

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Doksazosin Aurobindo 2 mg tablete

Doksazosin Aurobindo 4 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,42 mg doksazosinijevega mesilata kar ustreza 2 mg doksazosina.

Ena tableta vsebuje 4,84 mg doksazosinijevega mesilata kar ustreza 4 mg doksazosina.

Pomožne snovi:

Ena 2 mg tableta zdravila Doksazosin Aurobindo vsebuje 24 mg laktoze.

Ena 4 mg tableta zdravila Doksazosin Aurobindo vsebuje 48 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

*Doksazosin Aurobindo 2mg tablete:*

Bele do belkaste, ovalne tablete brez filmske obloge, z oznako "H02" na eni in razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

*Doksazosin Aurobindo 4 mg tablete:*

Bele do belkaste, romboidne tablete brez filmske obloge, z oznako "H03" na eni in razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Esencialna hipertenzija. Zdravilo Doksazosin Aurobindo ni primerno za zdravljenje prve izbire. Lahko se uporablja kot monoterapija pri bolnikih, ki se niso odzivali na druga zdravila ali imajo kontraindikacije zanje. Uporaba je lahko omejena tudi na zdravljenje druge ali tretje izbire v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.
- Simptomatsko zdravljenje benigne hiperplazije prostate.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete je treba jemati enkrat dnevno z zadostno količino vode. O trajanju vašega zdravljenja bo odločil vaš zdravnik.

#### **Hipertenzija:**

Zdravilo Doksazosin Aurobindo se jemlje enkrat dnevno: začetni odmerek je 1 mg, da se zmanjša možnost posturalne hipotenzije in/ali sinkope (glejte poglavje 4.4). Odmerek lahko povečate na 2 mg po enem ali dveh tednih zdravljenja, nato pa po potrebi na 4 mg. Večina bolnikov, ki se odziva na zdravilo Doksazosin Aurobindo, se bo odzivala pri odmerku 4 mg ali manj. Odmerek lahko nato po potrebi povečate na 8 mg ali na največji priporočeni odmerek 16 mg.

### **Benigna hiperplazija prostate:**

Priporočeni začetni odmerek zdravila Doksazosin Aurobindo je 1 mg, ki se daje enkrat dnevno za zmanjšanje možnosti posturalne hipotenzije in/ali sinkope (glejte poglavje 4.4). Odmerek lahko povečate na 2 mg in zatem na 4 mg ter do največjega priporočenega odmerka 8 mg, kar je odvisno bolnikove urodinamike in simptomatologije BHP. Priporočeni interval titracije je 1-2 tedna. Običajni priporočeni odmerek je 2-4 mg enkrat na dan.

### **Uporaba pri starejših bolnikih:**

Odmerjanje je enako kot za odrasle.

### **Bolniki z ledvično okvaro:**

Ni sprememb v farmakokinetiki doksazosina pri bolnikih z ledvično okvaro. Zato večinoma priporočamo običajni odmerek. Zaradi možne hiperobčutljivosti pri nekaterih bolnikih bo morda potrebna posebna pozornost na začetku zdravljenja. Doksazosina se ne da dializirati, ker se v veliki meri veže na beljakovine.

### **Bolniki z jetrno okvaro:**

Odmerek je pri bolnikih z jetrno okvaro treba povečati previdno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudimi okvarami jeter ni (glejte poglavje 4.4).

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih:**

Uporaba zdravila Doksazosin Aurobindo pri otrocih in mladostnikih zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj ni priporočljiva.

## **4.3 Kontraindikacije**

Doksazosin je kontraindiciran pri:

- bolnikih z znano preobčutljivostjo na kinazoline (npr. prazosin, terazosin, doksazosin) ali na katerokoli pomožno snov zdravila,
- bolnikih z ortostatsko hipotenzijo v anamnezi,
- bolnikih z benigno hiperplazijo prostate in sočasna obstrukcija zgornjih sečil, kronično okužbo sečil ali kamni v sečnem mehurju,
- med dojenjem (glejte poglavje 4.6)<sup>1</sup>,
- bolnikih s hipotenzijo<sup>2</sup>.

Doksazosin je kontraindiciran kot monoterapija pri bolnikih s prelivno inkontinenco ali anurijo z ali brez napredujoče insuficience ledvic.

<sup>1</sup> Samo za indikacijo hipertenzije.

<sup>2</sup> Samo za indikacijo benigne hiperplazije prostate.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Začetek zdravljenja:**

V povezavi z zaviralnim delovanjem doksazosina na alfa receptorje se lahko pojavi posturalna hipotenzija, ki se kaže z omotico in šibkostjo, ali redko z izgubo zavesti (sinkopo), še zlasti na začetku zdravljenja. Zato je dobra medicinska praksa, da se nadzoruje krvni tlak med uvajanjem zdravljenja, da zmanjšamo tveganje za posturalne učinke. Bolnika je treba opozoriti, da se izogiba okoliščinam, kjer lahko pride do poškodb zaradi omotičnosti ali šibkosti med začetkom zdravljenja z doksazosinom.

### **Uporaba pri bolnikih z akutnimi srčnimi boleznimi:**

Kot pri drugih vazodilatorskih antihipersenzitivih je dobra medicinska praksa previdnost v primeru uporabe doksazosina bolnikom s sledečimi srčnimi boleznimi:

- pljučni edem, ki je posledica aortne ali mitralne stenoze,
- srčno popuščanje pri velikem minutnem volumnu,
- desnostransko srčno popuščanje zaradi pulmonalnega embolizma ali perikardialne efuzije,
- levostransko ventrikularno srčno popuščanje z nizkim tlakom polnjenja srca.

#### Uporaba pri bolnikih z okvarami jeter:

Kot vsa zdravila, ki jih v celoti presnovijo jetra, je treba tudi doksazosin dajati posebej previdno bolnikom z znaki okvare jetrne funkcije. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato se uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

#### Uporaba z zaviralci PDE-5:

Sočasna uporaba doksazosina in zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil) je potrebna previdnost, saj imata obe zdravili vazodilacijske učinke in lahko pri nekaterih bolnikih povzročita simptomatsko hipotenzijo. Da bi zmanjšali tveganje za ortostatsko hipotenzijo, je priporočljivo, da zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 začnete samo, če je bolnik hemodinamično stabilen na terapiji z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa. Poleg tega je priporočljivo, da zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 začnete z najmanjšim možnim odmerkom in da upoštevate 6-urne intervale od zaužitja doksazosina.

#### Uporaba pri bolnikih, ki bodo imeli operacijo katarakte:

Sindrom 'sindrom ohlapne šarenice' (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, različica sindroma majhne zenice) so opazili med operacijo katarakte pri bolnikih, ki jemljejo ali pa so jemali tamsulozin. Poročali so tudi o posameznih primerih z ostalimi zaviralci alfa-1 in ne moremo izključiti možnosti skupne značilnosti celotne skupine zdravil. Ker IFIS lahko povzroči zaplete med postopkom operacije katarakte, je treba pred operacijo kirurga oftalmologa seznaniti o trenutnem ali predhodnem jemanju zaviralcev alfa-1.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšanja aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba doksazosina in zaviralca PDE-5 lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Večina (98 %) doksazosina se veže na beljakovine v plazmi. *In vitro* podatki na človeški plazmi kažejo, da doksazosin ne vpliva na vezavo digoksina, varfarina, fenitoina ali indometacina na beljakovine.

Konvencionalni doksazosin so v klinični praksi brez kakšnih neželenih medsebojnih delovanj uporabljali skupaj s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki, peroralnimi antidiabetiki, urikozuriki in antikoagulansi. Toda podatkov formalnih študij medsebojnega delovanja zdravil ni.

Doksazosin okrepi učinek drugih zaviralcev alfa in antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

V odprtem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju pri 22 zdravih moških prostovoljcih je uporaba enkratnega odmerka 1 mg doksazosina na 1. dan štiridnevne sheme peroralnega dajanja cimetidina (400 mg dvakrat dnevno) povečala povprečno AUC doksazosina za 10 %, brez statistično značilnih sprememb povprečne  $C_{max}$  in povprečnem razpolovnem času doksazosina. 10 % povečanje povprečne AUC doksazosina s cimetidinom je znotraj variiranja med preiskovanci (27 %) povprečne AUC doksazosina s placebom.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Za indikacijo »hipertenzija«:

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni bilo in tako varnost doksazosina med nosečnostjo ni ugotovljena. Zato naj bi med nosečnostjo doksazosin uporabili le, če možne koristi odtehtajo tveganje. Testiranje na živalih ni pokazalo teratogenih učinkov, so pa pri živalih ob velikih odmerkih ugotovili zmanjšano preživetje plodov (glejte poglavje 5.3: Predklinični podatki o varnosti).

Zdravilo Doksazosin Aurobindo je med dojenjem kontraindicirano, ker se zdravilo kopiči v mleku doječih podgan in ker ni informacij o izločanju zdravila v materino mleko.

Druga možnost je, da mati neha dojit, če je potrebno zdravljenje z doksazosinom (glejte poglavje 5.3: Predklinični podatki o varnosti).

Za indikacijo »benigna hiperplazija prostate«:  
To poglavje smiselno ni potrebno.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sposobnost za dejavnosti, kakršni sta upravljanje vozil in upravljanje strojev, se lahko poslabša, zlasti na začetku zdravljenja.

#### 4.8 Neželeni učinki

Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	Pogosti	Okužbe dihal, okužbe sečil
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Zelo redki	Levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Občasni	Alergijske reakcije na zdravilo
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Pogosti	Anoreksija
	Občasni	Protin, povečan apetit
<i>Psihiatrične motnje</i>	Pogosti	Tesnoba, nespečnost, nervoza
	Občasni	Agitacija, depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	Zelo pogosti	Omotica, glavobol
	Pogosti	Posturalna omotica, parestezije, somnolenca
	Občasni	Cerebrovaskularni infarkt, hipostezijska sinkopa, tremor
<i>Očesne bolezni</i>	Zelo redki	Zamegljen vid
	Neznani	Sindrom IFIS (glejte poglavje 4.4)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	Pogosti	Vertigo
	Občasni	Tinitus
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	Palpitacije, tahikardija
	Občasni	Angina pectoris, miokardni infarkt, srčna aritmija
	Zelo redki	Bradikardija
<i>Žilne bolezni</i>	Pogosti	Hipotenzija, posturalna hipotenzija
	Občasni	Navali vročine
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Pogosti	Bronhitis, kašelj, dispneja, rinitis
	Občasni	Epistaksa, kašelj
	Zelo redki	Poslabšan bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	Bolečina v trebuhu, dispepsija, suha usta, navzea, driska
	Občasni	Konstipacija, vetrovi, bruhanje, gastroenteritis
	Neznani	Motnje okusa
<i>Bolezni jeter, žolčnika in</i>	Občasni	Nenormalni testi jetrnih funkcij

<i>žolčevodov</i>	Zelo redki	Holestaza, hepatitis, zlatenica, nenormalni testi jetrnih funkcij
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	Pruritus
	Občasni	Kožni izpuščaj, alopecija, purpura
	Zelo redki	Urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Pogosti	Bolečine v hrbtu, mialgija
	Občasni	Bolečine v sklepih, mišični krči, mišična šibkost
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti	Cistitis, urinarna inkontinenca
	Občasni	Dizurija, pogosto uriniranje, hematurija, poliurija, urinarna inkontinenca
	Zelo redki	Povečano izločanje urina, pogosto uriniranje, nikturija
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Občasni	Impotenca
	Zelo redki	Ginekomastija, priapizem
	Neznani	Retrogradna ejakulacija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti	Astenija, bolečine v prsnem košu, simptomi, podobni gripi, periferni edem, utrujenost, splošno slabo počutje
	Občasni	Bolečina, edem obraza
<i>Preiskave</i>	Občasni	Povečanje telesne mase

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Če se zaradi prevelikega odmerjanja pojavi hipotenzija, je treba bolnika takoj položiti v ležeč položaj z glavo navzdol. V posameznih primerih je treba uporabiti še druge podpirne ukrepe, če se zdijo primerni. Ker je doksazosin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa ni indicirana.

Če ta ukrep ni primeren, je treba šok najprej zdraviti z ekspanderji volumna. Če je potrebno, naj se uvede vazopresor. Treba je nadzorovati delovanje ledvic in ustrezno ukrepati, če je to potrebno. Ker je doksazosin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa ni indicirana.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa  
Oznaka ATC: C02CA04

Doksazosin je selektivni in kompetitivni zaviralec postsinaptičnih alfa-1-adrenergičnih receptorjev.

Jemanje doksazosina občutno zniža krvni tlak, ker zmanjša sistemski žilni upor. En dnevni odmerek klinično pomembno zmanjša krvni tlak, kar traja 24 ur. Po zaužitju pride do postopnega zmanjševanja krvnega tlaka, ob začetku zdravljenja lahko pride do ortostatskih učinkov. Največji padec krvnega tlaka se doseže približno 2 do 6 ur po zaužitju.

Med zdravljenjem z doksazosinom so poročali o regresiji nazadovanje hipertrofije levega prekata. V nasprotju z neselektivnimi snovmi, ki zavirajo alfa-adrenergične receptorje, med dolgotrajnim zdravljenjem z doksazosinom niso opazili tolerance.

Klinične študije so pokazale, da doksazosin povzroča majhen upad koncentracij trigliceridov v plazmi, skupnega holesterola in deleža LDL. Opazili so majhen povečanje razmerja HDL/skupnega holesterola (približno 4 do 13 % izhodiščne vrednosti). Klinični pomen teh izsledkov še ni znan. Pri bolnikih s spremenjeno presnovo glucidov doksazosin poveča občutljivost za inzulin.

Jemanje doksazosina pri bolnikih s simptomatsko BHP izboljša urodinamične težave. Študije so pokazale, da je ta učinek posledica selektivnega zaviranja alfa-adrenergičnih receptorjev v gladkem mišičevju vratu sečnega mehurja, sečnem mehurju, kapsuli prostate in uretri.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Doksazosin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Najvišje ravni plazme so dosežene po 2 urah, absolutna biološka uporabnost pa je približno 63 %. Doksazosin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (pribl. 98 %). Odstranjevanje iz plazme poteka v dveh fazah: Končni razpolovni čas je 16-30 ur, zato je zdravilo primerno za odmerjanje enkrat na dan. Doksazosin se prednostno presnovi v jetrih in se v veliki meri izloča z blatom (63-65 %), manj kot 5 % odmerka se izloči kot nespremenjeni doksazosin. 6-hidroksi-doksazosin je močna in selektivna spojina, ki zavira alfa-adrenergične receptorje, pri ljudeh se 5 % peroralnega odmerka presnovi v to spojino.

Farmakokinetične študije pri starejših bolnikih z insuficienco ledvic niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih razlik v primerjavi z uporabo pri bolnikih z normalno funkcijo ledvic. Podatki o uporabi doksazosina pri bolnikih z insuficienco jeter in učinku zdravil, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin), so omejeni. V klinični študiji pri 12 bolnikih z zmerno okvaro jeter je uporaba enega odmerka doksazosina povzročila povečanje površina pod krivuljo AUC za 43 % in zmanjšanje očistka za 40 %.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, karcinogenosti in gastrointestinalne tolerance ne kažejo morebitnih tveganj za človeka. Študije na brejih kunkah 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 škodljivih vplivov na plod. Odmerna shema 82 mg/kg/dan (8-kratnik izpostavljenost pri človeku) je bila povezana z zmanjšanim preživetjem plodov.

Študije plodnosti pri samcih podgan so pokazale, da lahko doksazosin škodljivo vpliva na plodnost in zmožnost reprodukcije. Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa lahko zavrejo porod pri podganah.

Študije pri doječih podganah, ki so dobile en peroralen odmerek radioaktivnega doksazosina, so pokazale kopičenje v materinem mleku z največjo koncentracijo, ki je bila približno 20-krat večja kot koncentracija v materini plazmi. Po peroralni uporabi označenega doksazosina so pri brejih podganah ugotovili prehajanje radioaktivnosti skozi placento.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza  
brezvodna laktoza  
natrijev karboksimetilškrob (tipa A)  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 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:

Velikost pakiranja: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 in 140 tablet.

Steklenička iz HDPE:

Velikost pakiranja: 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913  
Malta

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Doksazosin Aurobindo 2 mg tablete:

5363-I-2652/10 (pakiranje po 20 tablet)

5363-I-2653/10 (pakiranje po 30 tablet)

5363-I-2654/10 (pakiranje po 90 tablet)

5363-I-2655/10 (pakiranje po 100 tablet)

Doksazosin Aurobindo 4 mg tablete:

5363-I-2656/10 (pakiranje po 28 tablet)

5363-I-2657/10 (pakiranje po 100 tablet)

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

07.12.2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.09.2010