

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ SEKÄ MYYNTELUVAN HAKIJOISTA JA 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>
Viro		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Saksa Puh. 0049 6101 603301 Faksi: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Latvia		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Saksa Puh. 0049 6101 603301 Faksi: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg ilgstošās darbības tabletes	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Liettua		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Saksa Puh. 0049 6101 603301 Faksi: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat		Cerntrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur Alankomaat Puh. 0031 765 081000 Faksi: 0031 765 035614	Doxazosine retard CF 4mg, tabletten met gereguleerde afgifte	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon

Espanja		Laboratorio STADA, S.L. Frederic Mompou, 5 08960 Sant Just Desvern Barcelona Espanja Puh. 0034 93 4738889 Faksi: 0034 93 4737495	DOXAZOSINA NEO STADA 4 mg comprimidos de liberación prolongada EEG	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Ruotsi	STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Saksa Puh. 0049 6101 603301 Faksi: 0049 6101 603151		Doxastad 4mg depottablett	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta		Genus Pharmaceuticals Benham Valence, Speen, Newbury, Berkshire RG20 8LU Puh. 01635 568400 Faksi: 01635 568401	Doxadura XL 4 mg	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTENVELOTO Doxastad 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 VALMISTEYHTENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyynnön tarkoituksena oli selvittää, eroavatko Doxastad 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 valmisteyhtenvedossa annettaviin tietoihin, ja että
- hakijan ehdottamia valmisteyhtenveltoa, pakkausmerkintöjä ja pakkausselostetta on arvioitu toimitetun aineiston, komitean tieteellisen keskustelun sekä valmisteyhtenveltoa koskeviin ajantasaistettuihin, lokakuussa 2005 annettuihin ohjeisiin ja viimeisimpään laadunarviointiryhmän (QRD) malliin ehdotetun sanamuodon pohjalta,

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

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxastad 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, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”DL”.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Hyvänlaatuisen prostatan hyperplasian oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Depottabletit tulee niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Potilaan ei tule pureskella, halkaista eikä murskata depottablettia.

Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä.

Suosittelun maksimiannos on 8 mg doksatsosiinia kerran vuorokaudessa.

Essentiaalinen hypertonia:

Aikuiset:

Useimmat potilaat, joita on hoidettu Doxastad 4 mg depottableteilla ja vastaavilla tuotenimillä kerran vuorokaudessa, saavat verenpaineen hallintaan. Ihanteellisen vaikutuksen saavuttamiseen saattaa kulua enintään neljä viikkoa. Sen jälkeen annosta voidaan tarvittaessa lisätä 8 mg:aan vuorokaudessa kliinisestä vasteesta riippuen.

Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan käyttää monoterapiana tai toisen lääkevalmisteen kanssa, kuten esimerkiksi tiatsididiureetin, beetasalpaajan, kalsiumestäjän tai ACEestäjän kanssa, jos ne yksin käytettynä eivät saa aikaan riittävää vaikutusta.

Hyvänlaatuisen prostatan hyperplasian oireenmukainen *hoito:*

Aikuiset:

Suosittelun annos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan lisätä 8 mg:aan doksatsosiinia kerran vuorokaudessa kliinisestä vasteesta riippuen.

Doksatsosiinia voidaan käyttää hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon potilailla, joiden verenpaine on kohonnut tai normaali, sillä verenpaineen lasku verenpaineeltaan normaaleilla potilailla

on yleensä lievää. Potilaita tulee tarkkailla huolellisesti hoidon alkuvaiheessa posturaalisten häiritsevien vaikutusten riskin vuoksi.

Iäkkäät potilaat:

Sama annossuositus kuin aikuisille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Koska munuaisten vajaatoiminnassa doksatsosiinin farmakokinetiikka ei ole muuttunut ja koska doksatsosiinin ei ole todettu pahentavan olemassa olevaa munuaisten vajaatoimintaa, näille potilaille voidaan yleensä käyttää tavallista doksatsosiiniannosta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Doksatsosiinia tulee antaa varoen potilaille, joilla on vähäisen tai lievän maksan vajaatoiminnan oireita. Koska käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kliinisiä kokemuksia, käyttöä näille potilaille ei suositella (katso 4.4).

Lapsipotilaat:

Käytön suosittelemiseksi lapsille ja nuorille ei ole riittävästi tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinatsoliineille (esim. pratsosiini, teratsosiini) tai jollekin valmisteen apuaineelle.
- Potilaan sairastama ruokatorven tai maha-suolikanavan ahtauma tai hänellä arvioitu tällaisen ahtauman lisääntynyt riski.
- Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvu ja samanaikainen virtsaputken ahtauma, krooninen virtsatietulehdus tai virtsarakkokivet.
- Ylivuotoinkontinenssi, anuria tai progressiivinen munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Poikkeuksellisen lyhyt siirtymisaika maha-suolikanavan läpi saattaa johtaa epätäydelliseen imeytymiseen.

Kuten myös muiden verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä alfasalpaaja mukaan lukien, potilasta tulee tarkkailla hoidon alkuvaiheessa mahdollisen posturaalisten vaikutusten riskin minimoimiseksi.

Sildenafilin tai muiden PDE-5-inhibiittoreiden samanaikainen antaminen alfasalpaajahoidoa saaville potilaille voi joillakin potilailla johtaa oireelliseen hypotoniaan (katso 4.5).

Akuuttia sydänsairautta sairastavat potilaat:

Muiden verisuonia laajentavien verenpainelääkkeiden osalta on suositeltavaa toimia varoen lääketieteellisen käytännön mukaan seuraavia akuutteja sydänsairauksia sairastavilla potilailla:

- aortta- tai mitraalياهوhtaumasta johtuva keuhkoödeema
- nk. High output -vajaatoiminta
- keuhkoembolian, perikardiumeffuusion, korkean ulosvirtauspaineen tai matalan täyttöpaineen aiheuttama sydämen vasemman- tai oikeanpuoleinen vajaatoiminta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Muiden maksassa metaboloituvien lääkevalmisteiden tapaan doksatsosiinia tulee antaa varoen potilaille, joilla on vähäisen tai lievän maksan vajaatoiminnan oireita (katso 5.2). Koska doksatsosiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kliinisiä kokemuksia, käyttöä näille potilaille ei suositella.

Käyttö imetyksen aikana

Eläimillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet doksatsosiinin erittyvän maitoon. Koska kliinistä turvallisuutta imetyksen aikana ei ole vahvistettu, käyttöä imettävillä äideillä ei suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksatsosiini tehostaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Ei-steroidiset reumalääkkeet tai estrogeenit saattavat alentaa doksatsosiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Sympatomimeetit saattavat alentaa doksatsosiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta; doksatsosiini saattaa laskea verenpainetta ja vähentää vaskulaarisia reaktioita dopamiinille, efedriinille, epinefriinille, metaraminolille, metoksamiinille ja fenyyliEFIriinille.

Yhteisvaikutuksista maksametaboliaan vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkimuksia käytettävissä.

Doksatsosiini saattaa vaikuttaa plasman reniinin aktiivisuuteen ja vanilliinimantelihapon erittymiseen virtsaan. Tämä tulee huomioida analysoitaessa laboratoriotuloksia.

Sildenafilin tai muiden PDE-5-inhibiittoreiden samanaikainen antaminen alfasalpaajahoidoa saaville potilaille voi joillakin potilailla johtaa oireelliseen hypotoniaan. Sen vuoksi 25 mg:n ylittäviä sildenafiliannoksia ei tule ottaa neljän tunnin sisällä alfasalpaajan ottamisesta (katso 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja doksatsosiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Vaikka eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi tarpeen.

Eläimillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet doksatsosiinin erittyä maitoon. Doksatsosiinin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä ei sen vuoksi tule antaa imettäville naisille. Imetyksen keskeyttämistä tulee harkita, mikäli doksatsosiinin käytön jatkaminen on välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet vaikuttavat ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn erityisesti hoidon alkuvaiheessa.

4.8 Haittavaikutukset

Doksatsosiinia sisältävillä depottableteilla suoritetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Seuraavassa luetellaan elinjärjestelmän ja esiintyvyyksiheyden mukaan haittavaikutukset, joiden arvioitiin vähintäänkin mahdollisesti liittyvän hoitoon. Esiintyvyyksiheydet on määritetty seuraavasti: erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($> 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($> 1/1000 - < 1/100$); harvinainen ($> 1/10\,000 - < 1/1000$); erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Verisuonistohäiriöt

Yleinen

Heitehuimaus, posturaalinen heitehuimaus.

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt

Yleinen

Riniitti.

Ruoansulatuskanavanhäiriöt

Yleinen

Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, gastriitti.

Yleisluontoiset häiriöt

Yleinen

Päänsärky, väsymys, heikkous, ödeema, uneliaisuus, astenia, suun kuivuminen.

Harvoissa tapauksissa on raportoitu synkopeeta ortostaattisen hypotension yhteydessä.

Seuraavista haittavaikutuksista on raportoitu doksatsosiinia välittömästi vapauttavien tablettien kliinisen käytön yhteydessä:

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt: trombosytopenia, leukopenia.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt: kihti.

Psyykkiset häiriöt: hermostuneisuus.

Hermoston häiriöt: vapina.

Silmäsairaudet: sumentunut näkö.

Korva- ja sisäkorvahäiriöt: tinnitus, kiertoaiheutus.

Sydänhäiriöt: rytmihäiriöt, tiheälyöntisyys, sydämentykytys, angina pectoris, sydäninfarkti.

Verisuonistohäiriöt: aivoverenkiertohäiriöt.

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt: dyspnea, yskä, bronkospasmi, nenäverenvuoto.

Ruoansulatuskanavanhäiriöt: ruokahaluttomuus, ummetus, lisääntynyt ruokahalu.

Maksa- ja sappihäiriöt: ikterus, lisääntynyt maksan transaminaasi.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: ihottuma, kutina, purppura.

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt: lihaskipu, nivelkipu, lihaskrampit.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt: lisääntynyt virtsaneritys, hematuria, virtsainkontinenssi.

Sukuelinten ja rintojen häiriöt: priapismi ja impotenssi.

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt: rintakipu, agitaatio, kasvojen punastuminen.

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Yliannostuksen vaikutuksista on rajoitetusti tietoa käytettävissä. 16 mg:n doksatsosiiniannoksen ottaneella paastoavalla aikuisella esiintyi pyörtymiskohtaus. 13-vuotias potilas sai lievän myrkytyskohtauksen otettuaan 40 mg:n doksatsosiinin maksimi annoksen.

Oireet:

Päänsärky, heitehuimaus, tajuttomuus, synkopee, dyspnea, hypotensio, sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt. Pahoinvointi, oksentelu. Mahdollinen hypoglykemia, hypokalemia.

Hoito:

Mahalaukun tyhjennys ja aktiivihäilen käyttö tarvittaessa. Hypotension tapauksessa: pää asetetaan keho matalammalle tasolle, nestettä ja tarvittaessa vasopressoria (esimerkiksi noradrenaliinia tai efedriinia) annetaan suoneen. Oire mukainen hoito tarvittaessa.

Dialyysi ei ole indikoitu, sillä doksatsosiini sitoutuu vahvasti proteiiniin.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkeaineet,
ATC-koodi: C02CA04

Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien vaikuttavan aineen geneerinen nimi on doksatsosiini, joka on kinatsoliinin johdannainen. Doksatsosiini vaikuttaa verisuonia laajentavasti postsynaptisten α_1 -reseptorien valikoivalla ja kilpailevalla estolla.

Annosteltuna kerran vuorokaudessa saavutetaan verenpaineen lasku koko vuorokauden ajaksi ja 24 tunniksi annoksen jälkeen.

Doksatsosiinia välittömästi vapauttavien tablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä ei ole havaittu toleranssia. Plasman reniinin aktiivisuuden lisääntymistä ja sydämen tiheälyöntisyyttä on todettu harvoin pitkäaikaishoidon yhteydessä.

Doksatsosiini normalisoi veren lipidiarvoja nostamalla huomattavasti HDL:n ja kokonaiskolesterolitason suhdetta (noin 4–13 % lähtötason arvoista). Näiden löydösten kliinistä merkittävyyttä ei vielä tunneta.

Doksatsosiini parantaa insuliiniherkkyyttä potilailla, joiden insuliiniherkkyys on heikentynyt. Doksatsosiinia välittömästi vapauttavien tablettien käytön on todettu vähentävän vasemman kammion hypertrofiaa. Sairastumistiheyttä ja kuolleisuutta koskevia tutkimuksia ei ole vielä saatettu päätökseen.

Korkea verenpaine:

Kahden annos-vaikutustutkimuksen (sisälsi yhteensä 630 doksatsosiinilla hoidettua potilasta) analyysit ovat osoittaneet, että doksatsosiinia välittömästi vapauttavien tablettien 1 mg:n, 2 mg:n tai 4 mg:n annoksilla hoidetut potilaat ovat yhtäläisesti kontrolloituja 4 mg:n doksatsosiiniannoksen sisältävillä depottableteilla.

Tutkimuksen “Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) tähänastinen analyysi on osoittanut, että potilaat, joilla on hypertensio ja vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin kliininen riskitekijä ja joita hoidetaan doksatsosiinilla, altistuvat kaksinkertaiselle kroonisen sydämen vajaatoiminnan riskille klooritalidonilla hoidettuihin potilaisiin verrattuna. Lisäksi heillä on 25 % suurempi riski saada kliinisesti merkittäviä verenkiertoelinten sairauksia. ALLHAT-tutkimuksen doksatsosiinihaara keskeytettiin näiden löydösten tuloksena. Kuolleisuudessa ei ollut eroavaisuuksia.

Tuloksia on vaikea tulkita useiden eri syiden vuoksi, joita ovat esimerkiksi eroavaisuudet systoliselle verenpaineelle aiheutuvissa vaikutuksissa sekä diureettien käytön keskeyttäminen doksatsosiinilla hoidetussa ryhmässä ennen hoidon aloittamista.

Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu:

Doksatsosiinin on osoitettu inhiboivan fenyyliefriinin indusoimaa eturauhasen ahtaumaa. Eturauhasen lihasstroomassa, virtsaputken proksimaalisessa osassa ja virtsarakon pohjassa on todettu korkea α -1-adrenoreseptoritaso, mikä lisää virtsaputken eturauhasosassa olevaa sileän lihaksen tonusta. α -1-adrenoreseptorien estäminen doksatsosiinilla vähentää sileän lihaksen tonusta virtsaputken prostaattisessa osassa ja helpottaa siten virtsan virtaamaa. Tämä on doksatsosiinin kliinisen käytön farmakologinen perusta hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoidossa.

Doksatsosiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu ainoastaan potilailla (yhteensä 1 317 doksatsosiinilla hoidettua potilasta), joiden lähtötason oirepisteet (International Prostate Symptom Score) olivat ≥ 12 ja joiden maksimi virtsan virtaama oli <15 ml/s. Näistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että doksatsosiinia välittömästi vapauttavien tablettien 1 mg:n, 2 mg:n tai 4 mg:n annoksilla hyvin kontrolloidut potilaat ovat yhtäläisesti kontrolloituja 4 mg:n doksatsosiiniannoksen sisältävillä depottableteilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun terapeuttinen annos on otettu suun kautta, doksatsosiinia sisältävät depottabletit imeytyvät hyvin elimistöön. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan vähitellen 6–8 tunnin kuluttua annostuksesta. Huippupitoisuudet plasmassa ovat noin yksi kolmasosa samasta annoksesta välittömästi vaikuttavia doksatsosiinitabletteja. Pitoisuudet 24 tunnin jälkeen ovat kuitenkin samanlaiset. Hidastetun vapautumisen ansiosta doksatsosiinin tasoissa plasmassa tapahtuu vain vähäistä vaihtelua Doxastad 4 mg depottableteilla tapahtuvassa hoidossa

Doksatsosiinia sisältävien depottablettien huippu- ja minimipitoisuuksien suhde plasmassa on alle puolet siitä mikä havaitaan doksatsosiinia välittömästi vapauttavien tabletteja käytettäessä.

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

Samanaikainen ravinnonotto johtaa hieman korkeampaan imeytymiseen. Tällöin AUC on 14 % korkeampi ja $C_{\max}$ 23 % korkeampi kuin otettuna ilman ravintoa. Samanaikainen ravinnonotto ei vaikuta $C_{\min}$ -arvoon.

Jakautuminen:

Noin 98 % doksatsosiinista sitoutuu plasman proteiineihin plasmassa. Jakautumistilavuus: 1 litra/kg.

Biotransformaatio:

Doksatsosiini metaboloituu ensisijassa O-demetylaation ja hydroksylaation kautta. Suurin osa doksatsosiinista metaboloituu, ja <5 % erittyy muuttumattomana aineena.

Eliminaatio:

Doksatsosiinin puhdistuma on 1,3 ml/min/kg.

Eliminaatio plasmassa on kaksivaiheinen loppuvaiheen eliminaation puoliintumisajan ollessa 22 tuntia, mikä on peruste annostukselle kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

Tutkimustietoa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden doksatsosiinin farmakokineetikasta 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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, lisääntymistoksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Polyetyleenioksidi

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

All-rac- α -Tokoferoli

Kolloidinen vedetön piioksidi

Natriumstearyylifumaraatti

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Tabletin päällyste:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Kolloidinen vedetön piioksidi

Makrogoli

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 (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/alumiini)

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) depottablettia sisältävät pakkaukset

28 ja 98 depottablettia sisältävät kalenteripakkaukset

50 x 1 depottablettia sisältävä yksittäisannospakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisiä vaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8 MYYNTILUVAN NUMERO

[Täytetään kansallisesti]

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
Doksatsosiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen depottabletti sisältää doksatsosiinimesilaattia joka vastaa 4 mg doksatsosiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää butyylihydroksitolueenia (E321)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 depottablettia
20 depottablettia
28 depottablettia
30 depottablettia
50 depottablettia
56 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia
98 depottablettia
100 depottablettia
140 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lääkärin ohjeiden mukaan.
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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJA NIMI JA OSOITE

[Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
Doksatsosiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I] (Doksatsosiini)

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet ovat ja mihin niitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä
3. Miten Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ DOXASTAD 4 MG DEPOTTABLETIT JA VASTAAVAT TUOTENIMET OVAT JA MIHIN NIITÄ KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on saattanut määrätä Sinulle Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä, koska Sinulla on korkea verenpaine, joka hoitamattomana voi lisätä sydänsairauden tai halvauksen riskiä. Tablettien vaikuttava aine doksatsosiini kuuluu alfa-1-antagonisteihin tunnettujen lääkevalmisteiden ryhmään. Nämä lääkevalmisteet laajentavat verisuoniasi, jolloin sydämesi on helpompi pumpata verta niiden läpi. Tämä auttaa laskemaan korkeaa verenpainetta ja vähentämään sydänsairausriskiä.

Lääkärisi on myös saattanut määrätä Sinulle Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun oireiden hoitoon. Tämä sairaus aiheuttaa miehillä virtsarakon alapuolella olevan eturauhasen laajenemista, mikä vaikeuttaa virtsaamista. Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet vaikuttavat rentouttamalla virtsarakon ulostuloaukkoa ja eturauhasta ympäröivää lihasta, jolloin virtsaaminen helpottuu.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DOXASTAD 4 MG DEPOTTABLETTEJA JA VASTAAVIA TUOTENIMIÄ

Älä ota Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä

- jos Sinulla on ollut allerginen reaktio (esimerkiksi kutinaa, ihon punotusta tai hengitysvaikeuksia) vaikuttavalle aineelle doksatsosiinille tai jollekin valmisteiden aiemmin luetelluista apuaineista
- jos tiedät olevasi yliherkkä kinatsoliineille (esimerkiksi pratsosiinille tai teratsosiinille), jotka kuuluvat samaan lääkeaineryhmään kuin doksatsosiini
- jos Sinulla on tai on aiemmin ollut jokin ruoansulatuskanavan ahtauman muoto
- jos Sinulla on hyvänlaatuisia eturauhasen liikakasvua ja samanaikaisesti ylävirtsatien kongestio, krooninen virtsainfektio tai virtsarakkokiviä
- jos Sinulla on ylivuotava virtsarakko, anuria (kehosi ei tuota virtsaa) tai progressiivista munuaisten vajaatoimintaa.

Ole erityisen varovainen Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien suhteen:

- jos Sinulla on maksasairaus
- jos Sinulla on ollut akuutti sydänsairaus, kuten esimerkiksi sydämen vajaatoimintaa
- jos saat dialyysihoitoa
- jos olet alle 18-vuotias.

Kerro lääkärillesi tai hammaslääkärillesi ennen leikkausta ja nukutusta (myös hammaslääkärin vastaanotolla), että käytät Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä.

Jos et ole varma, miten Sinun tulisi toimia, käänny lääkärisi tai apteekkisi puoleen.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID)
- muut korkean verenpaineen hoidossa käytetyt lääkkeet
- estrogeenit
- dopamiini, efedriini, adrenaliini, metaraminoli, metoksamiini, fenyylliefriini (sydänsairauksien hoidossa käytetyt lääkkeet)
- erektiohäiriöiden hoidossa käytetyt lääkkeet (PDE-5-inhibiittorit, kuten esimerkiksi sildenafili, tadalafil, vardenafiili).

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

Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien otto ruuan ja juoman kanssa

Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan ottaa ruuan kanssa tai sen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Älä ota Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä, jos olet raskaana tai imetät. Keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet voivat aiheuttaa uneliaisuutta. Ole erityisen varovainen ottaessasi ensimmäisen annoksen tai jos annostasi on lisätty tai aloitat lääkkeen käyttämisen tauon jälkeen. Älä aja tai käytä koneita, jos Sinua huimaa tai heikottaa.

3. MITEN DOXASTAD 4 MG DEPOTTABLETTEJA JA VASTAAVIA TUOTENIMIÄ OTETAAN

Sinun tulee ottaa Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä lääkärisi ohjeiden mukaan. Ohjeet ovat lääkevalmisteen myyntipäällysmerkinnässä. Apteekkisi henkilökunta saattaa myös pystyä auttamaan Sinua, jos olet epävarma.

Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien annos on sama riippumatta siitä, otatko sitä korkeaan verenpaineeseen vai hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun oireisiin. Tavallinen annos on yksi tabletti (4 mg) vuorokaudessa. Lääkärisi saattaa lisätä annosta kahden tabletin maksimi annokseen vuorokaudessa.

Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet on suunniteltu erityisesti vapauttamaan vaikuttavaa ainetta hitaasti koko vuorokauden ajan. Tabletit voidaan ottaa minä vuorokauden aikana tahansa, ennen ruokailua tai sen aikana tai jälkeen. Voit valita Sinulle parhaiten sopivan kellonajan ja ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä. Tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän vesimäärän kanssa. Älä pureksi, halkaise äläkä murskaa tabletteja.

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

Jos otat liian monta tablettiä, yliannostuksen todennäköisemmät oireet ovat heitehuimaus ja heikotus verenpaineen laskun vuoksi. Asetu silloin makuulle selällesi pitäen jalkojasi päätäsi korkeammalla tasolla. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi ja mene lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä

Jos unohdat ottaa annoksen, Sinun ei tarvitse huolestua. Ota seuraavan päivän tabletti tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien oton

Jatka tablettien ottamista lääkärin määräämän ajan.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla lääkkeillä, Doxastad 4 mg depottableteilla ja vastaavilla tuotenimillä voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (esiintyvyys useammalla kuin yhdellä sadasta potilaasta): heitehuimaus, posturaalinen heitehuimaus (istuma- tai makuuasennosta nousemisen aiheuttama huimaus), riniitti (nenäntukkoisuus ja/tai nuha), ripuli, pahoinvointi, oksentelu, gastriitti (mahan limakalvon tulehdus), päänsärky, väsymys, ödeema (turvotus), uneliaisuus, astenia (heikkous), suun kuivuminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvyys harvemmallalla kuin yhdellä sadasta potilaasta): trombosytopenia (verihiutaleniukkuus, mikä voi aiheuttaa verenvuotoherkkyyttä), leukopenia (veren valkosolujen niukkuus), kihti, hermostuneisuus, tremoori (vapina), sumentunut näkö, tinnitus (korvien soiminen tai humina), vertigo (kiertohuimaus), rytmihäiriö (sydämen epäsäännöllinen rytmi), takykardia (sydämen tiheälyöntisyys), palpitaatio, angina pectoris, sydäninfarkti (sydänkohtaus), aivoverenkiertohäiriöt (halvaus), dyspnea (hengenahdistus), yskä, bronkospasmi, epistaksis (nenäverenvuoto), anoreksia (ruokahaluttomuus), obstipaatio (ummetus), lisääntynyt ruokahalu, ikterus (keltatauti), maksaentsyymien lisääntyminen, ihottuma, pruritus (kutina), purpura (ihonalaisen verenvuoron aiheuttama punatäpläisyys), myalgia (lihaskipu), artralgia (nivelkipu), lihaskrampit, lisääntynyt diureesi (lisääntynyt virtsaneritys), hematuria (verivirtsaisuus), virtsainkontinenssi, priapismi (kivulias pitkittynyt erektio), impotenssi, rintakipu, agitaatio, kasvojen punastuminen.

Synkopeeta (pyörtyminen) on raportoitu erittäin harvoissa tapauksissa ortostaattisen hypotonian (istuma- tai makuuasennosta nousemisen aiheuttaman matalan verenpaineen) vuoksi.

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

5. DOXASTAD 4 MG DEPOTTABLETTIEN JA VASTAAVIEN TUOTENIMIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Doxastad 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Palauta käyttämättömät tabletit apteekkiin turvallista hävittämistä varten lääkärisi pyydettyä Sinua lopettamaan tablettien ottamisen. Säilytä tabletteja itselläsi ainoastaan lääkärin pyynnöstä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Doxastad 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet sisältävät

- Vaikuttava aine on doksatsosiini (mesilaattina).
- Muut aineet ovat polyetyleenioksidi, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, butyylihydroksitolueeni (E321), all-rac- α -Tokoferoli, kolloidinen vedetön piioksidi, natriumstearyylifumaraatti, metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio, makrogoli ja titaanidioksidi (E171).

Doxastad 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkintä ”DL”.

Lääkevalmiste on saatavana PVC:stä, PVDC:stä ja alumiinista valmistetuissa läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 28 tablettia [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tablettia].

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluissa jäsenvaltioissa seuraavalla kauppanimellä:

[Täytetään kansallisesti]

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm} [Täytetään kansallisesti].