

I. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY/-KÉSZÍTMÉNYEK MEGNEVEZÉSEIT,
GYÓGYSZERFORMÁJÁT/GYÓGYSZERFORMÁIT, DÓZISÁT/DÓZISAIT, ALKALMAZÁSI
MÓDJÁT/MÓDJAIT, A KÉRELMEZŐT/KÉRELMEZŐKET, A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDELY TAGÁLLAMOK-BELI JOGOSULTJÁT/JOGOSULTJAIT TARTALMAZÓ LISTA**

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást (SPC), címkeszöveget és betegtájékoztatót mellékeltek a – doxazosin-mezilát tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó – 29. cikk szerinti beterjesztésről szóló bizottsági határozathoz. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a Bizottsági határozata után a tagállami illetékes hatóságok aktualizálják a terméktájékoztatót. Ennélfogva ez az alkalmazási előírás (SPC), címkeszöveg és betegtájékoztató nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Dánia	Arrow Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ United Kingdom Tel 00 44 207 612 7612 Fax 00 44 207 612 7620		Doxazosin "Arrow", 4mg depottabletter	4 mg	Retard tabletták	Orális alkalmazás
Portugália		Arrowblue Produtos Farmaceuticos S.A., Torre Fernão Magalhães, 10° Esq., Av. D. João II - Lisboa, Portugal Tel 00 351 21 896 51 05 Fax 00 351 21896 51 06	Doxazosin Arrow 4mg comprimido de libertação prolongada	4 mg	Retard tabletták	Orális alkalmazás
Szlovénia		Arrow Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ United Kingdom Tel 00 44 207 612 7612 Fax 00 44 207 612 7620	Doksazosin Arrow 4mg tablete s podaljšanim sproščanjem	4 mg	Retard tabletták	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság		Arrow Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ United Kingdom Tel 00 44 207 612 7612 Fax 00 44 207 612 7620	Cardozin XL 4mg	4 mg	Retard tabletták	Orális alkalmazás

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A DOXAZOSIN RETARD ARROW 4MG RETARD TABLETTA ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a gyógyszer két különböző bioekvivalencia-vizsgálatban (463/04 és 1995/04-05 vizsgálat), egyetlen adagban történő beadását, illetve a CHMP útmutatásainak megfelelő, több adagban történő beadását (5208/02-3 vizsgálat) követően a biológiai egyenértékűség megfelelő bizonyítást nyert. A T_{max} értékekben megfigyelt különbségek nem jelentősek, a teszt tabletta C_{max} értéke pedig nem haladja meg a referencia tablettáét. Nem valószínű, hogy ezek a különbségek klinikailag releváns mellékhatásokat eredményeznének. A vizsgálati termék a vizsgálatok során mindvégig egyenletes teljesítményt mutatott egyetlen adagban történő beadásakor, megfelelően megerősítve, hogy a közölt steady state állapotra vonatkozó eredmények egyéb gyártási tételekre vonatkozóan is jellemzőek. Az élelmiszerekkel való kölcsönhatásra vonatkozó vizsgálat elvégzésére nem a CHMP által kiadott iránymutatások szerint került sor. Ugyanakkor a vizsgálat azt mutatták, hogy étellel együtt történő beadásuk esetén a két termék között nincsen klinikailag jelentős különbség. 2002 óta több mint 44 000 000, ilyen összetételű generikus tabletta került piacra, és már több ezer beteget állítottak át az originális termékről a generikusra. Eddig nem számoltak be a doxazosin gyorsabb felszabadulásával összefüggésbe hozható mellékhatásokról. A cég ezenkívül kötelezettséget vállalt a forgalomba hozatal utáni megfigyelésre.

Összegzőként elmondható, hogy az alapvető hasonlóság megfelelő bizonyítást nyert. Az alapvető hasonlósággal kapcsolatos bármely további kétséget eloszlat az a tény, hogy a kérelmező kötelezettséget vállalt a forgalomba hozatal utáni megfigyelésre. A CHMP úgy véli, hogy a termék a hatásosság és biztonságosság tekintetében nem különbözik jelentősen az eredeti terméktől.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS(OK), A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel

- A betérjesztés célja az volt, hogy megállapodás szülessen azzal kapcsolatban, hogy a Doxazosin Retard Arrow 4mg retard tabletták jelentős különbséget mutatnak-e felszabadulási profil tekintetében az eredeti termékhez képest, és növelhetik-e a mellékhatások – pl. szédülés és alacsony vérnyomás – előfordulásának gyakoriságát, továbbá hogy jelentős különbségek mutatkoztak-e az 5208. és 1995. számú vizsgálatok egyetlen adag beadását tartalmazó fázisában kipróbált vizsgálati gyártási tételek teljesítményeiben, és hogy a kérelmező eltért-e a CHMP a bioekvivalencia-vizsgálatok kialakítására vonatkozó iránymutatásaitól, különösen az élelmiszerek hatását illetően, és a termékek közti különbségek észlelését lehetővé tevő megfelelő érzékenység tekintetében,
- Nem valószínű, hogy a referencia termék és a generikus változatok közt megfigyelt potenciális különbségek befolyásolják az alkalmazási előírásokban (SPC) közölt információkat.
- A kérelmező által javasolt alkalmazási előírásokat, a címkeszöveget és a betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottságban folytatott tudományos megbeszélés, továbbá a 2005. októberi keltezésű alkalmazási előírás aktualizált útmutatójában szereplő új szövegezés és a legfrissebb QRD (a dokumentumok minőségi ellenőrzésére szolgáló) sablonok alapján értékelték.

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély(ek) kiadását a Doxazosin Retard Arrow 4mg retard tablettára és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet), amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1 A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések [lásd I. Melléklet])

2 MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg doxazozin (doxazozin-mezilát formájában) retard tablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3 GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

Fehér, kerek, bikonvex tabletta, „DL” dombornyomással

4 KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia.

Jóindulatú prosztata hiperplázia tüneti kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A tabletták étkezés során vagy étkezésen kívül is bevehetőek. A tablettákat egészben, megfelelő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni. A tablettákat nem szabad szétrágni, ketté törni, vagy összetörni.

A maximális javallott napi adag egyszer 8 mg doxazozin.

Esszenciális hipertónia: Felnőttek: Általában napi egyszer 4 mg doxazozin. Szükség esetén az adag napi egyszeri 8 mg doxazozinra emelhető.

A doxazozin önmagában, vagy egyéb gyógyszerkészítménnyel, pl. tiazid diuretikummal, béta-adrenerg receptorblokkolóval, kalcium-antagonistával, vagy ACE-gátlóval kombinálva is alkalmazható.

Prosztata hiperplázia tüneti kezelése:

Felnőttek: Általában napi egyszer 4 mg doxazozin. Szükség esetén az adag napi egyszeri 8 mg doxazozinra emelhető.

A doxazozin alkalmazható jóindulatú prosztata hiperpláziában (BPH) szenvedő, magas vérnyomású és normotenziós betegek kezelésére, mivel a normotenziós betegeknél jelentkező vérnyomásváltozás klinikailag nem jelentős. Magas vérnyomású betegek esetében a gyógyszer mindkét betegséget egyszerre kezeli.

Idősek: A felnőttekével azonos dózis.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Mivel a károsodott vesefunkciójú betegeknél nem tapasztalható a farmakokinetikai tulajdonságok változása, és mivel nincsen arra utaló jel, hogy a doxazozin súlyosbítaná a már meglévő vesekárosodást, ezeknél a betegeknél a szokásos dózis alkalmazható (ld. 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek: A doxazozint különleges elővigyázatossággal kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a májfunkciók károsodására utaló jel(ek) tapasztalható(k). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok, ezért ilyen esetekben a doxazozin alkalmazása nem javasolt. (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők: A klinikai tapasztalatok hiányában gyermekek és serdülők esetén nem javasolt a doxazozin alkalmazása.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, egyéb kinazolinokkal (pl. prazozin, terazozin), vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Jóindulatú hiperplázia és a felső húgyutak egyidejű elzáródása, krónikus húgyúti fertőzések, vagy hólyagkövek.
- túlfolyásos húgyhólyag, anuria vagy progresszív veseelégtelenség
- Kórtörténetben szereplő nyelőcső- vagy emésztőrendszeri elzáródás, vagy tápcsatorna- szűkület.
- Szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A doxazozin nem javallott első vonalbeli terápiaként, ez azonban nem zárja ki második és harmadik vonalbeli terápiaként egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinálva történő alkalmazását.

Akut szívbetegségben szenvedő betegek:

Az alábbi akut szívbetegségek esetén a doxazozint fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni: Aortás vagy mitrális sztenózisból eredő tüdőödéma, magas teljesítménynél fellépő szívelégtelenség, tüdőembóliából vagy perikardiális effúzióból eredő jobb oldali szívelégtelenség, valamint alacsony telődési nyomással járó bal kamrai szívelégtelenség esetén.

A szív-érrendszeri betegségre hajlamosító egy vagy több kockázati tényező által érintett, magas vérnyomású betegek esetében, mivel a szívelégtelenség kockázata megnőhet, a doxazozin nem alkalmazható egyedüli, a magas vérnyomás elleni első vonalbeli terápiás szerként.

A terápia megkezdésekor, valamint az adag emelésekor a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, a poszturális hatások, pl. alacsony vérnyomás és szinkopé előfordulásának minimálisra csökkentése érdekében. Jóindulatú prosztata hiperpláziával kezelt, magas vérnyomásban nem szenvedő betegek esetében a vérnyomás átlagértéke csak kis mértékben változik, de a betegek 10 – 20%-ánál előfordul alacsony vérnyomás, szédülés és fáradtságérzés; míg ödéma és diszpnoé a betegek kevesebb, mint 5%-ánál fordul elő. Különös elővigyázatossággal kell eljárni alacsony vérnyomásban vagy ismert ortosztatikus regulációs zavarban szenvedő betegek jóindulatú prosztata hiperpláziájának (BPH) doxazozin kezelése során. Ezeket a betegeket tájékoztatni kell a lehetséges sérülésvesélyekről, és az ortosztatikus tünetek minimálisra csökkentését szolgáló óvintézkedésekről.

Májkárosodásban szenvedő betegek:

Enyhe vagy közepes fokú májelégtelenség jeleit mutató betegeknél a doxazozin csak fokozott elővigyázatossággal adható (ld. 5.2 pont). Mivel súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok, ezért ilyen esetekben a doxazozin alkalmazása nem javasolt. Fokozott óvatosság javasolt továbbá, ha a doxazozin egyidejűleg alkalmazzák olyan gyógyszerkészítményekkel, melyek hatással lehetnek a májban zajló anyagcsere-folyamatokra (pl. cimetidin).

A doxazozin diabéteszes autonóm neuropátiában szenvedő betegeknek csak fokozott elővigyázatossággal adható.

A doxazozin befolyásolhatja a plazma renin aktivitását és a vanillin-mandulasav vizelettel történő kiválasztását. A laboratóriumi vizsgálatok eredményeit ennek figyelembevételével kell értékelni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A doxazozin nagy mértékben kötődik a plazmafehérjékhez (98%). *In vitro* vizsgálatokban a digoxin, kumarin, fenitoin és indometacin fehérjekötődését a doxazozin nem befolyásolta. Tiazid diuretikumokkal, furoszemiddel, béta-blokkolókkal, antibiotikumokkal, orális antidiabetikumokkal, uricosuriás gyógyszerekkel és antikoagulánsokkal együtt alkalmazva nem tapasztaltak káros gyógyszerkölsönhatást. A doxazozin potenciózza az egyéb antihipertenzív szerek vérnyomáscsökkentő hatását. Nem-szteroid antireumatikus szerek vagy ösztrogének csökkenthetik a doxazozin vérnyomáscsökkentő hatását. A szimpatomimetikus szerek csökkenthetik a doxazozin vérnyomáscsökkentő hatását; a doxazozin csökkentheti a vérnyomást és a dopaminra, efedrinre, epinefrinre, metaraminolra, metoxaminra és fenilefrinre adott érrendszeri reakciókat. A májanyagcserét befolyásoló szerekkel történő kölsönhatást nem vizsgálták.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a doxazozin retard tabletta tekintetében. Állatkísérletekben magas dózisok mellett a magzati túlélési idő csökkenését tapasztalták (lásd 5.3). A doxazozin nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha alkalmazása egyértelműen szükséges.

A Doxazozin alkalmazása nem javasolt szoptatás során, mivel a gyógyszerkészítmény szoptatós patkányok esetében felszaporodott a tejben (ld. 5.3 pont), és nem áll rendelkezésre információ a készítmény emberi anyatejbe történő kiválasztódását illetően. Ha a doxazozin terápia elkerülhetetlen, a szoptatást be kell szüntetni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A doxazozin kismértékben vagy mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket, különösen a terápia megkezdésekor. Egyes betegek a reakcióképesség romlását tapasztalhatják.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nemkívánatos mellékhatások előfordulása főképpen a gyógyszerkészítmény farmakológiai tulajdonságainak a következménye.

A jóindulatú prosztata hiperpláziával kezelt betegek nem kívánatos mellékhatás profilja a magas vérnyomás esetén tapasztalható profilnak felelt meg.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($> 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($> 1/1000 - < 1/100$); ritka ($> 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), valamint elszigetelt esetek.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek:

Nagyon ritka: vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése

Anyagcsere és táplálkozási betegségek:

Nem gyakori: szomjúság, hipokalémia, köszvény

Ritka: hipoglikémia

Nagyon ritka: szérum ureaszint növekedése.

Pszichés zavarok:

Gyakori: apátia

Nem gyakori: rémálmok, amnézia, érzelmi instabilitás

Ritka: depresszió, agitáció

Idegrendszeri betegségek:

Gyakori: izomgörcsök, fáradtságérzet, rossz közérzet, fejfájás, aluszékonyság

Nem gyakori: tremor, izommerevség

Ritka: paresztézia

Szembetegségek:

Gyakori: akkomodációs zavarok

Nem gyakori: könnyezés, fotofóbia

Ritka: elmosódott látás

A fül és a labyrinthus betegségei:

Nem gyakori: fülcsengés

Szívbetegségek:

Gyakori: palpítáció, mellkasi fájdalom

Nem gyakori: aritmia, angina pectoris, bradykardia, tachykardia, miokardiális farktus

Érrendszeri betegségek:

Gyakori: szédülés, szédülés, ödéma, ortosztatikus reguláció zavara

Nem gyakori: poszturális hipotenzió, perifériás isémia, szinkopé

Ritka: cerebrovaszkuláris zavarok

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek:

Gyakori: nehézlégzés, rinitisz

Nem gyakori: orrvérzés, bronchospasmus, köhögés, faringitisz

Ritka: gége/torok ödéma

Emésztőrendszeri betegségek:

Gyakori: székrekedés, diszpepszia

Nem gyakori: anorexia, fokozott étvágy, ízérzési zavarok

Ritka: hastáji diszkomfort, hasmenés, hányás

Máj-, epe betegségek:

Ritka: sárgaság, megemelkedett májértékek

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei:

Nem gyakori: alopecia, arcödéma / általános ödéma

Ritka: bőrkürités, viszketés, purpura

Vázizom-, kötő- és csontszöveti betegségek:

Nem gyakori: izomfájdalom, ízületi duzzanat/fájdalom, izomgyengeség

Vese- és húgyúti betegségek:

Gyakori: gyakori vizeletürítési inger, fokozott vizeletmennyiség, megkésztett ejakuláció

Nem gyakori: inkontinencia, vizeletürítési zavarok, dysuria

Ritka: impotencia, priapizmus
Nagyon ritka: szérum kreatininszint növekedése.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók:

Gyakori: gyengeség

Nem gyakori: kipirulás, láz/hidegrázás, sápadtság

Ritka: alacsony testhőmérséklet idős betegeknél

Különös elővigyázat szükséges:

A terápia kezdetén, különösen nagyon magas dózisok alkalmazása esetén, valamint ha a kezelést szüneteltetik, majd újraindítják, előfordulhat poszturális hipotenzió és ritkán szinkopé.

4.9 Túladagolás

Tünetek:

Fejfájás, szédülés, eszméletvesztés, szinkopé, diszpnoé, alacsony vérnyomás, szívdobogás (palpitáció), tachykardia, aritmia. Hányinger, hányás. Esetleg hipoglikémia, hipokalémia.

Kezelés:

Tüneti kezelés. Vérnyomás szoros ellenőrzés alatt tartása. Mivel a doxazozin erősen kötődik a plazmafehérjékhez, a dialízis nem indikált.

5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Alfa-adrenoreceptor antagonisták, ATC kód: C02CA04

Magas vérnyomás:

A doxazozin alkalmazása magas vérnyomású betegekben a perifériás érrendszeri rezisztencia csökkentése által vezet a vérnyomás csökkentéséhez. A rendelkezésre álló ismeretek alapján a hatás valószínűleg az érrendszerben található alfa-1-adrenerg receptorok szelektív blokkolásán keresztül valósul meg. Napi egyszeri adagolás mellett a vérnyomás jelentős csökkenése egész nap, és az adagolást követően 24 órán át megfigyelhető. A betegek többsége esetében a doxazozin 4 mg alkalmazott kezdeti dózisa elegendő a kívánt hatás eléréséhez. Magas vérnyomású betegekben a doxazozin kezelés során a vérnyomás csökkenése mind fekvő, mind álló helyzetben hasonló.

Azonnali felszabadulású doxazozin tablettákkal magas vérnyomás ellen kezelt betegek átállíthatóak doxazozin retard kezelésre, és a dózis szükség szerint felfelé titrálható, anélkül, hogy a kezelés hatása és tolerálhatósága sérülne.

Nem figyeltek meg hozzászokást hosszútávú doxazozin kezelések során. Alkalmanként, hosszabb használat során előfordulhat a plazma renin aktivitás fokozódása és tachykardia.

A doxazozin kedvező hatással van a vér lipidösszetételére, a HDL/teljes koleszterin arány jelentős (az alapvonal érték kb. 4-13%-ának megfelelő) növekedését, valamint a teljes gliceridszint és teljes koleszterinszint jelentős csökkenését okozva. Ezen jelenségek klinikai jelentősége még nem tisztázott.

A doxazozin kezelés során a bal kamrai hipertrófia visszafejlődéséről, a vérlemezke-aggregáció gátlásáról, valamint a szöveti plazminogén-aktivátor fokozott kapacitásáról számoltak be. Ezen jelenségek klinikai jelentősége még nem tisztázott.

A doxazozin fokozza továbbá csökkent inzulinérzékenységű betegeknél az inzulinérzékenységet, de ezeknek a jelenségeknek a klinikai jelentősége sem tisztázott.

A doxazozinról kimutatták, hogy nem gyakorol nem kívánatos mellékhatásokat az anyagcserére, és alkalmas az egyidejűleg asztmában, cukorbetegségben, bal kamrai diszfunkcióban vagy köszvényben szenvedő betegek kezelésére.

Prostata hiperplázia:

A doxazozin alkalmazása prostata hiperpláziában szenvedő betegeken az urodinamika és a tünetek jelentős javulását okozza a prostata sztrómaállományában, a prostatataburokban és a hólyagnyakon található alfa-adrenerg receptorainak szelektív blokkolása révén.

A prostata hiperpláziában szenvedő betegek többsége esetében az alkalmazott kezdeti dózis elegendő a kívánt hatás eléréséhez.

A Doxazozin a prostata adrenerg receptorainak 70%-át kitevő 1A altípus hatékony blokkolója.

A javasolt dózistartományban a doxazozin normotóniás, jóindulatú prostata hiperpláziában (BPH) szenvedő betegek vérnyomására minimális hatással van, vagy egyáltalán nem okoz változást.

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás:

Terápiás adagok szájon át történő alkalmazását követően a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) doxazozin tartalma jól felszívódik, az alkalmazást követő 6-8 óra alatt fokozatosan érve el a vérben mérhető csúskoncentrációt. A plazma csúskoncentráció kb. egyharmad része az azonos dózis azonnali felszabadulású doxazozin tabletták formájában történő alkalmazását követő értékeknek. A 24 óra elteltével mérhető mélyponti értékek azonban hasonlóak. A doxazozin farmakokinetikai tulajdonságai a plazmaszint csak kis mértékű változását okozzák. A doxazozin retard csúcs/mélyponti koncentráció hányadosa kevesebb, mint fele az azonnali felszabadítású doxazozin tablettáknál mérhető értéknek.

Egyensúlyi (steady state) állapotban a doxazozin retard doxazozin tartalmának relatív biológiai hozzáférhetősége 54% 4 mg és 59 % 8 mg dózis mellett, az azonnali felszabadulású tablettákhoz viszonyítva.

Megoszlás:

A doxazozin kb. 98%-a a plazmafehérjékhez kötődik.

Biotranszformáció:

A doxazozin hatékonyan metabolizálódik. <5% választódik ki változatlan formában.

A doxazozin elsősorban O-demetiláció és hidroxiláció révén metabolizálódik.

Kiválasztás:

A plazma elimináció kétfázisú. A terminális eliminációs féléletidő 22 óra, mely a napi egyszeri adagban történő alkalmazást támasztja alá.

Idősek:

Idős betegeken végzett doxazozin farmakokinetikai vizsgálatok nem mutattak ki jelentős eltéréseket a fiatalabb betegekhez viszonyítva.

Veseelégtelenség:

Veseelégtelenségben szenvedő betegeken végzett doxazozin farmakokinetikai vizsgálatok szintén nem mutattak ki jelentős eltéréseket az egészséges veseműködésű betegekhez viszonyítva.

Májelégtelenség:

Csak korlátozott információ áll rendelkezésre májelégtelenségben szenvedő betegeken történő alkalmazásra, és a máj anyagcsere-funkcióit ismerten befolyásoló szerek (pl. cimetidin) hatására vonatkozóan. Egy klinikai vizsgálatban 12, enyhe májelégtelenségben szenvedő beteg esetében a görbe alatti terület (AUC) 43%-al

nőtt, az egyszeri, szájon át való alkalmazás utáni clearance pedig 40%-al csökkent. Májelégtelenségben szenvedő betegeknél a doxazozin terápia csak fokozott elővigyázatossággal alkalmazható (ld. 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási - preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki különleges veszélyt az emberre. Terhes nyulakon és patkányokon végzett vizsgálatok, melyek során az emberekben megfigyelhető plazmakoncentráció (C_{max} és AUC) 4-10-szeresét eredményező napi adagokat alkalmaztak, nem mutattak ki a magzatra gyakorolt káros hatást. 82 mg/kg/nap (az emberi kezelés során előforduló maximális kitettség 8-szorosa) csökkent magzati túléléssel mutatott összefüggést.

Egyszeri orális dózisban radioaktív doxazozinnal kezelt patkányokban a doxazozinnak a kiválasztott tejben történő felgyülemlesztését mérték, az anyai plazmakoncentrációt 20-szor meghaladó mértékben. A radioaktívan jelölt doxazozin orális alkalmazását követően a kezelt terhes patkányok esetén a radioaktivitás átlépett a méhlepényen.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Makrogol

Mikrokristályos cellulóz

Povidon K 29-32

Butilhidroxitoluol (E321)

α -Tokoferol

Vízmentes kolloid szilikagél

Nátrium sztearil fumarát

Tablettahéj:

Metakrilsav – etil akrilát kopolimer (1:1) 30% diszperzió

Vízmentes kolloid szilikagél

Makrogol 1300-1600

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium buborékfólia

Kiszerelés: 28, 30, 56, 98, és 100 retard tabletta

Nem mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Az adott országban töltendő ki]

8 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[Az adott országban töltendő ki]

9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[Az adott országban töltendő ki]

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[Az adott országban töltendő ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTONCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések [lásd I. Melléklet])
Doxazozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg doxazozin (doxazozin-mezilát formájában) retard tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 retard tabletta
30 retard tabletta
56 retard tabletta
98 retard tabletta
100 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: {ÉÉÉÉ/HH}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK**

**VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Az adott országban töltendő ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[Az adott országban töltendő ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

[Az adott országban töltendő ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[Az adott országban töltendő ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDO ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések [lásd I. Melléklet])
doxazozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Az adott országban töltendő ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések [lásd I. Melléklet]) (Doxazozin)

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések)?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) tárolni?
6. További információk

1 MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DOXAZOSIN ARROW 4 MG RETARD TABLETTA (ÉS EGYÉB ELNEVEZÉSEK) ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A doxazozint az alfa-blokkolóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a magas vérnyomás és férfiakban a prosztata-megnagyobbodás által okozott tünetek kezelésére használják.

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) doxazozin tartalma a magas vérnyomás (hipertónia) ellen kezelt betegekben a test vérereinek ellazításával segíti a vér haladását az erekben. Ez csökkenti a vérnyomást.

Prosztata-megnagyobbodás esetén a Doxazosin Retard Arrow 4 mg (és egyéb elnevezések) a vizelettel kapcsolatos problémák (kis mennyiségű és/vagy gyakori vizelet) kezelésére alkalmazott. Ezek a prosztata-megnagyobbodás általános tünetei. A doxazozin ellazítja a izmokat és így megkönnyíti a vizelet elhaladását.

2 TUDNIVALÓK A DOXAZOSIN ARROW 4 MG RETARD TABLETTA (ÉS EGYÉB ELNEVEZÉSEK) SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések)

- ha allergiás (túlérzékeny) a doxazozinra vagy a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) bármely más összetevőjére
- ha tudja, hogy érzékeny kinazolinokra (pl. prazosin, terazozin), a gyógyszereknek arra a csoportjára, melybe a doxazozin is tartozik
- ha bármilyen húgyúti elzáródásban szenved, húgyúti fertőzése, vagy hólyagköve van
- ha súlyos veseproblémája van (anuria vagy progresszív veseelégtelenség)
- ha akaratlan vizeletürítésben szenved (túlfolyásos húghólyag)
- ha bármilyen bélelzáródásban szenved, vagy valaha szenvedett

- ha szoptat
- ha bármilyen húgyúti elzáródásban szenved, húgyúti fertőzése, vagy hólyagköve van
- ha veseproblémákban, túlcusodulási inkontinenciában (nem érzi a vizelési ingert), vagy anuriában (szervezete nem termel vizeletet) szenved
- ha az emésztőrendszer bármilyen elzáródásában szenved, vagy valaha szenvedett

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha szívbetegségben, vagy valaha ilyen betegségben szenvedett
- ha májbetegségben szenved, vagy ha olyan gyógyszert szed, mely májának működésére hat (pl. cimetidin), vagy ha dialízis kezelésben részesül
- ha diabéteszes autonóm neuropátiában, az idegrendszert érintő, cukorbetegséggel összefüggő betegségben szenved
- ha 18 évesnél fiatalabb

Ha műtétet és anesztéziát (altatást/érzéstelenítést) terveznek Önnél (akár fogorvosnál is), közölje orvosával vagy fogorvosával, hogy Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) szed.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Közölje orvosával, ha az alábbiak közül bármelyiket szedi, mivel azok és gyógyszere között gyógyszerkölcsönhatás alakulhat ki:

- a vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, köztük a fosinopril és lisinopril, mivel a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletták (és egyéb elnevezések) fokozhatják hatásukat
- bizonyos nem-szteroid, reuma kezelésére használt gyógyszerek, vagy a női nemi hormon, az ösztrogén, mivel ezek csökkenthetik a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletták (és egyéb elnevezések) hatását
- az idegrendszerre ható gyógyszerek, mint pl. a dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, methoxamin és fenilefrin, mivel ezek csökkenthetik is a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletták (és egyéb elnevezések) hatását

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) étkezés során vagy étkezésen kívül is bevehető. A tablettákat egészben, megfelelő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Ne szedje a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) ha terhes, kivéve, ha orvosa ennek ismeretében ezt írta elő. Ha teherbe esik, miközben ezt a gyógyszert szedi, a lehető leghamarabb keresse fel orvosát.

Szoptatás

Tilos szoptatni, ha Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) szed.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) befolyásolhatják az ítéletképességet és a koncentrációt. Ha elkezd a tabletta szedését, mielőtt vezet, vagy gépet üzemeltet, győződjön meg róla, hogy érzékeit nem befolyásolta a gyógyszer.

3 HOGYAN KELL SZEDNI A DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG RETARD TABLETTÁT (ÉS EGYÉB ELNEVEZÉSEK)

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) mindig pontosan úgy szedje, ahogy azt orvosa előírta. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettákat egészben, megfelelő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni. Ne rágja szét, ne törje ketté és ne törje össze a tablettát. A tabletta a nap bármely időpontjában, étkezés előtt, közben, és után is bevehető. Válasszon ki egy megfelelő időpontot, és minden nap ebben az időben vegye be a tablettát.

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) szokásos adagja egy tabletta (4 mg), melyet napi egy adagban kell bevenni.

Orvosa dönthet úgy, hogy napi 8 mg-ra emeli napi adagját. Ez a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) maximális napi adagja.

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére.

Ha az előírtnál több Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) alkalmazott:

Esetleg megfájdul a feje, szédül, rosszul van, vagy gyenge, bágyadt, és szívverése gyorsabb lehet a normálisnál. Azonnal lépjen kapcsolatba orvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházi baleseti osztályán. Vigye magával az összes megmaradt tablettát és a csomagolást.

Ha elfelejtett bevenni a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések):

Ne vegyen be a kimaradt adagot, illetve ne vegyen be dupla adagot az elfeledett adag pótlására. Vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) szedését:

A tabletta szedését csak orvosa utasítására hagyja abba.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4 LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tabletta (és egyéb elnevezések) is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

Gyakori (kevesebb, mint 10-ből 1, de több, mint 100-ból 1 esetben fordult elő):

Fájdalom, fáradtság, általános rosszullét vagy gyengeség érzése, fejfájás, álmatlanság, a szem fókuszálásának nehézsége, szívdobogás, mellkasi fájdalom, szédülés, szédülés, testrészek megduzzadása, bágyadság vagy szédülés, ha fekvő vagy ülő testhelyzetből feláll, légszomj, orrfolyás, székrekedés, emésztési zavar, fokozott vizeletelési késztetés vagy szükség, megkésett ejakuláció.

Nem gyakori (kevesebb, mint 100-ból 1, de több, mint 1000-ból 1 esetben fordult elő): a vér alacsony káliumszintje, kösvény, fokozott szomjúság, rémálmok, feledékenység (amnézia), érzelmi instabilitás, remegés, izommerevség, fokozott könnytermelés, fényérzékenység, fülcsengés (tinnitus), szív vibrációk, angina, a szívverés gyorsulása vagy lassulása, szívinfarktus, alacsony vérnyomás, különösen ülő vagy fekvő

helyzetből történő felálláskor, érrendszeri zavarok, orrvérzés, mellkasi szorító érzés, köhögés, torokgyulladás, étkezési problémák (anorexia), fokozott étvágy, ízérzés zavarai, hajhullás, az arc és az ízületek gyulladása, ízületi fájdalom, izomgyengeség, inkontinencia, vizelési nehézség, fájdalmas vizelés, kipirulás, láz (hidegrázás) és elsápadás.

Ritka (kevesebb, mint 1000-ből 1, de több, mint 10000-ből 1 esetben fordult elő): depresszió, magas vércukorszint, nyugtalanság, zsibbadás, elmosódott látás, sztrók, a gégefő megdagadása, hasi fájdalom, hasmenés, hányás (rosszullét), sárgaság, a vérben lévő májenzimek fokozott szintje, bőrkíütés, viszketés, bőrpír, impotencia, fájdalmas és folyamatos erekció, alacsony testhőmérséklet (főleg idős betegekben).

Nagyon ritka (kevesebb, mint 10000-ből 1 esetben fordult elő): a vörös- és fehérvérsejtek számának csökkenése, és a vér urea- és kreatininszintjének növekedése.

Ülő vagy fekvő helyzetből felállva gyengének érezheti magát és szédülhet, különösen a kezelés kezdetén, valamint ha szünet után újakezdi a kezelést. Ilyen esetben nincs ok aggodalomra, de semmi esetre se vezessen, ne üzemeltessen gépeket és ne végezzen olyan tevékenységet, mely veszélyes lehet, ha ön megszédül vagy elájul. Ha ezek a tünetek tartósak, vagy gondot jelentenek, keresse fel orvosát.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5 HOGYAN KELL A DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG RETARD TABLETTÁT (ÉS EGYÉB ELNEVEZÉSEK) TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne szedje a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések) a kartoncsomagoláson a „Felhasználható:” felirat után feltüntetett lejáratí idő után. A lejáratí idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6 TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettát (és egyéb elnevezések):

A készítmény hatóanyaga a doxazozin (doxazozin-mezilát formájában)

A tablettamag egyéb összetevőí: makrogol, mikrokristályos cellulóz, povidon, butilhidroxitoluol (E-321), α -tokoferol, vízmentes kolloid szilikagél és nátrium sztearil fumarát. A tablettahéj egyéb összetevőí: metakriilsav kopolimer, vízmentes kolloid szilikagél, makrogol és titán-dioxid (E-171).

Milyen a Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettá (és egyéb elnevezések) külseje és mit tartalmaz a csomagolás:

Ez a gyógyszer ún. 'retard' tablettá. A tabletták fehérek, kerekék, mindkét oldalukon domborúak, és a 'DL' dombornyomást tartalmazzák.

A Doxazosin Retard Arrow 4 mg retard tablettá (és egyéb elnevezések) 28, 30, 56, 98 és 100 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Arrow Generics Limited, Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ, Egyesült Királyság

Gyártó:

Arrow Generics Limited, Unit 4/5 Willsborough Cluster, Clonshaugh Industrial Estate, Clonshaugh, Dublin 17, Ír Köztársaság.

Ez a gyógyszerkészítmény az európai gazdasági térség (EEA) tagállamaiban az alábbi neveken hozható forgalomba:

[Az adott országban töltendő ki]

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma [Az adott országban töltendő ki].