

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV UPORABE ZDRAVILA, VLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so bili priloženi k odločbi Komisije v zvezi z napotitvenim postopkom, ki je bil sprožen v skladu z členom 29, za zdravila, ki vsebujejo doksazosinmezilat. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo informacije o zdravilu posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije.

Zaradi tega je možno, da ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ne predstavljajo trenutno veljavnega besedila.

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Vlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Danska	Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. Združeno kraljestvo Tel: 00 44 1707 853000 Faks: 00 44 1707 650734		Doxagamma	4mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralno
Združeno kraljestvo		Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. Združeno kraljestvo Tel: 00 44 1707 853000 Faks: 00 44 1707 650734	Doxzogen XL 4mg Tablets	4mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralno

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA(OV) GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EMEA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I)

CHMP je menil, da je bila bioekvivalenca po uporabi enega odmerka zadostno dokazana v dveh različnih bioekvivalenčnih raziskavah (raziskavi 463/04 in 1995/04-05) in po uporabi večkratnega odmerka (raziskava 5208/02-3) v skladu s smernicami CHMP. Opažene razlike v T_{max} so zmerne in C_{max} testnih tablet ni višji kot v inovativnem zdravilu. Ni pričakovati, da bi posledica teh razlik lahko bili klinično pomembni neželeni učinki. Testni izdelek je pokazal konsistentne učinke pri enkratnem odmerjanju v vseh raziskavah, zagotovljena pa je bila zadostna gotovost, da so predloženi rezultati o stalnem stanju reprezentativni tudi za druge serije. Raziskava o medsebojnem delovanju s hrano ni bila izvedena v skladu s smernicami CHMP. Rezultati te raziskave pa so nakazali, da ni pomembnih kliničnih razlik med obema zdraviloma, če se jemljeta s hrano. Od leta 2002 je bilo na trg danih več kot 44.000.000 generičnih tablet tega pripravka in tisoče uporabnikov je originatorjevo zdravilo zamenjalo z generičnim izdelkom. Do sedaj niso poročali o neželenih učinkih, ki bi bili morebiti povezani s hitrejšim sproščanjem doksazosina. Podjetje pa se je tudi zavezalo, da bo izvajalo postmarketinški nadzor.

Bistvena podobnost je bila na koncu zadostno dokazana. Kakršnekoli dodatne dvome v zvezi z bistveno podobnostjo bo razrešila vlagateljeva zavezanost k postmarketinškemu nadzoru. CHMP je mnenja, da se zdravilo, kar se tiče učinkovitosti in varnosti, ne razlikuje pomembno od originatorjevega zdravila.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA(OV) GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- Namen napotitve je bil doseči soglasje o tem, ali se zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, kar se tiče profila sproščanja, pomembno razlikuje od originatorjevega zdravila, in ali je možnost pojavov neželenih učinkov, kot so omotica in hipotenzija, morebiti povečana; nadalje ali so bile razlike v rezultatih iz študij 5208 in 1995 testnih serij pri enkratnem odmerjanju pomembne, ter končno ali se je vlagatelj oddaljil od smernic pri oblikovanju bioekvivalenčnih raziskav, zlasti kar se tiče učinka, ki bi ga lahko imela hrana na ustrezno občutljivost za zaznavanje razlik med zdraviloma.
- Ni verjetno, da bi morebitne razlike, opažene med referenčnim zdravilom in generičnimi izdelki, vplivale na informacije v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC),
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in Navodila za uporabo, kot jih je predlagal vlagatelj, so bili ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije, znanstvene razprave znotraj Odbora in novega besedila, predlaganega v posodobljenih smernicah o SPC iz oktobra 2005 ter zadnje predloge QRD,

je CHMP za Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil odobritev dovoljenj za promet za katera so Povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in Navodila za uporabo opredeljeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z reliefnim napisom "DL".

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Esencialna hipertenzija,
- simptomatsko zdravljenje benigne hiperplazije prostate.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine. Tablete s podaljšanim sproščanjem se ne smejo žvečiti, prepoloviti ali zdrobiti.

Največji priporočeni odmerek je 8 mg doksazosina enkrat dnevno.

Esencialna hipertenzija:

Odrasli: Običajno 4 mg doksazosina enkrat dnevno. Po potrebi se lahko odmerek poveča na 8 mg doksazosina enkrat dnevno.

Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili, npr. tiazidnimi diuretiki, blokatorji beta—adrenergičnih receptorjev, kalcijevimi antagonisti ali zaviralci ACE.

Simptomatsko zdravljenje hiperplazije prostate:

Odrasli: Običajno 4 mg doksazosina enkrat dnevno. Po potrebi se lahko odmerek poveča na 8 mg doksazosina enkrat dnevno.

Spremembe krvnega tlaka pri normotenzivnih bolnikih so klinično nepomembne, zato se lahko zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena uporablja pri hipertenzivnih in tudi pri normotenzivnih bolnikih z benigno hiperplazijo prostate (BPH - benign prostatic hyperplasia). Pri hipertenzivnih bolnikih obe bolezni zdravimo sočasno.

Starejši bolniki: Isti odmerek kot za odrasle.

Bolniki z ledvično okvaro: Pri bolnikih z ledvično okvaro ni sprememb farmakokinetike in ni znakov, da doksazosin poslabša obstoječo ledvično okvaro, zato se pri teh bolnikih lahko uporabi običajni odmerek.

Bolniki z jetrno okvaro: Bolnikom z jetrno okvaro je treba doksazosin dajati posebno previdno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato se uporaba doksazosina pri teh bolnikih ne priporoča. (Glejte poglavje 4.4.)

Otroci in mladostniki: Uporaba zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri bolnikih, mlajših od 18 let, se ne priporoča.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge kinazoline (npr. prazosin, terazosin) ali katero koli pomožno snov;
- benigna hiperplazija prostate in sočasna obstrukcija zgornjih sečil, kronična okužba sečil ali kamni v mehurju;
- prelivna inkontinenca, anurija ali progresivna ledvična insuficienca;
- ezofagealna ali gastrointestinalna obstrukcija v anamnezi ali zmanjšan premer lumna prebavil;
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z akutnimi srčnimi boleznimi:

Doksazosin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z naslednjimi akutnimi srčnimi boleznimi: pljučni edem, ki je posledica aortne ali mitralne stenoze, srčna odpoved pri velikem minutnem volumnu, desnostranska srčna odpoved, ki je posledica pljučne embolije ali perikardnega izliva, in levostranska ventrikularna srčna insuficienca z nizkim tlakom polnjenja srca.

Doksazosin se zaradi morebitnega povečanega tveganja za nastanek srčne odpovedi ne sme uporabljati kot prvo zdravilo izbora za samostojno zdravljenje hipertenzije pri bolnikih s hipertenzijo in enim ali več dejavniki tveganja za nastanek kardiovaskularnih bolezni.

Na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka je treba bolnika opazovati, da bi zmanjšali morebitno tveganje posturalnih učinkov, npr. hipotenzije in sinkope. Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi benigne hiperplazije prostate in ki niso hipertenzivni, so spremembe srednje vrednosti krvnega tlaka majhne, vendar pri 10–20 % bolnikov pride do hipotenzije, vrtoglavice in utrujenosti, pri manj kot 5 % pa do edema in dispneje. Pri hipotenzivnih bolnikih ali bolnikih z znano ortostatsko disregulacijo, ki jemljejo doksazosin za zdravljenje benigne hiperplazije prostate (BPH), je treba biti posebno previden. Treba jih je opozoriti na morebitno tveganje poškodb in obvestiti o ukrepih za zmanjševanje ortostatskih simptomov.

Bolniki z jetrno okvaro:

Pri bolnikih z manjšo do zmerno jetrno okvaro je treba doksazosin odmerjati previdno (glejte poglavje 5.2). Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato se uporaba pri teh bolnikih ne priporoča. Previdnost je priporočljiva tudi, kadar se doksazosin uporablja sočasno z zdravili, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin).

Doksazosin je treba pri bolnikih z diabetično avtonomno nevropatijo uporabljati previdno.

Doksazosin lahko vpliva na aktivnost renina v plazmi in izločanje vanilil-mandljeve kisline z urinom. To je treba upoštevati pri analizi laboratorijskih podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksazosin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (98 %). Podatki *in vitro* na človeški plazmi kažejo, da doksazosin ne vpliva na vezavo digoksina, varfarina, fenitoina ali indometacina na beljakovine. Doksazosin so brez neželenih interakcij z zdravili uporabljali sočasno s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, beta-blokatorji, antibiotiki, peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili, urikozuriki in antikoagulantmi. Doksazosin okrepi učinek drugih antihipertenzivov na nižanje krvnega tlaka. Nesteroidni antirevmatiki ali estrogeni lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek doksazosina. Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek doksazosina, doksazosin lahko zniža krvni tlak in reakcije ožilja na dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, metoksamin in fenilefrin. Študij o interakcijah s snovmi, ki vplivajo na jetrno presnovo, niso opravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi doksazosina pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih odmerkih pokazale zmanjšano preživetje fetusov (glejte poglavje 5.3). Zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je med dojenjem kontraindicirano, ker se zdravilo kopiči v mleku doječih podgan (glejte poglavje 5.3), o izločanju zdravila v mleko pri človeku pa ni podatkov. Če je zdravljenje z zdravilom Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena neizogibno, je treba dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pojav neželenih učinkov je večinoma posledica farmakoloških lastnosti zdravila. Večina neželenih učinkov je bilo prehodnih.

Profil neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z benigno hiperplazijo prostate je bil podoben kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Neželeni učinki, za katere menijo, da so vsaj morda povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj po organskih sistemih in absolutni pogostosti pojavljanja. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redki: zmanjšanje števila eritrocitov, levkocitov in trombocitov

Presnovne in prehranske motnje:

Občasni: žeja, hipokaliemija, protin

Redki: hipoglikemija

Zelo redki: zvišanje vrednosti uree v serumu

Psihiatrične motnje:

Pogosti: apatija

Občasni: nočne more, amnezija, čustvena nestabilnost

Redki: depresija, agitacija

Bolezni živčevja:

Pogosti: mišični krči, utrujenost, splošno slabo počutje, glavobol, somnolenca

Občasni: tremor, otrdelost mišic

Redki: parestezija

Očesne bolezni:

Pogosti: motnje akomodacije

Občasni: solzenje, fotofobija

Redki: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Občasni: tinitus

Srčne bolezni:

Pogosti: palpitacije, bolečine v prsnem košu

Občasni: aritmija, angina pectoris, bradikardija, tahikardija, miokardni infarkt

Žilne bolezni:

Pogosti: omotica, vrtoglavica, edem, ortostatska disregulacija

Občasni: posturalna hipotenzija, periferna ishemija, sinkopa

Redki: cerebrovaskularne motnje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: dispneja, rinitis

Občasni: epistaksa, bronhospazmi, kašelj, faringitis

Redki: edem grla

Bolezni prebavil:

Pogosti: zaprtje, dispepsija

Občasni: anoreksija, povečan apetit, motnje okušanja

Redki: neprijeten občutek v trebuhu, driska, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: ikterus, zvišane vrednosti jetrnih encimov

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: alopecija, edem obraza/splošni edem

Redki: izpuščaj, pruritus, purpura

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti:

Občasni: bolečine v mišicah, artralgiya, šibkost mišic

Bolezni sečil:

Pogosti: pogost občutek potrebe po uriniranju, pogostejše uriniranje, zapoznela ejakulacija

Občasni: inkontinenca, motnje uriniranja, disurija

Redki: impotenca, priapizem

Zelo redki: zvišane vrednosti kreatinina v serumu

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: astenija

Občasni: vročinski oblivi, zvišana telesna temperatura/mrzlica, bledost

Redki: nizka telesna temperatura pri starejših bolnikih

Posebno opozorilo:

Na začetku zdravljenja lahko pride do posturalne hipotenzije in v redkih primerih do sinkope, zlasti pri zelo velikih odmerkih, vendar tudi pri ponovnem zdravljenju po preporočilu.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Glavobol, vrtoglavica, izguba zavesti, sinkopa, dispneja, hipotenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija. Navzea, bruhanje. Možna hipoglikemija, hipokaliemija.

Zdravljenje:

Simptomatsko zdravljenje. Temeljit nadzor krvnega tlaka. Doksazosin se močno veže na beljakovine v plazmi, zato dializa ni indicirana.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci alfa-adrenergičnih receptorjev, oznaka ATC: C02CA04

Hipertenzija:

Uporaba zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri hipertenzivnih bolnikih povzroča klinično pomembno znižanje krvnega tlaka zaradi zmanjšanja sistemskega žilnega upora. Menijo, da je ta učinek posledica selektivnega blokiranja alfa-adrenergičnih receptorjev v žilah. Pri odmerjanju enkrat dnevno je klinično pomembno znižanje krvnega tlaka prisotno ves dan in 24 ur po odmerku. Pri večini bolnikov za nadzor bolezni zadostuje začetni odmerek 4 mg zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena. Pri bolnikih s hipertenzijo je bilo med zdravljenjem z zdravilom Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena znižanje krvnega tlaka v sedečem in stoječem položaju podobno.

Bolniki, ki jemljejo tablete doksazosina s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena. Odmerek se lahko poveča, pri tem pa se ohranita učinek in toleranca.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s tabletami doksazosina niso opazili habituacije. Pri dolgotrajnem zdravljenju so redko opazili povečanje aktivnosti renina v plazmi in tahikardijo. Doksazosin ima ugoden učinek na lipide v krvi ter pomembno poveča razmerje holesterola HDL in skupnega holesterola (pribl. 4–13 % izhodiščne vrednosti), pomembno pa zmanjša količino skupnih gliceridov in skupnega holesterola. Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.

Pokazali so, da zdravljenje z doksazosinom zmanjša hipertrofijo levega prekata, zavira agregacijo trombocitov in poveča zmogljivost tkivnega aktivatorja plazminogena. Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan. Poleg tega doksazosin poveča občutljivost za insulin pri bolnikih z okvarjeno občutljivostjo za insulin, vendar tudi klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.

Pokazali so, da doksazosin nima neželenih presnovnih učinkov in da je primeren za zdravljenje bolnikov, ki imajo hkrati astmo, diabetes, disfunkcijo levega prekata ali protin.

Hiperplazija prostate:

Uporaba zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri bolnikih s hiperplazijo prostate pomembno izboljša urodinamiko in simptome zaradi selektivnega blokiranja alfa-adrenergičnih receptorjev v mišični stromi prostate, kapsuli in vratu mehurja.

Pri večini bolnikov s hiperplazijo prostate za nadzor bolezni zadostuje začetni odmerek.

Doksazosin je učinkovit blokator podtipa 1A alfa-adrenergičnih receptorjev, ki tvorijo več kot 70 % adrenergičnih podtipov v prostati.

Znotraj priporočenega intervala odmerkov ima zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri normotenzivnih bolnikih z benigno hiperplazijo prostate (BPH) le manjši učinek na krvni tlak ali pa ga sploh nima.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se doksazosin v zdravilu Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena dobro absorbira, najvišje koncentracije v plazmi pa so postopoma dosežene v 6 do 8 urah po odmerjanju. Najvišje koncentracije v plazmi so približno ena tretjina koncentracij po uporabi enakega odmerka tablet doksazosina s takojšnjim sproščanjem. Po 24 urah so koncentracije pred naslednjim odmerkom pri obeh formulacijah podobne. Farmakokinetične lastnosti doksazosina v zdravilu Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena so vzrok za manjše razlike pri koncentracijah v plazmi. Razmerje najvišjih koncentracij in koncentracij pred naslednjim odmerkom pri zdravilu Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je manjše kot polovica razmerja pri tabletah doksazosina s takojšnjim sproščanjem.

V stanju dinamičnega ravnovesja je relativna biološka uporabnost doksazosina v zdravilu Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena 54 % relativne biološke uporabnosti doksazosina v tabletah s takojšnjim sproščanjem, pri odmerku 8 mg pa 59 %.

Porazdelitev:

Približno 98 % doksazosina se veže na beljakovine v plazmi.

Biološka transformacija:

V veliki meri se doksazosin presnavlja, v nespremenjeni obliki se ga izloči < 5 %. Doksazosin se presnavlja predvsem z O-demetilacijo in hidroksilacijo.

Izločanje:

Izločanje iz plazme je dvofazno, končni razpolovni čas izločanja je 22 ur, kar omogoča odmerjanje enkrat dnevno.

Starejši bolniki:

Farmakokinetične študije doksazosina pri starejših bolnikih niso pokazale pomembnih razlik v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Bolniki z ledvično okvaro:

Farmakokinetične študije tablet doksazosina pri bolnikih z ledvično okvaro niso pokazale pomembnih razlik v primerjavi z uporabo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z jetrno okvaro:

Podatki o bolnikih z jetrno okvaro in učinku zdravil, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin), so omejeni. V klinični študiji pri 12 bolnikih z zmerno jetrno okvaro je uporaba enega odmerka doksazosina povzročila povečanje vrednosti AUC za 43 % in zmanjšanje peroralnega očistka za približno 40 %. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro z doksazosinom je treba biti previden (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na brejih kuncih in podganah, pri katerih so uporabili dnevne odmerke, ki so povzročili koncentracije v plazmi, pri katerih so bile vrednosti $C_{\max}$ 4-krat, vrednosti AUC pa 10-krat večje od izpostavljenosti pri človeku, niso pokazale dokazov za poškodbe ploda. Odmerki 82 mg/kg/dan (8-kratna izpostavljenost pri človeku) so bili povezani z zmanjšanim preživetjem fetusov.

V študijah na doječih podganah, ki so jim dali enkratni peroralni odmerek radioaktivnega doksazosina, so ugotovili kopičenje v mleku, kjer je bila najvišja koncentracija približno 20-krat višja od koncentracije v plazmi matere. Ugotovili so, da po peroralni uporabi označenega doksazosina pri brejih podganah, radioaktivnost prehaja v placento.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Makrogol

Celuloza, mikrokristalna

Povidon K 29-32

Butilhidroksitoluen (E 321)

α -tokoferol

Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

Kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija

Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Makrogol 1300-1600

Titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija.

Velikosti pakiranja: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) tablet.

Pakiranja z natisnjnim koledarjem z 28 in 98 tabletami.

Posamezna pakiranja s 50 x 1 tableto.

Vsebnik za tablete iz polietilena velike gostote (HDPE).
Velikosti pakiranj: 100, 250 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]
doksazosin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje butilhidroksitoluen (E 321).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
20 tablet s podaljšanim sproščanjem
28 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
56 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem
98 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem
140 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Tablete je treba pogoltniti cele. Ne smejo se žvečiti, prepoloviti ali zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]
doksazosin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VSEBNIK ZA TABLETE IZ POLIETILENA VELIKE GOSTOTE (HDPE)****1. IME ZDRAVILA**

Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]
doksazosin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje butilhidroksitoluen (E 321).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 tablet s podaljšanim sproščanjem

250 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Tablete je treba pogoltniti cele. Ne smejo se žvečiti, prepoloviti ali zdrobiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I] (doksazosin)

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena
3. Kako jemati zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena
6. Dodatne informacije

1 KAJ JE ZDRAVILO DOXAGAMMA 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Vaše zdravilo je v obliki tablet s "podaljšanim sproščanjem". Vsebuje doksazosin, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alfa-blokatorji. Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena sprošča krvne žile in znižuje krvni tlak ter tako zdravi visoki krvni tlak (hipertenzijo). Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko daje tudi moškim s povečano prostato, ker sprošča mišice, kar olajša uriniranje.

2 KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DOXAGAMMA 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

Ne jemljite zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena:

- če ste vzeli zdravilo, ki vsebuje doksazosin ali podobno zdravilo, npr. prazosin, in ste imeli alergijsko reakcijo;
- če ste alergični na katerokoli sestavino tablet;
- če imate ali ste imeli kakršno koli obliko zapore prebavil;
- če imate težave z ledvicami, kot so kamni v mehurju, težave pri uriniranju ali pogoste okužbe sečil.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena:

- če imate srčno bolezen;
- če imate težave z jetri;
- če imate sladkorno bolezen;

- če potrebujete krvne preiskave, ker lahko zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena vpliva na rezultate nekaterih preiskav.

Obvestite zdravnika, če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas.

Jemanje drugih zdravil

Povejte zdravniku, če že jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:

- druga zdravila za znižanje krvnega tlaka;
 - zdravila proti bolečinam, imenovana protivnetna zdravila (nesteroidni antirevmatiki), npr. ibuprofen;
 - zdravila, ki vsebujejo estrogen;
 - zdravila, ki vsebujejo dopamin, metaraminol, metoksamin, adrenalin (epinefrin);
- zdravila proti kašlju in prehladu, ker lahko vsebujejo efedrin ali fenilefrin.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko jemlje s hrano ali po njej.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ne jemljite, če ste noseči ali če dojite. Preden ga vzamete, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila ali upravljajte s stroji, če se med jemanjem tega zdravila počutite manj zbrani. To je bolj verjetno na začetku zdravljenja ali če vam zdravnik poveča odmerek.

3 KAKO JEMATI ZDRAVILO DOXAGAMMA 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

Vaš zdravnik se je odločil, kateri odmerek je za vas najprimernejši. Upoštevajte zdravnikova navodila in ne spreminjajte odmerka sami. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- Tablete pogoltnite cele, s polnim kozarcem vode.
- Lahko jih jemljete s hrano ali brez nje.
- Tablet ne žvečite, prepolovite ali zdrobite.

Odrasli, vključno s starejšimi bolniki

Običajni začetni odmerek je ena tableta zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena enkrat dnevno. Zdravnik po potrebi lahko poveča odmerek na največ dve tableti enkrat dnevno.

Za zdravljenje visokega krvnega tlaka vam bo morda zdravnik predpisal dodatno zdravilo, ki ga boste jemali skupaj z zdravilom Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena. Ni verjetno, da bi zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena vplivalo na vaš krvni tlak, razen če imate povišan krvni tlak.

Tablete s "podaljšanim sproščanjem" so bile izdelane tako, da se zdravilo iz ovoja sprošča počasi. Ovoj se ne razgradi, ampak prehaja skozi telo. Prazno tableto boste izločili z blatom. Če včasih v blatu opazite ovoj tablete, ne skrbite.

Takoj obiščite zdravnika ali najbližji bolnišnični neizgledni oddelek. Preostale tablete in vsebnik vzemite s seboj.

Vzemite ga takoj, ko se spomnite. Če je skoraj čas za naslednji odmerek, odmerka ne podvojite, ampak jemljite tablete kot prej.

Zdravila ne nehajte jemati nenadoma, ker to lahko povzroči resne spremembe krvnega pritiska.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med občasnimi neželenimi učinki, ki so jih opazili pri več kot 1 bolniku od 1000, vendar manj kot 1 bolniku od 100, so otekanje obraza in telesa, omedlevica, mrzli prsti na rokah in nogah, vrtočlavičica ob vstajanju, hitro ali neredno bitje srca, počasno bitje srca, angina, hude bolečine v prsnem košu, težave pri dihanju, tresenje, otrdelost ali šibkost mišic ali bolečine v mišicah, bolečine v sklepih ali otekanje sklepov, spremembe apetita, izguba las, krvavitve iz nosu, kašelj, boleče oteklo grlo, nizke ravni kalija v krvi, občutek žeje, protin, nočne more, izguba spomina, spremembe razpoloženja, izguba nadzora nad sečnim mehurjem ali manj pogosta potreba po uriniranju, zvenenje v ušesih in spremembe okušanja.

Med zelo redkimi neželenimi učinki, ki so jih opazili pri manj kot 1 bolniku od 10.000, so spremembe krvi in zvišanje ravni kreatinina v krvi.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravil ne smete odstraniti v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena

- Zdravilna učinkovina je doksazosin v obliki doksazosinijevega mesilata. Pomožne snovi so makrogol, mikrokristalna celuloza, povidon, butilhidroksitoluen (E 321), alfa-tokoferol, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, kopolimer metakrilne kisline in titanov dioksid (E 171).

Izgled zdravila Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena in vsebina pakiranja

Zdravilo Doxagamma 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena so bele, okrogle, bikonveksne tablete z reliefnim napisom "DL".

Na voljo so v pretisnih oмотih iz PVC/PVDC/aluminija z 28 tabletami [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 in 140 (10 x 14) tabletami ter v vsebnikih za tablete iz polietilena velike gostote (HDPE) s 100 in 250 tabletami].

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

[Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno [Izpolni država članica].