liittyvät doksatsosiinin nopeampaan vapautumiseen. Yritys sitoutui lisäksi markkinoilletulon jälkeiseen seurantaan.

Yhteenvedona voidaan todeta, että tuotteiden olennainen samanlaisuus on osoitettu riittävästi. Hakijan sitoutuminen markkinoilletulon jälkeiseen seurantaan kompensoi mahdolliset lisäepäilykset olennaisesta samanlaisuudesta. Lääkevalmistekomitea katsoo, että tuote ei eroa merkittävästi alkuperäisestä tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyynnön tarkoituksena oli selvittää, eroavatko Doxagamma 4mg -depottabletit vapautumisominaisuuksiltaan merkittävästi alkuperäisestä tuotteesta, jonka käytön yhteydessä saattaa esiintyä enemmän sellaisia haittavaikutuksia kuin huimaus ja alhainen verenpaine; oliko testattavien erien välillä merkitseviä eroja tutkimusten 5208 ja 1995 kerta-annoksella suoritetuissa vaiheissa, sekä se, oliko hakija poikennut lääkevalmistekomitean ohjeista, jotka koskivat bioekvivalenssitutkimusten suunnittelua erityisesti ruuan vaikutuksen suhteen, koska se voisi estää riittävän tarkkuuden mahdollisen eron havaitsemiseksi tuotteiden välillä,
- on epätodennäköistä, että viitevalmisteen ja geneeristen valmisteiden mahdolliset erot vaikuttaisivat valmisteyhteenvedossa annettaviin tietoihin, ja
- hakijan ehdottamia valmisteyhteenvedoa, pakkausmerkintöjä ja pakkausselostetta on arvioitu toimitetun aineiston, komitean tieteellisen keskustelun sekä valmisteyhteenvedoa koskeviin ajantasaistettuihin, lokakuussa 2005 annettuihin ohjeisiin ja viimeisimpään laadunarviointiryhmän (QRD) malliin ehdotetun sanamuodon pohjalta,

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä Doxagamma 4 mg -depottableteille ja rinnakkaisnimille (ks. liite I). Liitteessä III on valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxagamma 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää doksatsosiinimesilaattia joka vastaa 4 mg doksatsosiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka päälle kohopainettu kirjaimet ”DL”.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalin hypertensio.
- Hyvänlaatuisen prostatan hyperplasian oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai muina aikoina. Tabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nesteen kera. Depottabletteja ei saa pureskella, jakaa eikä murskata.

Suosittelun maksimipäiväannos on 8 mg doksatsosiinia kerran päivässä.

Essentiaalinen hypertensio

Aikuiset: Tavallisesti 4 mg doksatsosiinia kerran päivässä. Tarpeen mukaan annosta voidaan lisätä 8 mg:aan doksatsosiinia kerran päivässä.

Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä toisen lääkevalmisteen, esim. tiatsididiureetin, beeta-adrenoreseptorisalpaajan, kalsiumantagonistin tai ACE-estäjän kanssa.

Hyvänlaatuisen prostatan hyperplasian oireenmukainen hoito.

Aikuiset: Tavallisesti 4 mg doksatsosiinia kerran päivässä. Tarpeen mukaan annosta voidaan lisätä 8 mg:aan doksatsosiinia kerran päivässä.

Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan käyttää hyvänlaatuista prostatan hyperplasiaa (BPH) sairastavilla potilailla, jotka ovat joko hypertensiivisiä tai normotensiivisiä, sillä verenpaineen muutokset normotensiivisillä potilailla ovat kliinisesti merkityksellisiä. Hypertensiivisillä potilailla molempia tiloja hoidetaan samanaikaisesti.

Iäkkäät potilaat: Sama annostus kuin aikuisille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Koska munuaisten vajaatoiminnassa ei doksatsosiinin farmakokinetiikka ole muuttunut, ja koska ei ole merkkejä siitä, että doksatsosiini pahentaisi olemassa olevaa munuaisten vajaatoimintaa, voidaan munuaisten vajaatoiminta potilailla käyttää tavallista doksatsosiiniannosta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Doksatsosiinia pitää antaa erityisen varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoimintaa. Kliinistä kokemusta doksatsosiinin viivästyneesti vapautuvien tablettien käytöstä potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta, ei ole, ja sen tähden käyttöä ei suositella (katso 4.4).

Lapset ja kasvavat nuoret: Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinatsoliineille (esim. pratsosiinille, teratsosiinille) tai jollekin valmisteiden apuaineelle.
- Hyvänlaatuinen hyperplasia ja samanaikainen ylävirtsatietukos. Krooniset virtsatietulehdukset tai virtsarakon kivet.
- Yliaktiivinen virtsarakko, anuria tai etenevä munuaisten vajaatoiminta
- Aikaisempi esofagus- tai gastrointestinaalitukos tai pienentynyt lumenin läpimitta GI-kanavassa.
- imetys

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on akuutti sydänsairaus:

Doksatsosiinia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on jokin seuraavista akuuteista sydänsairauksista: Aortta- tai mitraalistennoosin aiheuttama keuhkoödeema, sydämen krooninen vajaatoiminta, oikeanpuoleinen sydämen vajaatoiminta keuhkoembolian tai perikardiaalisen effuusion seurauksena ja sydämen vasemman eteisen vajaatoiminta, johon liittyy alhainen täyttöpaine.

Verenpainepotilailla, joilla on yksi tai useampia kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, doksatsosiinia ei saa käyttää ainoana lääkkeenä hypertensioon ensimmäisenä hoitona, koska sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski saattaa kasvaa.

Hoitoa aloitettaessa tai annosta nostettaessa potilasta on seurattava, jotta posturaalisia vaikutuksia, esim. hypotensiota ja synkopeeta, voitaisiin minimoida. Potilaita, joilla hoidetaan benigniä prostatan hyperplasiaa ilman hypertensiota, verenpaineen keskivertovaihtelu on pientä, mutta hypotensiota, huimausta ja väsymystä esiintyy 10 - 20 %:lla potilaista sekä ödeemaa ja dyspneaa alle 5 %:lla potilaista. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hypotensiivisten potilaiden tai ortostaattista säätelyhäiriötä sairastavien potilaiden kanssa, jotka käyttävät doksatsosiinia benignin prostatan hyperplasian (BPH) hoitoon. Heitä pitää informoida mahdollisista tapaturmien riskeistä ja varotoimenpiteistä, joilla minimoidaan ortostaattisia oireita.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Doksatsosiinia on annettava varoen potilaille, joilla on merkkejä lievistä tai keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta (katso 5.2). Koska lääkkeen käytöstä maksan vakavaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kliinistä kokemusta, käyttöä näillä potilailla ei suositella. Varovaisuutta suositellaan myös silloin, kun doksatsosiinia annetaan samaan aikaan maksan metaboliaan vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (esim. simetidiini).

Doksatsosiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on diabeettinen autonominen neuropatia.

Doksatsosiini voi vaikuttaa plasman reniinin toimintaan vanillyylimantelihapon poistumiseen virtsasta. Tämä on otettava huomioon laboratoriotuloksia tulkittaessa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksatsosiini sitoutuu voimakkaasti (98 %) plasman proteiineihin. *In vitro* -tutkimustiedot ihmisen plasmasta osoittavat, että doksatsosiinilla ei ole vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenytoiinin tai indometasiinin proteiineihin sitoutumiseen. Doksatsosiinia on annettu yhdessä tiatsididiureettien, furosemidin, beetasalpaajien, antibioottien, oraalisten hypoglykeemisten aineiden, urikosuuristen aineiden ja antikoagulanttien kanssa ilman haitallisia lääkeyhteisvaikutuksia. Doksatsosiini vahvistaa muiden hypertensiolääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Non-steroidaaliset reumalääkkeet tai estrogeenit saattavat vähentää doksatsosiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Sympatomimeetit voivat vähentää doksatsosiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta; doksatsosiini saattaa heikentää seuraavien aineiden verenpainetta nostavaa vaikutusta ja vaskulaarisia reaktioita: dopamiini, efedriini, epinefriini, metaraminoli, metoksamiini ja fenylefriini. Tutkimuksia yhteisvaikutuksesta maksan metaboliaan vaikuttavien aineiden kanssa ei ole.

4.6 Raskaus ja imetys

Doksatsosiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeissa on osoitettu suurten annosten vähentävän sikiöiden eloonjääntä (katso 5.3). Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei sitä ehdottomasti tarvita.

Doxagamma 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet on kontraindisoitu imetyksen aikana, sillä lääkevalmiste erittyy imettävien rottien maitoon (katso 5.3) eikä lääkevalmisteen erittymisestä ihmisen rintamaitoon ole tietoa. Vaihtoehtoisesti imetys on lopetettava, mikäli hoitoa Doxagamma 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotenimillä ei voida välttää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doxagamma 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotenimillä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmeneminen johtuu pääasiassa lääkevalmisteen farmakologisista ominaisuuksista. Suurin osa haittavaikutuksista oli ohimeneviä. Kliinisissä kokeissa benigniä prostatan hyperplasiaa sairastavien potilaiden haittavaikutusprofiili vastasi hypertensiopotilailla esiintyvää profiilia.

Ainakin mahdollisesti hoitoon liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinluokittain ja esiintymistiheyden mukaan. Frekvenssi määritellään erittäin yleiseksi ($\geq 1/10$); yleiseksi ($> 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinaiseksi ($> 1/1000$ - $< 1/100$), harvinaiseksi ($> 1/10\,000$ - $< 1/1000$); erittäin harvinaiseksi ($< 1/10\,000$).

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:

Erittäin harvinainen: erytrosyyttien, leukosyyttien ja trombosyyttien väheneminen

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:

Melko harvinainen: jano, hypokalemia, kihti

Harvinainen: hypoglykemia
Erittäin harvinainen: seerumin urean kohoaminen

Psykiatriset häiriöt:

Yleinen: apatia
Melko harvinainen: painajaiset, amnesia, emotionaalinen epätasapainoisuus
Harvinainen: depressio, agitaatio

Hermoston häiriöt

Yleinen: lihaskouristukset, väsymys, huobovointisuus, päänsärky, uneliaisuus
Melko harvinainen: vapina, lihasjäykkyys
Harvinainen: parestesia

Silmäsairaudet:

Yleinen: mukautumishäiriöt
Melko harvinainen: lakrimaatio, valoarkuus
Harvinainen: näön samentuminen

Korva- ja sisäkorvahäiriöt:

Melko harvinainen: tinnitus

Sydänhäiriöt

Yleinen: palpitaatiot, rintakipu
Melko harvinainen: mykokaardiaalinen infarkti, angina pectoris, arrytmia, brakykardia, takykardia

Verisuonistohäiriöt:

Yleinen: huimaus, sekavuus, ödeema, ortostaattinen säätelyhäiriö
Melko harvinainen: asentohypotensio, perifeerinen iskemia, pyörtyminen
Harvinainen: serebrovaskulaariset häiriöt

Hengityselin-, rintakehä ja välikarsinahäiriöt:

Yleinen: dyspnea, riniitti
Melko harvinainen: nenäverenvuoto, bronkospasmit, yskä, faryngiitti
Harvinainen: Kurkunpään ödeema

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleinen: ummetus, närästys
Melko harvinainen: anoreksia, lisääntynyt ruokahalu, makuaistihäiriöt
Harvinainen: epämukavuuden tunne vatsassa, ripuli, oksentelu

Maksa- ja sappihäiriöt:

Harvinainen: ikterus; kohonnut maksa-arvot

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Melko harvinainen: alopesia, kasvojen ödeema/yleistynyt ödeema
Harvinainen: ihottuma, kutina, purpura

Tuki- ja liikuntaelimistön ja sidekudosten häiriöt:

Melko harvinainen: lihaskipu, artralgia, lihasheikkous

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Yleinen: tiheä virtsaamistarve, lisääntynyt virtsan määrä, viivästynyt ejakulaatio
Melko harvinainen: inkontinenssi, virtsaamishäiriöt, dysuria
Harvinainen: impotenssi, priapismi
Erittäin harvinainen: seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen.

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt:

Yleinen: astenia

Melko harvinainen: punastuminen, kuume/palelu, kalpeus

Harvinainen: vanhuksilla matala ruumiinlämpö

Erityistä varovaisuutta vaativat:

Posturaalista hypotensiota ja harvinaisissa tapauksissa synkopeeta saattaa esiintyä hoidon alussa, erityisesti suurilla annoksilla, mutta myös silloin kun hoito aloitetaan uudelleen tauon jälkeen.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Päänsärky, huimaus, tajuttomuus, synkopee, dyspnea, hypotensio, palpitaatio, takykardia, arrytmia. Pahoinvointi, oksentelu. Mahdollisesti hypoglykemia, hypokalemia.

Hoito:

Oireenmukainen hoito. Verenpaineen tiivis seuranta. Koska doksatsosiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, dialyysi ei ole indisoitu.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alfa-adrenoreseptoriantagonisti, ATC-koodi: C02CA04

Hypertensio:

Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien antaminen hypertensiivisille potilaille aiheuttaa kliinisesti merkittävän verenpaineen laskun systeemisen vaskulaariresistanssin vähenemisen seurauksena. Tämän vaikutuksen ajatellaan johtuvan suonistossa olevien alfa-1-adrenorespetorien selektiivisestä salpautumisesta. Kerran päivässä -annostuksella saavutetaan verenpaineen kliinisesti merkittävä aleneminen koko päiväksi ja 24 tuntia annoksen jälkeen. Suurimmalla osalla potilaista riittävä vaste saavutetaan alkuannoksella Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä. Hypertensiota sairastavilla potilailla verenpaineen lasku hoidettaessa Doxagamma 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotenimillä oli samankaltainen sekä istuma- että seisoma-asennossa.

Niiden potilaiden lääkitys, joiden hypertensiota hoidetaan välittömästi vaikuttavilla doksatsosiinitableteilla, voidaan muuttaa Doxagamma 4 mg depottabletteihin ja vastaaviin tuotenimiin ja titrata annosta ylöspäin tarvittaessa vaikutuksen ja siedettävyyden muuttumatta.

Doksatsosiinin pitkäaikaisen hoidon ei ole havaittu aiheuttavan toleranssia. Plasman reniinin toiminnan lisääntymistä ja takykardiaa on harvoin nähty pitkäaikaisen hoidon aikana.

Doksatsosiinilla on suotuisa vaikutus veren lipideihin; se kohottaa HDL/kokonaiskolesterolin tasoa (n. 4-13 % lähtöarvoista) ja vähentää merkittävästi kokonaiglyseridejä ja kokonaiskolesterolia. Näiden löydösten kliininen merkitys on vielä tuntematon.

Doksatsosiinihoidon on osoitettu johtavan vasemman eteisen hypertrofian regressioon, hiutaleaggregaation inhibitioon samoin kuin kudoksen plasminogeeniaktivaattorin parantuneeseen kapasiteettiin. Näiden löydösten kliininen merkitys on vielä epävarmaa. Lisäksi doksatsosiini parantaa insuliiniherkkyyttä potilailla, joilla insuliiniherkkyys on heikkoa, mutta tämänkin löydöksen kliininen merkitys on yhä epävarma.

Doksatsosiinilla ei ole osoitettu olevan metabolisia haittavaikutuksia ja se soveltuu samanaikaista astmaa, diabetesta, vasemman kammion vajaatoimintaa tai kihtiä sairastavien potilaiden hoitoon.

Prostatan hyperplasia:

Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien antaminen prostatan hyperplasiaa sairastaville potilaille johtaa virtsaamisen dynamiikan ja oireiden merkittävään paranemiseen prostatan, kapselin ja virtsarakon kaulan lihasstroomassa olevien alfa-adrenoreseptorien selektiivisen salpautumisen seurauksena.

Useimilla prostatahyperplasiapotilaillariittävä vaste saavutetaan aloitusannoksella.

Doksatsosiinin on osoitettu tehokkaasti salpaavan 1A-alatyypin alfa-adrenoreseptoreita, jotka muodostavat yli 70 % prostatan adrenergisistä reseptoreista.

kaikilla suositelluilla annoksilla Doxagamma 4 mg depottabletteilla ja vastaavilla tuotenimillä on vain vähäinen vaikutus verenpaineeseen normotensiivisillä hyvänlaatuista prostatan hyperplasiaa (BPH) sairastavilla potilailla.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Doxagamma 4 mg depottabletit ja vastaavien tuotenimien terapeuttisen oraalisen annoksen annon jälkeen doksatsosiini imeytyy hyvin, ja huippuarvot plasmassa saavutetaan vähitellen 6-8 tunnin kuluttua annoksesta. Huippupitoisuudet plasmassa ovat noin yksi kolmasosa samasta annoksesta välittömästi vaikuttavista doksatsosiinitabletteja. Pitoisuudet 24 tunnin jälkeen ovat kuitenkin samanlaiset. Hidastetun vapautumisen ansiosta doksatsosiinin tasoissa plasmassa tapahtuu vain vähäistä vaihtelua Doxagamma 4 mg depottabletteilla ja vastaavilla tuotenimillä tapahtuvassa hoidossa. Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä käytettäessä huippujaminipitoisuuksien suhde plasmassa on alle puolet siitä, mikä havaitaan välittömästi imeytyviä doksatsosiinitabletteja käytettäessä.

Tasapainotilassa doksatsosiinin suhteellinen hyötyosuus Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä käytettäessä verrattuna välittömästi vaikuttavaan muotoon oli 54% 4 mg:n annoksella ja 59% 8 mg:n annoksella.

Jakautuminen:

N. 98 % doksatsosiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio:

Doksatsosiini metaboloituu runsaasti, alle 5 % erittyy muuttumattomana aineena. Doksatsosiini hajoaa pääasiassa O-demetylaation ja hydroksylaation kautta.

Eliminaatio:

Eliminaatio plasmasta tapahtuu kahdessa vaiheessa. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 22 tuntia ja siten se on peruste kerran päivässä -annostelulle.

Iäkkäät potilaat:

Tutkimusten mukaan doksatsosiinin farmakokineettiset ominaisuudet iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla eivät poikkea merkittävästi toisistaan.

Munuaisten vajaatoiminta:

Doksatsosiinin farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei myöskään muutu merkittävästi verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta:

Tutkimustietoa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden doksatsosiinin farmakokinetiikasta ja niiden lääkevalmisteiden vaikutuksesta, joiden tiedetään vaikuttavan maksan metaboliaan (esim.

simetidiini) on vain rajallisesti. 12 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla koehenkilöllä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa doksatsosiinin AUC:n nousi 43 %:a kerta-annoksen jälkeen ja puhdistuma pieneni noin 40 %. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on doksatsosiinihoidossa noudatettava varovaisuutta (katso 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta, jotka perustuvat tavanomaisiin turvallisuusfarmakologia-, toistuvien annosten toksisuus-, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksiin eivät viittaa erityiseen riskiin ihmisille. Tiineillä kaniineilla ja rotilla tehdyt tutkimukset päivittäisannoksella, jotka johtivat 4- ja 10-kertaiseen plasmakonsentraatioon (C_{max} ja AUC) verrattuna ihmisillä mitattuihin tasoihin, eivät viitanneet sikiölle koituviin haittoihin. Kun annos oli 82 mg/kg/vrk (8-kertainen ihmisen altistus), nähtiin lisääntynyt sikiöiden kuolleisuus.

Tutkimuksissa, joissa imettäville rotille annettiin yksittäisannos radioaktiivisesti leimattua doksatsosiinia, maitoon erittyi noin 20-kertainen pitoisuus plasmassa olevaan verrattuna. Doksatsosiini läpäisee istukan: leimatun doksatsosiinin oraalisen annon jälkeen radioaktiivisuutta havaittiin tiineiden rottien sikiöissä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin sisältö:

Makrogoli
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K 29-32
Butyylihydroksytolueeni (E321)
 α -tokoferoli
Kolloidinen vedetön piioksidi
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin kuori:

Metakryylihapo - etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1). Dispersio 30 %
Kolloidinen vedetön piioksidi
Makrogoli 1300-1600
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PVDC/alumiiniset läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) tablettia

28:n ja 98:n kalenteripakkaukset

Yksikköannos 50 x 1

HDPE tablettipurkki

Pakkauskoot: 100, 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö-, käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
doksatsosiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(T)

Yksi depottabletti sisältää doksatsosiinia mesilaattia, joka vastaa 4 mg doksatsosiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää butyylihydroksytolueeni (E321)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 depottabletit
20 depottabletti
28 depottabletti
30 depottabletti
50 depottabletti
56 depottabletti
60 depottabletti
90 depottabletti
98 depottabletti
100 depottabletti
140 depottabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, jakaa tai murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.ennen

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITUSLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
doksatsosiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. ENNEN

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESTA ILMENEVÄT TIEDOT

HDPE TABLETTIPURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxagamma 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
doksatsosiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(T)

Yksi depottabletti sisältää doksatsosiinimesilaattia, joka vastaa 4 mg doksatsosiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää butyylihydroksytolueeni (E321)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 depottabletit
250 depottabletit

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, jakaa tai murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. ENNEN

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN LUOKITUS TOIMITUSTA VARTEN

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I] (Doksatsosiini)

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä pakkausseleoste. Saatat tarvita sitä myöhemmin uudestaan.
- Mikäli sinulla on kysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.
- Lääkäri on määrännyt sinulle tämän lääkkeen. Älä anna sitä muille. Se saattaa olla heille haitallista, vaikka heidän oireensa olisivat samoja kuin sinulla.
- Mikäli jostakin haittavaikutuksesta tulee vakava, tai jos huomaat haittavaikutuksia joita tässä pakkausseleosteessa ei mainita, kerro lääkärille tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä
3. Miten Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1 MITÄ DOXAGAMMA 4 MG DEPOTTABLETTI JA VASTAAVAT TUOTENIMET ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Lääkkeesi on "depot"- muodossa. Se sisältää doksatsosiinia, joka kuuluu alfasalpaajiksi kutsuttuihin lääkkeisiin. Doksagamma 4 mg depottabletteilla ja vastaavilla tuotenimillä voidaan hoitaa korkeaa verenpainetta (hypertensiota) velostuttamalla kehon verisuontenseinämiä, jolloin verenpaine alenee. Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan myös antaa miehille, joiden eturauhanen on laajentunut, sillä se veltostuttaa rakon suun ympärillä olevaa lihasta, jolloin virtsaaminen on helpompaa.

2 ENNEN KUIN KÄYTÄT DOXAGAMMA 4 MG DEPOTTABLETTEJA JA VASTAAVIA TUOTENIMIÄ

Älä käytä Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä

- jos tiedät olevasi yliherkkä esimerkiksi pratsosiinille tai muulle samaan lääkeaineryhmään kuin doksatsosiini kuuluvalla lääkeaineella.
- jos Sinulla on ollut allerginen reaktio (esimerkiksi kutinaa, ihon punotusta tai hengitysvaikeuksia) vaikuttavalle aineelle doksatsosiinille tai jollekin valmisteen aiemmin luetelluista apuaineestajos Sinulla on tai on aiemmin ollut ruoansulatuskanavan tukoksia
- Jos sinulla on munuaisongelmia kuten virtsarakkokiviä, virtsaamisvaikeuksia tai jos sinulla on usein virtsatieinfektioita.

Ole erityisen varovainen Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien suhteen

- jos sinulla on sydänsairaus tai sydänongelmia
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on diabetes

- jos sinun täytyy mennä verikokeeseen, sillä Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet voivat vaikuttaa joihinkin koetuloksiin.

Kerro lääkärillesi, jos jokin yllä mainituista koskee sinua.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi, jos käytät jo jotain seuraavista:

- Muuta verenpainetta alentavaa lääkettä
- Kipua lievittäviä lääkkeitä, joita kutsutaan ei-steroidisiksi tulehduskipulääkkeiksi (NSAID), esim. ibuprofeenia
- Estrogeenia sisältäviä lääkkeitä
- Dopamiinia, metaraminolia, metoksaminiä, adrenaliinia (epinefriiniä) sisältäviä lääkkeitä
- Yskä- ja vilustumislääkkeitä, koska ne saattavat sisältää efedriiniä, fenylefriiniä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien käyttö ruoan ja juoman kanssa

Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai muulloin.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä jos olet raskaana tai jos imetät. Keskustele ensin lääkärisi kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa tai käytä koneita, jos huomaat ettet ole lääkettä käyttäessäsi yhtä valpas kuin muutoin. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa, tai jos lääkäri nostaa lääkkeen annosta.

3 MITEN DOXAGAMMA 4 MG DEPOTTABLETTEJA JAVASTAAVIA TUOTENIMIÄ KÄYTETÄÄN

Lääkäri on määrännyt, mikä annos on paras juuri sinulle. Noudata lääkärin ohjeita äläkä muuta annosta itse. Kysy lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Niele tabletit kokonaisena vesilasillisen kera.
- Ota ruokailun yhteydessä tai muuna ajankohtana.
- Älä pureskele, katkaise tai murskaa tabletteja.

Aikuiset ja vanhuks

Tavallinen aloitusannos on yksi Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet päivässä. Lääkäri voi tarvittaessa nostaa tämän annoksen korkeintaan kahdeksi tabletksi päivässä.

Korkean verenpaineen hoitoon lääkäri saattaa antaa sinulle toista lääkettä Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien lisäksi.

Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet ei todennäköisesti vaikuta verenpaineeseen, ellei verenpaineesi ole korkea.

Depottablettisi on suunniteltu vapauttamaan hitaasti lääkeainetta tabletin kuoren sisältä. Kuori ei hajoa, vaan kulkee elimistön läpi. Tyhjä tabletti poistuu elimistöstäsi ulosteen mukana. Syytä huoleen ei ole, jos huomaat ulosteessasi tablettikuoren.

Jos otat enemmän Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä kuin Sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan ensiapuun välittömästi. Ota jäljellä olevat tabletit ja lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Doxagamma 4 mg depottabletin ja vastaavat tuotenimet

Ota se heti kun muistat. Jos on jo seuraavan annoksen aika, älä ota kahta tablettia vaan toimi kuten tähänkin asti.

Jos lopetat Doxagamma 4 mg depottabletin ja vastaavien tuotenimien käytön:

Älä lopeta lääkkeen ottamista äkillisesti, sillä siitä saattaa seurata vakavia muutoksia verenpaineessasi. Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkevalmisteen käytöstä, kysy lääkäriltä tai apteekista.

4 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla lääkkeillä, myös Doxagamma 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotenimillä voi olla haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy yli yhdellä potilaalla sadasta, mutta alle yhdellä potilaalla kymmenestä on huimaus, heikotus, yleinen pahoinvointi, tavanomaista voimakkaampi väsymys, nilkkojen turvotus, sydämentykytys, päänsärky, rintakipu, uneliaisuus, lihaskrampit, ummetus, ruoansulatusvaivat, hengästyneisyys, nenän vuotaminen, viivästynyt siemensyöksy, tiheä virtsaamistarve ja näön samentuminen.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy yli yhdellä potilaalla tuhannesta, mutta alle yhdellä potilaalla sadasta, ovat kasvojen ja kehon turvotus, pyörrytys, sormien ja varpaiden kylmyys, heikotus seistessä, nopeat tai epäsäännölliset sydämen lyönnit, hidas pulssi, rintakipu (angina pectoris), vakava rintakipu, hengitysvaikeudet, vapina, lihasjäykkyys, heikkous tai kipu, nivelten kipu tai turvotus, muutokset ruokahalussa, hiusten lähtö, verenvuoto nenästä, yskä, kipeä ja turvonnut kurkku, veren alhainen kaliumpitoisuus, lisääntynyt janon tunne, kihti, painajaiset, muistikatkokset, mielialan vaihtelut, virtsarakon hallinnan väheneminen tai vähentynyt virtsaamistarve, korvien soiminen ja makuaistimuksen muuttuminen.

Harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy yli yhdellä kymmenestä tuhannesta potilaasta, mutta alle yhdellä tuhannesta potilaasta ovat depressio, levottomuus, pistely, allerginen ihottuma, kutiseva ja punoittava iho, vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, käheä ääni, pyörrytys, tajuttomuus, keltaisuus, maksamuutokset, alhainen verensokeri, impotenssi, itsepintainen erektio.

Erittäin harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy alle yhdellä kymmenestä tuhannesta potilaasta, ovat veren muutokset ja veren ja kreatiniinin pitoisuuden kohoaminen.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5 DOXAGAMMA 4 MG DEPOTTABLETTIEN JA VASTAAVIEN TUOTENIMIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Doxagamma 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6 MUUTA TIETOA

Mitä Doxagamma 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet sisältää

- Vaikuttava aine on doksatsosiinimesilaatti, joka vastaa 4 mg doksatsosiinia.
- Muut aineet ovat makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, butyylihydroksytolueeni (E321). Alfatokoferoli, kolloidinen vedetön piioksidi, natriumstearyylifumaraatti, metakrylihappokopolymeeri ja titaanidioksidi (E171)

Doxagamma 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien kuvaus ja pakkauskoko

Doxagamma 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperaa tabletteja, joiden päälle on kohopainettu kirjaimet "DL".

Niitä on saatavilla PVC(PVDC/alumiinisissa läpipainopakkauksissa, joissa on 28 tablettia 10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) tablettia ja HDPE tablettipurkeissa, joissa on 100 tai 250 tablettia].

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

(Täytetään kansallisesti)

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm} (Täytetään kansallisesti).