

PRÍLOHA I

ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILY, SPÔSOB PODÁVANIA, ŽIADATELIA, DRŽITELIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V PRÍSLUŠNÝCH ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH

Poznámka: Tento SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov boli pripojené k rozhodnutiu Komisie o predloženej veci podľa článku 29 v súvislosti s liekmi, ktoré obsahujú doxazosínmesilát. Znenie textu zodpovedá verzii platnej v tom čase.

Potom, ako Komisia vydá rozhodnutie, príslušné úrady členských štátov vykonajú potrebné úpravy v informácii o lieku.

Z týchto dôvodov nemusí tento SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov zodpovedať súčasnej verzii.

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Estónsko		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Nemecko Tel: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg toimeainet 4 mg prolongeeritult vabastavad tabletid		tableta s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Lotyšsko		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Nemecko Tel: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg ilgstošās darbības tabletes	4 mg	tableta s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Litva		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Nemecko Tel: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės	4 mg	tableta s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Holandsko		Certrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur Holandsko Tel: 0031 765 081000 Fax: 0031 765 035614	Doxazosine retard CF 4mg, tabletten met gereguleerde afgifte	4 mg	tableta s predĺženým uvoľňovaním	perorálne

Španielsko		Laboratorio STADA, S.L. Frederic Mompou, 5 08960 Sant Just Desvern Barcelona, Španielsko Tel: 0034 93 4738889 Fax: 0034 93 4737495	DOXAZOSINA NEO STADA 4 mg comprimidos de liberación prolongada EEG	4 mg	tableta s predĺženým uvolňovaním	perorálne
Švédsko	STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Nemecko Tel: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151		Doxastad 4mg depottablett	4 mg	tableta s predĺženým uvolňovaním	perorálne
Spojené kráľovstvo		Genus Pharmaceuticals Benham Valence, Speen, Newbury, Berkshire RG20 8LU Tel: 01635 568400 Fax: 01635 568401	Doxadura XL 4 mg	4 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	perorálne

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV, PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Výbor CHMP dospel k názoru, že v súlade s usmerneniami výboru CHMP bola bioekvivalencia dosiahnutá v uspokojivej miere v dvoch rôznych bioekvivalenčných štúdiách po jednej podanej dávke (štúdia 463/04 a 1995/04-05) a aj po viacerých podaných dávkach (štúdia 5208/02-3). Rozdiely v hodnote T_{max} sú malé a hodnota C_{max} skúšaných tabliet nie je vyššia ako u originálnych tabliet. Nie je pravdepodobné, že by sa tieto rozdiely mohli odzrkadliť v podobe klinicky významných nežiaducich účinkov. V priebehu skúšania preukázal testovaný výrobok stálu výkonnosť pri podaní jednej dávky a predložené výsledky potvrdzujúce ustálený stav boli dostatočne podložené a súčasne reprezentatívne aj pre iné šarže. Štúdia interakcie lieku s jedlom neprebehla v súlade s usmerneniami výboru CHMP. Štúdiou sa však zistilo, že pri podávaní oboch liekov s jedlom sa nezistili klinicky významné rozdiely. Od roku 2002 bolo na trh dodaných viac než 44 000 000 generických tabliet s týmto zložením a tisíce pacientov prešlo z originálneho lieku na generický. Doposiaľ neboli hlásené nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s rýchlejšim uvoľňovaním doxazosínu. Spoločnosť sa navyše zaviazala sledovať liek po jeho uvedení na trh.

Celkove sa dostatočne preukázala základná podobnosť oboch liekov. Akékoľvek ďalšie pochybnosti týkajúce sa tejto základnej podobnosti liekov sa stávajú bezpredmetnými, keďže sa žiadateľ zaviazal sledovať liek aj po jeho uvedení na trh. Výbor CHMP dospel k názoru, že liek sa významne neodlišuje od originálneho lieku, čo sa týka bezpečnosti a účinnosti.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍDOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- predmetom tohto konania bolo dospieť k jednotnému záveru, či sa liek Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním v podstatnej miere odlišuje od originálneho lieku vzhľadom na profil uvoľňovania účinnej látky, čo by mohlo viesť k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov ako závraty a hypotenzia, či existujú značné rozdiely vo výkonnosti skúšobných šarží pri podávaní jednej dávky v štúdiách 5208 a 1995, a či sa žiadateľ odchýlil od usmernení výboru CHMP, čo sa týka zostavenia bioekvivalenčných štúdií, najmä vzhľadom na účinky jedla, čo by mohlo viesť k výhradám o primeranej citlivosti pri zisťovaní rozdielov medzi jednotlivými prípravkami,
- nie je pravdepodobné, že by možné rozdiely pozorované medzi originálnym liekom a jeho generickou verziou mohli mať vplyv na informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ako ich navrhol žiadateľ, boli zhodnotené na základe predloženej dokumentácie, odbornej diskusie v rámci výboru a nového znenia textu navrhnutého v aktualizovanej verzii usmernení pre SPC z októbra 2005 a najnovších šablón pre dokumenty týkajúce hodnotenia kvality,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh, na ktoré sa vzťahuje súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, všetko uvedené v prílohe III, pre Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1 NÁZOV LIEKU

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy [pozri Prílohu I]

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg doxazosínu (vo forme mesilátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biela, okrúhla, bikonvexná tableta s gravírovaným označením „DL“ na jednej strane.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia.

Symptomatická liečba benígnej hyperplázie prostaty.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tablety sa majú prehĺtnúť celé po zapití dostatočným množstvom tekutiny. Tablety sa nesmú žuť, rozdeľovať ani drviť.

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla.

Maximálna odporúčaná dávka je 8 mg doxazosínu jedenkrát denne.

Esenciálna hypertenzia:

Dospelí:

U väčšiny pacientov liečených liekom Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiacimi názvami jedenkrát denne sa dosiahla regulácia krvného tlaku. Dosiahnutie optimálneho účinku môže trvať až štyri týždne. V prípade potreby je možné následne zvýšiť dávku v závislosti od klinickej odpovede až na 8 mg jedenkrát denne.

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy sa môžu používať ako monoterapia alebo v kombinácii s inými liekmi, napríklad tiazidovými diuretikami, liekmi blokujúcimi beta-adrenoceptory, antagonistami vápnika alebo inhibítormi ACE, ak samotné neposkytujú dostatočný účinok.

Symptomatická liečba benígnej hyperplázie prostaty:

Dospelí:

Odporúčaná dávka predstavuje 4 mg jedenkrát denne. V závislosti od klinickej odpovede sa dávkovanie môže zvýšiť až na 8 mg doxazosínu jedenkrát denne.

Doxazosín sa môže používať u pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty, ktorí majú buď vysoký alebo normálny krvný tlak, keďže zníženie krvného tlaku u pacientov s normálnym krvným tlakom je vo všeobecnosti iba mierne. Pacientov treba počas počiatočnej fázy liečby dôkladne monitorovať z dôvodu rizika nežiaducich posturálnych účinkov.

Staršie osoby:

Odporúča sa rovnaké dávkovanie ako u dospelých.

Pacienti s poruchami činnosti obličiek:

Keďže u pacientov s poruchami činnosti obličiek nedochádza k žiadnym zmenám farmakokinetických vlastností a keďže neexistujú žiadne náznaky toho, že by doxazosín zhoršoval existujúce poruchy činnosti obličiek, u týchto pacientov sa vo všeobecnosti môže používať normálne dávkovanie.

Pacienti s poruchami činnosti pečene:

Doxazosín sa má podávať pacientom s príznakmi miernych až stredných porúch činnosti pečene opatrne. Keďže neexistuje žiadna klinická skúsenosť s pacientmi so závažným zlyhaním činnosti pečene, užívanie u týchto pacientov sa neodporúča (pozrite si časť 4.4).

Pediatrickí pacienti:

Neexistuje dostatok údajov, na základe ktorých by bolo možné odporučiť užívanie u detí a mladistvých.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné chinazolíny (napríklad prazosín, terazosín) alebo na niektorú z pomocných látok.
- Anamnéza zníženej priechodnosti pažeráka alebo zažívacieho a tráviaceho traktu alebo vyhodnotenie zvýšeného rizika vzniku takýchto problémov.
- Benígna hyperplázia prostaty a súbežné zníženie priechodnosti horných močových ciest, chronické infekcie močových ciest alebo močové kamene.
- Inkontinencia moču z močového mechúra, anúria alebo progresívne zlyhanie činnosti obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Abnormálne krátka doba prechodu cez zažívací a tráviaci trakt môže viesť k neúplnej absorpcii.

Tak ako u iných antihypertenzív vrátane alfa-blokátorov, pacienta treba po začatí liečby monitorovať, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko posturálnych účinkov.

Súčasný podávanie sildenafilu alebo iných inhibítorov PDE-5 pacientom užívajúcim alfa-blokátory môže viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Pacienti s akútnymi ochoreniami srdca:

Tak ako u iných vazodilatačných antihypertenzív, u pacientov s nasledujúcimi akútnymi ochoreniami srdca sa odporúča postupovať opatrne v súlade s lekárskou praxou:

- pľúcny edém v dôsledku aortálnej alebo mitrálnej stenózy,
- zlyhávanie srdca pri vysokom objeme prietoku,
- zlyhávanie ľavej alebo pravej strany srdca v dôsledku pľúcnej embólie, perikardiálnej efúzie, vysokého objemu prietoku alebo nízkeho plniaceho tlaku.

Pacienti s poruchami pečene:

Doxazosín, podobne ako iné lieky metabolizované v pečeni, sa má podávať pacientom s príznakmi miernych až stredných porúch činnosti pečene opatrne (pozri časť 5.2). Keďže neexistuje žiadna klinická skúsenosť s pacientmi so závažným zlyhaním činnosti pečene, neodporúča sa podávanie lieku týmto pacientom.

Užívanie počas laktácie

Štúdie na zvieratách preukázali, že doxazosín sa hromadí v materskom mlieku. Klinická bezpečnosť počas laktácie nebola stanovená, v dôsledku čoho sa neodporúča podávanie lieku dojčiacim matkám.

4.5 Liekové a iné interakcie

Doxazosín potencuje účinok iných antihypertenzív na znižovanie krvného tlaku.

Nesteroidové antireumatiká alebo estrogény môžu znižovať antihypertenzívny účinok doxazosínu.

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívny účinok doxazosínu, doxazosín môže znižovať krvný tlak a cievne reakcie na dopamín, efedrín, epinefrín, metaraminol, metoxamín a fenylefrín.

Neexistujú žiadne dostupné štúdie týkajúce sa interakcií s liekmi ovplyvňujúcimi pečenný metabolizmus.

Doxazosín môže ovplyvniť aktivitu renínu v plazme a vylučovanie kyseliny vanilylfenylglykolovej v moči. Toto treba zvážiť pri analýze laboratórnych údajov.

Súčasné podávanie sildenafilu alebo iných inhibítorov PDE-5 pacientom užívajúcim alfa-blokátory môže viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii. Preto sa dávky sildenafilu vyššie ako 25 mg nesmú užívať do 4 hodín od užitia alfa-blokátorov (pozri časť 4.4).

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití doxazosínu u gravidných žien. Aj keď sa v štúdiách na zvieratách nepozorovali žiadne teratogénne účinky, Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy sa nesmú užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nutné.

Štúdie na zvieratách preukázali, že doxazosín sa hromadí v mlieku. Neexistujú žiadne dostupné informácie o hromadení doxazosínu v ľudskom materskom mlieku. Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy sa preto nesmú podávať dojčiacim ženám. Prerušenie dojčenia sa má zvážiť v prípadoch, kedy sa vyžaduje pokračovanie liečby doxazosínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy ovplyvňujú schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických štúdiách s liekom Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky.

Nežiaduce reakcie považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa databázy tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Cievne poruchy

Časté Závrat, posturálny závrat.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté Zápal nosnej sliznice.

Gastrointestinálne poruchy

Časté Hnačka, nevoľnosť, zvracanie, gastritída.

Všeobecné poruchy

Časté Bolesť hlavy, únava, malátnosť, edém, ospalosť, asténia, sucho v ústach.

V zriedkavých prípadoch sa pozorovala synkopa v spojení s ortostatickou hypotenziou.

Pri klinickom užívaní tabliet s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému: Trombocytopenia, leukopénia.

Poruchy metabolizmu a výživy: Dna.

Psychické poruchy: Nervozita.

Poruchy nervového systému: Triaška.

Ochorenia oka: Rozmazané videnie.

Poruchy ucha a vnútorného ucha: Šelest v ušiach, závrat.

Poruchy srdca: Arytmia, tachykardia, palpitácie, angina pectoris, infarkt myokardu.

Cievne poruchy: Cerebrovaskulárne príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: Dyspnoe, kašeľ, prieduškové kŕče, epistaxa.

Gastrointestinálne poruchy: Anorexia, zápcha, zvýšená chuť do jedla.

Poruchy pečene a žlčových ciest: Žltáčka, zvýšená pečeňová transamináza.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: Vyrážky, pruritus, purpura.

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí: Myalgia, artralgia, svalové kŕče.

Poruchy obličiek a močových ciest: Zvýšená diuréza, hematúria, inkontinencia moču.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: Priapizmus a impotencia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: Bolesť v hrudi, nepokoj, červenanie v tvári.

4.9 Predávkovanie

Toxicita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o účinku predávkovania. U postiakeho sa dospelého, ktorý užil doxazosín 16 mg, sa vyskytla synkopa. U 13-ročného pacienta sa vyskytla stredne silná intoxikácia po maximálnej dávke doxazosínu 40 mg.

Príznaky:

Bolesť hlavy, závrat, bezvedomie, synkopa, dyspnoe, hypotenzia, palpitácie, tachykardia, arytmia. Nevoľnosť, zvracanie. Možnosť výskytu hypoglykémie a hypokalémie.

Liečba:

Výplach žalúdka a v prípade potreby podávanie živočišneho uhlia. V prípadoch hypotenzie: znížte polohu hlavy, podávajte intravenózne tekutiny a v prípade potreby vazopresíva (napríklad noradrenalin alebo efedrin). Podľa potreby poskytnite symptomatickú liečbu.

Keďže doxazosín sa silno viaže na proteíny, dialýza nie je indikovaná.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisti alfa-adrenoreceptorov, ATC kód: C02CA04

Generický názov liečiva v lieku Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy je doxazosín, čo je derivát chinazolínu. Doxazosín vykazuje vazodilatačný účinok prostredníctvom selektívneho a konkurenčného blokovania postsynaptických alfa-1-receptorov.

Pri podávaní jedenkrát denne dochádza ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku počas dňa a 24-hodín po podaní dávky.

Počas dlhodobej liečby tabletami s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu sa nepozoroval vznik závislosti. Počas dlhodobej liečby sa zriedkavo pozorovalo zvýšenie aktivity renínu v plazme a tachykardia.

Doxazosín má priaznivý účinok na lipidy v krvi a významne zvyšuje pomer HDL/celkový cholesterol (približne 4 – 13 % základných hodnôt). Klinický význam týchto zistení je stále neznámy.

Doxazosín zlepšuje citlivosť na inzulín u pacientov so zhoršenou citlivosťou na inzulín. Liečba tabletami s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu spôsobuje regresiu hypertrofie ľavej srdcovej komory. Štúdie morbidít a mortalít zatiaľ neboli ukončené.

Hypertenzia:

Analýza dvoch štúdií zameraných na účinok dávky (zahŕňajúca spolu 630 pacientov liečených doxazosínom) preukázala, že pacienti liečení tabletami s okamžitým uvoľňovaním liečiva v dávkach 1 mg, 2 mg alebo 4 mg vykazovali rovnaké účinky ako pri podávaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním doxazosínu obsahujúcich dávku 4 mg.

Predbežná analýza štúdie s názvom „Štúdia antihypertenzívnej a hladinu lipidov znižujúcej liečby na prevenciu vzniku infarktu“ (ALLHAT) ukazuje, že pacienti s hypertenziou a najmenej jedným ďalším klinickým rizikovým faktorom pre koronárne ochorenie srdca liečení s doxazosínom sú vystavení až dvojnásobnému riziku chronického zlyhávania srdca v porovnaní s pacientmi liečenými s chlortalidonom. Okrem toho mali o 25 % vyššie riziko rozvinutia klinicky významných kardiovaskulárnych porúch. V dôsledku týchto zistení bolo doxazosínové rameno štúdie ALLHAT prerušené. Nepozoroval sa žiadny rozdiel v mortalite.

Výsledky je zložité interpretovať z rozličných dôvodov, ako sú napríklad rozdiely v účinku na systolický krvný tlak a ukončenie podávania diuretík v skupine liečenej doxazosínom pred začatím liečby.

Benígna hyperplázia prostaty:

Doxazosín vykazoval inhibičné účinky na fenylefrínom vyvolané kontrakcie prostaty. V stromatickom svalovom tkanive prostaty, proximálnej časti močovodu a dolnej časti močového mechúra, sa pozorovali vysoké hladiny alfa-1-adrenoreceptorov, ktoré slúžia na liečbu tonusu hladkých svalov v prostatickej časti močového mechúra. Blokovanie alfa-1-adrenoreceptorov prostredníctvom doxazosínu znižuje tonus hladkých svalov v prostatickej časti močového mechúra, čo uľahčuje prietok moču. Toto je farmakologická báza pre klinické užívanie doxazosínu pri liečbe benígnej hyperplázie prostaty.

Štúdie účinkov a bezpečnosti (zahŕňajúce spolu 1 317 pacientov liečených doxazosínom) sa vykonávali iba u pacientov so základnou hodnotou medzinárodného skóre prostatického syndrómu ≥ 12 a maximálnym prietokom moču < 15 ml/s. Údaje z týchto štúdií naznačujú, že pacienti s dobrou reakciou na tablety s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu v dávkach 1 mg, 2 mg alebo 4 mg dosahujú rovnako dobré výsledky v prípade podávania tabliet s predĺženým uvoľňovaním doxazosínu v dávke 4 mg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Po perorálnom podávaní terapeutických dávok sú tablety s predĺženým uvoľňovaním doxazosínu dobre absorbované, pričom maximálna hladina v krvi sa dosahuje postupne po 6 až 8 hodinách po podaní. Maximálne hladiny v plazme dosahujú približne jednu tretinu hladiny dosiahnutej po podaní tabliet s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu. Spodné hladiny po 24 hodinách sú však podobné pri oboch formuláciách.

Farmakokinetické vlastnosti doxazosínu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním spôsobujú mierne zmeny hladín v plazme.

Pomer maximálnej/minimálnej hladiny v prípade tabliet s predĺženým uvoľňovaním doxazosínu je menej ako polovičný v porovnaní s tabletami s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu.

V ustálenom stave dosahovala relatívna biologická dostupnosť doxazosínu z tabliet s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s tabletami s okamžitým uvoľňovaním liečiva hodnotu 54 % pri dávke 4 mg a 59 % pri dávke 8 mg.

Súbežné požívanie jedla spôsobuje o niečo vyšší stupeň absorpcie, hodnota AUC je o 14 % vyššia a C_{max} o 23 % vyššia v porovnaní s užívaním pri pôste. Hodnota C_{min} nie je ovplyvnená súbežným požívaním jedla.

Distribúcia:

Približne 98 % doxazosínu je naviazaného na proteíny v plazme. Distribučný objem: 1 liter/kg.

Biologická transformácia:

Doxazosín sa primárne metabolizuje O-demetyláciou a hydroxyláciou. Doxazosín sa metabolizuje veľmi výrazne, pričom <5 % sa vylučuje ako nezmenený produkt.

Eliminácia:

Klírens doxazosínu je 1,3 ml/min./kg.

Eliminácia v plazme je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie 22 hodín, na základe čoho sa odporúča dávkovanie jedenkrát denne.

Staršie osoby:

Farmakokinetické štúdie s tabletami s predĺženým uvoľňovaním doxazosínu u starších osôb nepreukázali žiadne významné zmeny v porovnaní s mladšími pacientmi.

Zhoršenie činnosti obličiek:

Farmakokinetické štúdie s tabletami s okamžitým uvoľňovaním doxazosínu u pacientov so zhoršenou činnosťou obličiek nepreukázali žiadne významné zmeny v porovnaní s pacientmi s normálnou činnosťou obličiek.

Zhoršenie činnosti pečene:

K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa pacientov so zhoršenou činnosťou pečene a účinkov liekov, ktoré ovplyvňujú pečenný metabolizmus (napríklad cimetidín). V klinickej štúdii 12 pacientov so stredne závažným zhoršením činnosti pečene spôsobilo jednodávkové podanie doxazosínu zvýšenie hodnoty AUC o 43 % a zníženie perorálneho klírensu o približne 30 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

polyetylénoxid
mikrokryštalická celulóza
povidon
all-rac- α - tokoferol
bezvodý oxid kremičitý, koloidný
stearyl fumarát sodný
butylhydroxytoluén (E321)

Obal tablety:

kyselina metakrylová – etylakrylátový kopolymér (1:1)
bezvodý oxid kremičitý, koloidný
makrogol
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC/hliník)

Škatuľky s 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tabletami s predĺženým uvoľňovaním

Kalendárne balenia 28 a 98 tabliet s s predĺženým uvoľňovaním

Jednotkové dávkovacie balenie 50 x 1 tableta s s predĺženým uvoľňovaním

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy [pozri Prílohu I]
Doxazosín

2. LIEČIVO

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg doxazosínu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje butylhydroxytoluén (E321).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
56 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
140 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne užívanie.
Užívajte podľa pokynov lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy [pozri Prílohu I]
Doxazosín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Tablety Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy [pozri Prílohu I] (doxazosín)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy
3. Ako užívať Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy
6. Ďalšie informácie

11 ČO JE DOXASTAD 4 MG TABLETY S PREDĽŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A SÚVISIACE NÁZVY A NA ČO SA POUŽÍVA

Váš lekár vám môže predpísať Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy, pretože máte vysoký krvný tlak, ktorý v prípade, ak sa nelieči, môže zvyšovať riziko ochorenia srdca alebo infarktu. Liečivom v tabletách je doxazosín, ktorí patrí do skupiny liekov známych ako alfa-1 antagonisti. Tieto lieky účinkujú tak, že rozširujú krvné cievy, čím uľahčujú srdcu pumpovanie krvi cez ne. To pomáha znížiť zvýšený krvný tlak a znížiť riziko ochorenia srdca.

Lekár vám môže prípadne predpísať Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy na liečbu príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP). Tento stav spôsobuje zväčšenie prostatickej žľazy, ktorá sa nachádza tesne pod močovým mechúrom u mužov. To sťažuje prietok moču. Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy účinkujú uvoľňovaním svalov okolo vyústenia močového mechúra a prostatickej žľazy, čím uľahčujú prietok moču.

12 SKÔR AKO UŽIJETE DOXASTAD 4 MG TABLETY S PREDĽŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A SÚVISIACE NÁZVY

Neužívajte Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy

- ak ste niekedy mali alergické reakcie (napríklad svrbenie, sčervenanie pokožky alebo ťažkosti s dýchaním) na liečivo, doxazosín alebo akékoľvek iné zložky uvedené vyššie,
- ak viete, že ste precitlivení na chinazolíny (napríklad prazosín, terazosín), čo je chemická skupina liekov, do ktorej patrí doxazosín,
- ak máte alebo ste mali akúkoľvek formu zníženej priechodnosti zažívacieho traktu,

- ak máte benígnu hyperpláziu prostaty a súbežne zníženú priechodnosť horných močových ciest, chronickú infekciu močových ciest alebo močové kamene,
- ak máte inkontinenciu moču z močového mechúra, anúriu alebo progresívne zlyhanie činnosti obličiek.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy

- ak trpíte ochorením pečene,
- ak ste prekonali akútne ochorenie srdca, ako napríklad zlyhanie srdca,
- ak podstupujete dialýzu,
- ak máte menej ako 18 rokov.

Pred chirurgickými zákrokmi a anestéziou (aj u zubára) treba oznámiť lekárovi alebo zubárovi, že užívate Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy.

Ak nevíete, ako postupovať, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

12.1 Užívanie iných liekov

Ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov, oznámte to svojmu lekárovi:

- ☐ nesteroidové protizápalové lieky (NSAID),
- ☐ iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku,
- ☐ estrogény,
- ☐ dopamín, efedrín, adrenalín, metaraminol, metoxamín, fenylefrín (lieky používané na liečbu problémov so srdcom),
- ☐ lieky indikované na liečbu erektilnej dysfunkcie (inhibítory PDE-5, napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil).

12.2 Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

12.3

Užívanie lieku Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy s jedlom a nápojmi

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy sa môžu podávať s jedlom aj po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy, ak ste tehotná alebo ak dojčíte. Najprv sa poraďte s lekárom.

12.4 Vedenie vozidla a obsluha strojov

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy môžu spôsobovať ospalosť. Zvýšenú pozornosť venujte najmä pri užívaní prvej dávky, pri zvyšovaní dávky alebo ak začínate užívať liek znova po prerušení užívania na určitú dobu. Ak máte závrate alebo sa cítite omámené, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

13 AKO UŽÍVAŤ DOXASTAD 4 MG TABLETY S PREDĽŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A SÚVISIACE NÁZVY

Vždy užívajte Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Pokyny by mali byť uvedené na balení. Ak máte nejaké pochybnosti, môžete sa spýtať aj svojho lekárnika.

Dávkovanie lieku Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy je rovnaké bez ohľadu na to, či ich užívate na liečbu vysokého krvného tlaku alebo príznakov BHP. Obvyklá dávka je

jedna tableta (4 mg) každý deň. Lekár vám môže zvýšiť dávku na maximálnu odporúčanú dávku dve tablety každý deň.

Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy boli špeciálne navrhnuté na pomalé uvoľňovanie liečiva počas celého dňa. Tablety môžete užívať kedykoľvek cez deň pred jedlom, počas jedla alebo po jedle. Zvoľte si čas, ktorý vám vyhovuje, a užívajte tablety v tomto čase každý deň. Tablety sa musia prehĺtať celé po zapití dostatočným množstvom vody. Tablety nežujte, nerozdeľujte ani nedrhte.

Ak užijete viac lieku Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy ako máte

Ak užijete príliš veľa tabliet, najpravdepodobnejšími príznakmi predávkovania bude pocit omámenia alebo závrate z dôvodu poklesu krvného tlaku. Lahnite si na chrbát a chodidlá umiestnite nad úroveň hlavy. Okamžite to musíte oznámiť lekárovi a čo najskôr vyhľadať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy

Ak vynecháte dávku, nič sa nestane. Jednoducho užite tabletu v nasledujúci deň v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy

Pokračujte v užívaní tabliet dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

14 MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy môžu spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté vedľajšie účinky zahŕňajú (vyskytujú sa u viac než 1 pacienta zo 100): závrat, posturálny závrat (závrat v dôsledku vstávania zo sedu alebo ľahu), zápal nosnej sliznice (upchatý nos a/alebo nádcha), hnačka, nevoľnosť, zvracanie, gastritída (zápal sliznice žalúdka), bolesť hlavy, malátnosť, edém (opuch), ospalosť, asténia (slabosť), sucho v ústach.

Menej časté vedľajšie účinky zahŕňajú (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100): trombocytopénia (nízky počet krvných doštičiek, čo môže spôsobiť ľahké krvácanie), leukopénia (nízky počet bielych krviniek), dna, nervozita, triaška (tras), rozmazané videnie, šelest v ušiach (zvonenie alebo šelest v ušiach), závrat (pocit závratu alebo „krútenia hlavy“), arytmia (pocit nepravidelného tlkotu srdca), tachykardia (zvýšený srdcový rytmus), palpitácie, angina pectoris, infarkt myokardu (srdcový infarkt), cerebrovaskulárne príhody (mŕtvica), dyspnoe (nedostatočnosť dychu), kašeľ, prieduškové kŕče, epistaxa (krvácanie z nosa), anorexia (strata chuti do jedla), zápcha, zvýšená chuť do jedla, icterus (žltacka), zvýšená hladina pečeňových enzýmov, vyrážky, pruritus (svrbenie), purpura (vyrážky spôsobené podkožným krvácaním), myalgia (bolesti svalov), artralgia (bolesti kĺbov), svalové kŕče, zvýšená diuréza (zvýšený objem moču), hematúria (krv v moči), inkontinencia moču, priapizmus (bolestivá perzistentná erekcie), impotencia, bolesť v hrudi, nepokoj, červenanie v tvári.

V zriedkavých prípadoch sa pozorovala synkopa (mdloba) v súvislosti s ortostatickou hypotenziou (nízky krvný tlak v dôsledku vstávania zo sedu alebo ľahu).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

15 AKO UCHOVÁVAŤ DOXASTAD 4 MG TABLETY S PREDĹŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A SÚVISIACE NÁZVY

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak vám lekár nariadil prestať užívať tablety, vráťte všetky nepoužité tablety lekárnikovi na bezpečnú likvidáciu. Tablety si ponechajte, iba ak vám to nariadi lekár. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

16 ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahuje Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy

- Liečivom je doxazosín (ako mesilát).
- Ďalšími zložkami sú polyetylénoxid, mikrokryštalická celulóza, povidon, butylhydroxytoluén (E321), all-rac- α -tokoferol, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearylumarát sodný, 30 % disperzia kyseliny metakrylovej a etylakrylátového kopolyméru (1:1), makrogol a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Doxastad 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy a obsah balenia

Tablety sú biele, okrúhle, bikonvexné a na jednej strane sú označené gravírovanou značkou „DL“.

Váš liek je k dispozícii v blistrových baleniach z PVC/PVDC/hliníka obsahujúcich 28 tabliet [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tabliet].

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

Tento liek je registrovaný v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru pod nasledujúcimi názvami:

[Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v [Má byť vyplnené národne].