

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxazosin Mylan 4 mg
tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje:
Doxazosini mesilas 4,85 mg, což odpovídá 4 mg doxazosinum.

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním
Popis přípravku: Bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým „DL“ na jedné straně, o průměru 8,0 – 8,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze.
Symptomatická léčba benigní hyperplazie prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety by měly být polykány celé s dostatečným množstvím tekutiny. Pacienti by neměli tablety kousat, púlit nebo drtit (viz bod 4.4).

Přípravek Doxazosin Mylan 4 mg může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Maximální doporučená dávka je 8 mg doxazosinu jednou denně.

Esenciální hypertenze:

Dospělí:

Většina nemocných léčených přípravkem Doxazosin Mylan 4 mg jednou denně dosáhne kontroly krevního tlaku. Optimální účinek přípravku Doxazosin Mylan 4 mg se může projevit až za 4 týdny od začátku užívání. V případě potřeby lze po uplynutí tohoto období dávku podle odpovědi pacienta zvýšit na 8 mg jedenkrát denně.

Doxazosin Mylan 4 mg může být používán v monoterapii nebo v kombinaci s jiným přípravkem, jako např. thiazidovým diuretikem, beta-blokátorem, antagonistou kalciových kanálů nebo inhibitorem enzymů konvertujících angiotenzin, pokud monoterapie neměla požadovaný účinek.

Symptomatická léčba benigní hyperplazie prostaty:

Dospělí:

Doporučená dávka je 4 mg jednou denně. V závislosti na klinické odpovědi může být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně.

Pro léčbu benigní hyperplazie prostaty lze doxazosin použít jak u hypertenzních, tak i u normotenzních nemocných, jelikož pokles krevního tlaku u normotenzních pacientů je obvykle mírný.

Na počátku léčby by pacienti měli být pečlivě sledováni z důvodu rizika posturálních nežádoucích účinků.

Použití u starších osob: není třeba úprava dávkování.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin: protože u pacientů s renální nedostatečností se farmakokinetika doxazosinu nemění a nejsou k dispozici žádné průkazy o tom, že by doxazosin již existující poruchu renální funkce dále zhoršoval, lze u těchto pacientů **obvykle** použít normální dávkování.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater: doxazosin by měl být podáván s opatrností u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Protože nejsou k dispozici klinické zkušenosti u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, není použití doxazosinu u těchto pacientů doporučeno.

Použití u dětí a dospívajících: bezpečnost a účinnost doxazosinu při užívání dětmi nebyla stanovena, a proto není použití u dětí a dospívajících doporučeno.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Doxazosin Mylan 4 mg je kontraindikován:

- u pacientů se známou přecitlivělostí na chinazoliny (např. prazosin, terazosin, doxazosin) nebo na kteroukoliv pomocnou látku.
- u pacientů s anamnézou esofageální či gastrointestinální obstrukce či při podezření na riziko takové obstrukce.
- u pacientů s benigní hyperplázií prostaty a současně s kongescí horní části močových cest, chronických infekcemi močových cest či kameny v močových cestách.
- u pacientů s dráždivým močovým měchýřem, anurií či progresivní renální insuficiencí

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Neobvykle krátká doba transportu gastrointestinálním traktem může vést k neúplné absorpci.

Stejně jako u jiných antihypertenziv včetně alfasympatolytik, pacienti by měli být na začátku léčby sledováni, aby se minimalizovalo riziko posturálních nežádoucích účinků.

Současné použití inhibitorů fosfodiesterázy-5 (např. sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu) a doxazosinu může u některých pacientů vyvolat symptomatickou hypotenzi. Aby se riziko vývoje posturální hypotenze snížilo na minimum je třeba, aby pacient byl na terapii alfa-blokátorem stabilizován dříve, než se zahájí podávání inhibitorů fosfodiesterázy 5.

Pacienti s akutním srdečním onemocněním:

Stejně jako u jiných vazodilatačních antihypertenziv je třeba opatrnosti dle obvyklé lékařské praxe u pacientů s následujícími akutními srdečními onemocněními:

- plicní edém následkem aortální či mitrální stenózy
- srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem
- pravostranné srdeční selhání následkem plicní embolie či výpotku v epikardu
- levostranná ventrikulární srdeční nedostatečnost s nízkým plicním tlakem

Pacienti s jaterním poškozením:

Doxazosin by měl být podáván s opatrností u pacientů s mírnou až středně závažnou

poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Protože nejsou k dispozici klinické zkušenosti u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, není použití doxazosinu u těchto pacientů doporučeno. Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operace šedého zákalu u některých pacientů léčených tamsulosinem. Ojedinelé zprávy se týkaly také jiných alfa-1 blokátorů, proto nemůže být vyloučena možnost účinku celé skupiny léků. Protože IFIS syndrom může vést ke zvýšeným procedurálním komplikacím v průběhu operace šedého zákalu, měl by být oční chirurg před operací informován o současném i minulém užívání alfa-1 blokátorů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Doxazosin zesiluje hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Nesteroidní antiflogistika či estrogeny mohou snížit antihypertenzivní účinek doxazosinu.

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek doxazosinu; doxazosin může snížit odpověď krevního tlaku a cév na dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, metoxamin a fenylefrin.

Nejsou k dispozici studie zaměřené na interakce s přípravky ovlivňujícími jaterní metabolismus.

Doxazosin může ovlivnit aktivitu reninu v plazmě a exkreci kyseliny vanilylmandlové močí. To je třeba vzít v úvahu při analýze laboratorních údajů.

Současné použití inhibitorů fosfodiesterázy-5 (např. sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu) a doxazosinu může u některých pacientů vyvolat symptomatickou hypotenzi.

Dávky sildenafilu nad 25 mg by tudíž neměly být užívány během 4 hodin po podání alfa-blokátoru (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici údaje o použití doxazosinu u těhotných žen. Ačkoli studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky, přípravek Doxazosin Mylan 4 mg lze v těhotenství podávat pouze ve zvlášť odůvodněných případech.

Studie na zvířatech prokázaly, že se doxazosin akumuluje v mateřském mléku. Údaje o kumulaci doxazosinu v mléce kojících žen nejsou k dispozici. Přípravek Doxazosin Mylan 4 mg by proto neměl být podáván kojícím ženám. V případě nezbytnosti pokračování léčby doxazosinem by mělo být zváženo přerušení kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost vykonávat činnosti jako je obsluha strojů nebo řízení motorového vozidla může být snížena, a to zvláště v období na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích s doxazosinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Cévní poruchy

Časté (>1/100, <1/10): Závratě, posturální závratě.

Byly pozorovány vzácné případy synkopy v souvislosti s ortostatickou hypotenzí.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté (>1/100, <1/10) Rýma.

Gastrointestinální poruchy

Časté (>1/100, <1/10) Průjem, nauzea, zvracení, gastritida.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté (>1/100, <1/10) Bolesti hlavy, únava, malátnost, otoky, somnolence, astenie, sucho v ústech.

Během klinického používání doxazosinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému: Trombocytopenie, leukopenie.

Poruchy metabolismu a výživy: Dna.

Psychiatrické poruchy: Nervozita.

Poruchy nervového systému: Třes.

Oční poruchy: Rozmazané vidění.

Ušní poruchy: Tinnitus.

Srdeční poruchy: Arytmie, tachykardie, palpitace, angina pectoris, infarkt myokardu.

Cévní poruchy: Cévní mozkové příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: Dušnost, kašel, bronchospasmus, epistaxe.

Gastrointestinální poruchy: Anorexie, zácpa, zvýšení chuti k jídlu.

Poruchy jater a žlučových cest: Žloutenka, zvýšené hladiny transamináz v játrech.

Poruchy kůže a podkoží: Vyrážka, svědění, purpura.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: Myalgie, artralgie, svalové křeče.

Poruchy ledvin a močových cest: Zvýšení diurézy, močová inkontinence.

Stavy v těhotenství, perinatálním období a šestinedělí: Priapismus a impotence.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: Bolest na hrudi, neklid, zčervenání v obličeji.

4.9 Předávkování

Toxicita

Údaje o účinku předávkování jsou omezené. U dospělých, kteří nalačno užívali 16 mg doxazosinu, se vyskytla synkopa. U 13-letého dítěte došlo k středně těžké intoxikaci po maximální dávce 40 mg doxazosinu.

Příznaky:

Bolest hlavy, závratě, bezvědomí, synkopa, dušnost, hypotenze, palpitace, tachykardie, arytmie. Nauzea, zvracení. Možná je i hypoglykémie, hypokalémie.

Léčba:

Vyvolání zvracení a medicínské uhlí v případě potřeby. Při hypotenzi: položit do polohy vleže s hlavou níže než nohy, intravenózně podat tekutiny a v případě potřeby vasopresorické látky (např. noradrenalin či efedrin). Léčba je symptomatická.

Protože se doxazosin ve vysoké míře váže na proteiny, není indikována dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alfasympatolytika

ATC kód: C02CA04 a G04CA05

Léčivá látka obsažená v přípravku Doxazosin Mylan 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním je doxazosin, který je derivátem chinazolinu. Doxazosin vykazuje vazodilatační účinek prostřednictvím selektivní a kompetitivní blokády post-synaptických alfa-1-adrenoreceptorů.

Při podávání jedenkrát denně přetrvává klinicky významné snížení krevního tlaku ještě 24 hodin po podání.

Během dlouhodobé léčby doxazosinem ve formě tablet s okamžitým uvolňováním nebyl pozorován rozvoj tolerance. Během dlouhodobé léčby bylo vzácně pozorováno zvýšení aktivity reninu v plazmě a tachykardie.

Doxazosin má příznivý účinek na hladinu lipidů v krvi se signifikantním zvýšením poměru HDL/celkový cholesterol (cca 4 - 13 % počátečních hodnot). Klinický význam tohoto zjištění dosud není znám.

Doxazosin zlepšuje citlivost vůči inzulínu u pacientů s poruchou citlivosti vůči inzulínu. Během léčby doxazosinem ve formě tablet s okamžitým uvolňováním byla zaznamenána regrese hypertrofie levé komory. Studie zaměřené na morbiditu a mortalitu zatím nebyly dokončeny.

Hypertenze:

Analýza dvou studií zaměřených na vliv dávky (provedené na celkem 630 pacientech léčených doxazosinem) ukázala, že pacienti léčení tabletami s okamžitým uvolňováním v dávce 1 mg, 2 mg nebo 4 mg dosáhli stejné kontroly při léčbě doxazosinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících 4 mg.

Předběžné výsledky studie ALLHAT (Antihypertenzivní a hypolipidemická léčba v prevenci srdečního záchvatu - Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) ukazují, pacienti s hypertenzí a alespoň jedním z dalších klinických rizikových faktorů koronárního onemocnění léčení doxazosinem mají dvojnásobné riziko chronického srdečního selhávání ve srovnání s pacienty léčenými chlortalidonem. Kromě toho měli o 25% vyšší riziko rozvoje klinických signifikantních kardiovaskulárních onemocnění. V důsledku těchto zjištění byla ta část studie ALLHAT, která používala doxazosin, ukončena. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován rozdíl v mortalitě.

Výsledky je obtížné interpretovat z několika důvodů, např. rozdíly v účinku na systolický krevní tlak a vysazení diuretik ve skupině léčené doxazosinem před zahájením léčby. Konečná analýza výsledků nebyla dosud dokončena.

Benigní hyperplazie prostaty

Bylo zjištěno, že doxazosin inhibuje fenylefrinem vyvolanou kontrakci v prostatě. Ve svalovém stromatu prostaty, proximální části uretry a dně močového měchýře byly pozorovány vysoké hladiny alfa1-adrenoreceptorů, které řídí tonus hladkých svalů v prostatické části uretry. Blokádu alfa1-adrenoreceptorů doxazosinem snižuje tonus hladkých svalů v prostatické části uretry, což usnadňuje průtok moči. Tento účinek je farmakologickým základem pro klinické použití doxazosinu v léčbě benigní hyperplazie prostaty.

Studie účinnosti a bezpečnosti (provedených na celkem 1 317 pacientech léčených doxazosinem) byly provedeny pouze na pacientech s počátečním skóre ≥ 12 na Mezinárodní škále prostatických symptomů a maximálním průtokem moči <15 ml/s. Údaje z těchto studií

ukazují, pacienti léčení tabletami s okamžitým uvolňováním v dávce 1 mg, 2 mg nebo 4 mg dosáhli stejné kontroly při léčbě doxazosinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících 4 mg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání terapeutických dávek se doxazosin tablety s prodlouženým uvolňováním dobře vstřebávají, přičemž maximálních hladin v krvi se postupně dosahuje 6 až 8 hodin po podání. Maximální plazmatické hladiny představují přibližně třetinu hodnot po stejné dávce tablet s okamžitým uvolňováním. Minimální hladiny po 24 hodinách jsou však podobné u obou forem.

Farmakokinetické vlastnosti doxazosinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním zajišťují stabilnější hladiny v plazmě.

Poměr mezi maximálními a minimálními hladinami doxazosinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním je nižší než polovina daného poměru u tablet s okamžitým uvolňováním.

V ustáleném stavu byla relativní biologická dostupnost doxazosinu uvolněného z tablet s prodlouženým uvolňováním 54 % při dávce 4 mg a 59 % při dávce 8 mg ve srovnání s formou s okamžitým uvolňováním.

Současná konzumace jídla vede k poněkud vyššímu rozsahu absorpce, AUC je o 14 % vyšší a C_{max} o 23 % vyšší ve srovnání s podáním nalačno. C_{min} není ovlivněna současnou konzumací jídla.

Distribuce:

Přibližně 98 % doxazosinu se váže na proteiny krevní plazmy. Distribuční objem činí 1 l/kg.

Biotransformace:

Doxazosin je metabolizován především O - demetylací a hydroxylací. Doxazosin je rozsáhle metabolizován, <5 % se vyloučí ve formě nezměněné látky.

Eliminace:

Clearance doxazosinu činí 1,3 ml/min/kg.

Eliminace z plazmy je dvoufázové, terminální poločas činí 22 hodin, což umožňuje podávání jednou denně.

Starší pacienti:

Ve farmakokinetických studiích s doxazosinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním u starších osob nebyly zjištěny žádné významné odchylky ve srovnání s mladšími pacienty.

Renální poškození:

Farmakokinetické studie s doxazosinem ve formě tablet s okamžitým uvolňováním u pacientů s poruchami renální funkce také neprokázaly žádné významné odchylky od hodnot zjištěných u pacientů s normální funkcí ledvin.

Poškození jater:

K dispozici je pouze omezené množství dat o pacientech s poruchou funkce jater a o účincích léků, o nichž je známo, že ovlivňují metabolismus v játrech (např. cimetidin). V klinické studii s 12 nemocnými se středně závažným jaterním postižením došlo po užití jednotlivé perorální dávky doxazosinu k vzestupu AUC o 43 % a snížení perorální clearance o 30 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Polyethylenoxid
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Tokoferol alfa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát
Butylhydroxytoluen

Potahová vrstva:

Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Makrogol 1500
Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr (PVC/PVDC/aluminium)

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tablet s prodlouženým uvolňováním.
Kalendářní balení obsahující 28 a 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.
Jednodávkové balení obsahující 50 x 1 tablet s prodlouženým uvolňováním.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Generics [UK] Limited, Potters Bar, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/147/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19.4.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.4.2010