

1 IME ZDRAVILA

Doksazosin Arrow 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki doksazosinijevega 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

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine. Tablete 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.

Doksazosin se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili, npr. tiazidnimi diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, 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.

Znižanje krvnega tlaka pri normotenzivnih bolnikih je klinično nepomembno, zato se lahko doksazosin uporablja pri hipertenzivnih in tudi pri normotenzivnih bolnikih z benigno hiperplazijo prostate (BPH - benign prostatic hyperplasia). Pri hipertenzivnih bolnikih obe bolezni zdravimo hkrati.

Starejši bolniki: Enak 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 (glejte poglavje 4.4).

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 doksazosina pri otrocih se zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj ne priporoča.

4.3 Kontraindikacije

Doksazosin je kontraindiciran pri:

- Bolnikov z znano preobčutljivostjo za kinazoline (npr. prazosin, terazosin, doksazosin) ali katero koli pomožno snov;
- Bolnikov z ortostatsko hipotenzijo v anamnezi;
- Bolnikov z benigno hiperplazijo prostate in sočasno obstrukcijo zgornjih sečil, kronično okužbo sečil ali kamni v mehurju;
- Bolnikov z gastrointestinalno obstrukcijo, ezofagealno obstrukcijo v anamnezi ali pri bolnikih, kjer je zmanjšan premer lumna prebavil¹;
- Med dojenjem (prosimo glejte poglavje 4.6)²;
- Bolnikov s hipotenzijo³.

¹Samo pri bolnikih, ki jemljejo tablete z zadržanim sproščanjem.

²Samo pri indikaciji hipertenzija.

³Samo pri indikaciji benigna hiperplazija prostate.

Doksazosin je kontraindiciran kot monoterapija bodisi pri bolnikih s »prepolnim« mehurjem bodisi pri bolnikih z anurijo, s progresivno ledvično insuficienco ali brez nje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Informacije za bolnika: Bolnika je potrebno opozoriti, da tableto pogoltne celo. Bolnik tablet ne sme žvečiti, razpoloviti ali zdrobiti.

Zdravilno učinkovino v tem zdravilu obdaja neaktivna obloga, ki se ne absorbira. Namenjena je nadzorovanju sproščanja zdravilne učinkovine skozi daljše obdobje. Po prehodu skozi prebavni trakt se prazna ovojnica tablete izloči. Bolnike je treba obvestiti naj jih ne skrbi, če v blatu občasno opazijo tableti podobne ostanke.

Nenormalno kratek čas prehoda skozi gastrointestinalni trakt (npr. po kirurški odstranitvi) je lahko vzrok za nepopolno absorpcijo. Glede na dolg razpolovni čas doksazosina klinični pomen tega ni znan.

Začetek zdravljenja: Še posebej ob začetku zdravljenja lahko pri bolniku pride do posturalne hipotenzije, ki se kaže kot omotica in slabotnost ali redko kot izguba zavesti (sinkopa), kar je v povezavi z lastnostmi doksazosina kot zaviralcev alfa. Zato je pri uvajanju zdravljenja priporočljivo, glede na zdravniške izkušnje, spremljati krvni tlak, da bi zmanjšali možnost za pojav posturalnih neželenih učinkov. Bolnika je treba opozoriti, da se izogiba situacijam, v katerih lahko pride do poškodb zaradi vrtočlave ali slabotnosti v času uvajanja zdravljenja z doksazosinom.

Uporaba pri bolnikih z akutnimi srčnimi stanji:

Kot velja za druge vazodilatorne antihipertenzive, priporočamo, glede na zdravniške izkušnje, previdnost pri uporabi doksazosina, pri bolnikih z naslednjimi akutnimi srčnimi stanji:

- pljučni edem kot posledica aortne ali mitralne stenoze,
- srčno popuščanje pri velikih minutnih srčnih volumnih,
- desnostransko srčno popuščanje kot posledica pljučne embolije ali perikardnega izliva,
- popuščanje levega ventrikla z nizkim polnitvenim tlakom.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro:

Kot velja tudi za druga zdravila, ki se popolnoma presnovijo v jetrih, je potrebna posebna pazljivost pri uporabi doksazosina pri bolnikih z dokazano jetrno okvaro. Glede na to, da ni kliničnih izkušenj z bolniki s hudo jetrno okvaro, uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Uporaba skupaj z zaviralci fosfodiesteraz tipa 5 (PDE-5):

Doksazosin je treba z zaviralci fosfodiesteraz tipa 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil) uporabljati previdno, ker imata obe učinkovini vazodilatatorni učinek, ki lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Za zmanjšanje tveganja za pojav ortostatske hipotenzije je priporočljivo, da se zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraz tipa 5 uvede le, če je bolnik na zdravljenju z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa hemodinamsko stabilen. Priporočljivo je tudi, da se zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraz tipa 5 začne z najmanjšim možnim odmerkom in upošteva 6-urni zamik od zaužitja doksazosina. Študije formulacij s podaljšanim sproščanjem doksazosina niso bile izvedene.

Uporaba pri operaciji katarakte:

Sindrom ohlapne šarenice (Intraoperative Floppy Iris syndrome (IFIS) - različica sindroma male zenice) je bil opažen med operacijo katarakte pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo ali so se zdravili s tamsulozinom. O posameznih primerih IFIS so poročali tudi pri ostalih zaviralcih receptorjev alfa-1, zato možnosti pojava enakega učinka pri drugih zdravilnih učinkovinah iz te skupine ni mogoče izključiti. V primeru načrtovanega kirurškega posega je treba očesnega kirurga opozoriti, da bolnik jemlje ali je jemal zaviralce receptorjev alfa-1, ker lahko IFIS zveča tveganje za nastanek zapletov med operacijo katarakte.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba doksazosina in zaviralcev fosfodiesteraz tipa 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil) lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba doksazosina z zaviralci fosfodiesteraz tipa 5 lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4., Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Študije formulacij s podaljšanim sproščanjem doksazosina niso bile izvedene.

Večina (98 %) plazemskega doksazosina je vezana na beljakovine. *In vitro* podatki za človeško plazmo kažejo, da doksazosin nima učinka na vezavo digoksina, varfarina, fenitoina ali indometacina na beljakovine.

Klinične izkušnje kažejo, da so doksazosin dajali brez kakršnihkoli škodljivih interakcij s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki, peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili, urikozuriki in antikoagulant. Vendar podatki iz uradnih zdravilo/zdravilo študij interakcij niso prisotni.

Doksazosin potencira antihipertenzivni učinek drugih zaviralcev alfa in drugih antihipertenzivov.

V odprti, randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi, ki je vključevala 22 zdravih moških prostovoljcev, je enkraten odmerek 1 mg doksazosina na 1. dan štiridnevnega režima zdravljenja s peroralnim cimetidinom (400 mg dvakrat na dan) povzročil povečanje srednjega AUC doksazosina za 10 % in nobenih statistično pomembnih sprememb v srednjem C_{max} in srednjem razpolovnem času doksazosina. 10 % povečanje srednjega AUC za doksazosin zaradi cimetidina je znotraj interindividualne variacije (27 %) srednjega AUC za doksazosin glede na placebo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za indikacijo hipertenzija:

Ker ni na voljo zadostnih in dobro kontroliranih raziskav pri nosečnicah, varnost doksazosina med nosečnostjo še ni dokazana. Zato je uporaba doksazosina med nosečnostjo dovoljena le, če možna korist odtehta potencialno tveganje. Čeprav pri testiranju na živalih niso ugotovili teratogenih učinkov, so opazili nižjo stopnjo preživetja živalskih zarodkov pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3: Predklinični podatki o varnosti).

Dojenje

Kadar je zdravljenje z doksazosinom potrebno, morajo matere prenehati z dojenjem, (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti)

Laktacija

Doksazosin je med dojenjem kontraindiciran, ker se zdravilna učinkovina kopiči v mleku doječih podgan. O izločanju zdravilne učinkovine v mleko doječih mater ni podatkov.

Za indikacijo benigna hiperplazija prostate: To poglavje ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sposobnost upravljanja s stroji in vožnje motornega vozila je lahko zmanjšana, zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z doksazosinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih z sledečimi pogostnostmi: Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba dihal, okužba sečil				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					levkopenija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija			
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija, protin, povečan apetit			
Psihiatrične motnje			anksioznost, depresija, nespečnost		agitacija, živčnost	
Bolezni živčevja		omotica, glavobol, somnolenca	cerebrovaskularni zaplet, hipesteziya, sinkopa, tremor		posturalna omotica, paresteziya	
Očesne bolezni					zamegljen vid	sindrom ohlapne šarenice (Introperative floppy iris syndrome) (glejte

						poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlca	tinitus			
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija	angina pectoris, miokardni infarkt		bradikardija, srčne aritmije	
Žilne bolezni		hipotenzija, posturalna hipotenzija			vročinski oblivi	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhitis, kašelj, dispneja, rinitis	epistaksa		bronhospazem	
Bolezni prebavil		bolečina v abdomnu, dispepsija, suha usta, navzea	zaprtje, driska, flatulenca, bruhanje, gastroenteritis			motnje okušanja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalne vrednosti testov delovanja jeter		holestaza, hepatitis, zlatenica	
Bolezni kože in podkožja		pruritus	kožni izpuščaj		alopecija, purpura, koprivnica	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu, mialgija	artralgija		mišični krči, mišična šibkost	
Bolezni sečil		cistitis, urinska inkontinenca	disurija, hematurija, pogosto uriniranje		motnje uriniranja, nikturija, poliurija, povečana diureza	
Motnje reprodukcije in dojk			impotenca		ginekomastija, priapizem	retrogradna ejakulacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, bolečina v prsnem košu, gripi podobni simptomi, periferni edem	bolečina, edem obraza		utrujenost, slabo počutje	
Preiskave			povečanje telesne mase			

4.9 Preveliko odmerjanje

Če prevelik odmerek povzroči hipotenzijo, je treba bolnika nemudoma položiti vznak na hrbet z glavo v nižjem položaju. Po presoji je v posameznih primerih treba uporabiti druge podpirne ukrepe. Dializa ni indicirana, ker se doksazosin zelo močno veže na proteine.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa.
Oznaka ATC: C02CA04.

Hipertenzija:

Uporaba doksazosina pri hipertenzivnih bolnikih povzroča klinično pomembno znižanje krvnega tlaka zaradi zmanjšanja sistemskega žilnega upora. Menijo, da je ta učinek posledica selektivnega zaviranja adrenergičnih receptorjev alfa-1 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 doksazosina. Pri bolnikih s hipertenzijo je bilo med zdravljenjem z doksazosinom znižanje krvnega tlaka v sedečem in stoječem položaju podobno.

Bolniki, ki jemljejo tablete doksazosina s takojšnjim sproščanjem za zdravljenje hipertenzije, lahko preidejo na doksazosin s podaljšanim sproščanjem. Odmerek se po potrebi titrira navzgor, da 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 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 doksazosina pri bolnikih s hiperplazijo prostate pomembno izboljša urokinamiko in simptome zaradi selektivnega zaviranja adrenergičnih receptorjev alfa v mišični stromi prostate, kapsuli in vratu mehurja.

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

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

Znotraj priporočenega intervala odmerkov ima doksazosin 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 Doksazosin Arrow 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem dobro absorbira, največje koncentracije v plazmi pa so postopoma dosežene v 6 do 8 urah po odmerjanju. Največje 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 so vzrok za manjše razlike pri koncentracijah v plazmi. Razmerje največjih koncentracij in koncentracij pred naslednjim odmerkom pri tabletah doksazosina s podaljšanim sproščanjem je manjše kot polovica razmerja pri tabletah doksazosina s takojšnjim sproščanjem.

V stanju dinamičnega ravnovesja je pri odmerku 4 mg relativna biološka uporabnost doksazosina v tabletah s podaljšanim sproščanjem 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.

Presnova:

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 kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije na brijih 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 največja koncentracija približno 20-krat večja od koncentracije v plazmi matere. Ugotovili so, da po peroralni uporabi označenega doksazosina pri brijih podganah, radioaktivnost prehaja v placento.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

makrogol

mikrokristalna celuloza

povidon K 29-32

butilhidroksitoluen (E 321)

α -tokoferol

koloidni brezvodni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija
koloidni brezvodni silicijev dioksid
makrogol 1300-1600
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija.
Velikosti pakiranja: 10, 28, 30, 56, 98 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Arrow Generics Limited
Whiddon Valley
Barnstaple
Devon
EX32 8NS
Velika Britanija

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-389/14

9 DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 16.03.2007
Datum zadnjega podaljšanja: 29.01.2009

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.09.2013