

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxazosin Teva 4 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg doksasosiini (mesülaadina).

INN. *Doxazosinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „DL“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon. Doksasosiin ei sobi kasutamiseks esmavaliku ravimina. Monoteraapiana võib kasutada patsientidel, kellel teiste toimeainetega pole saavutatud tulemust või on vastunäidustatud. Teiste vererõhku langetavate ravimitega kombineerituna peab kasutamine piirduma teise või kolmanda valiku ravimina.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Doxazosin Teva 4 mg võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb neelata alla tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada (vt lõik 4.4).

Doksasosiini maksimaalne soovitatav annus on 8 mg üks kord ööpäevas.

Essentsiaalne hüpertensioon

Täiskasvanud: tavaliselt 4 mg doksasosiini üks kord ööpäevas. Annust võib vajaduse korral suurendada kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

Doxazosin Teva 4 mg võib kasutada ainsa ravimina või kombinatsioonis teise ravimiga, nt tiasiiddiureetikumi, beetablokaatori, kaltsiumikanali blokaatori või AKE-inhibiitoriga.

Eesnäärme hüperplaasia sümptomaatiline ravi

Täiskasvanud: tavaliselt 4 mg doksasosiini üks kord ööpäevas. Annust võib vajaduse korral suurendada kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

Doxazosin Teva 4 mg võivad kasutada nii kõrge kui normaalse vererõhuga esnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) patsiendid, sest normotensiivsetel patsientidel muutub vererõhk kliiniliselt mitteolulisel määral. Hüpertensiivsetel patsientidel ravitakse mõlemat haigust samaaegselt. Nagu teiste sama tüüpi ravimitega, nõuab hea kliiniline tava patsiendi jälgimist ravi algusperioodil.

Eakad: sama annus, mis täiskasvanute puhul.

Neerukahjustusega patsiendid: Kuna neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole doksasosiini farmakokineetikas olulisi erinevusi, on soovitatav kasutada doksasosiini tavalist täiskasvanute annust. Doksasosiini tabletid ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

Maksakahjustusega patsiendid: Sarnaselt kõigile ravimitele, mille metabolism toimub täielikult maksas, tuleb olla ettevaatlik doksasosiini manustamisel väljendunud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid: Kuna selle ravimiga puudub piisav kogemus, ei saa soovitada doksasosiini tablettide kasutamist lastel.

4.3 Vastunäidustused

- Patsiendid, kellel esineb ülitundlikkus kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin, doksasosiin) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Patsiendid, kellel on anamneesis ortostaatiline hüpotensioon.
- Patsiendid, kellel on eesnäärme healoomuline hüperplaasia ja sellega kaasnev pais ülemistes kuseteedes, krooniline kuseteede infektsioon või kusepõie kivid.
- Patsiendid, kellel on anamneesis mao või soolestiku obstruktsioon, söögitoru obstruktsioon või seedetrakti valendiku ahenemine mistahes astmes ¹.
- Imetamise ajal (vt lõik 4.6) ².
- Hüpotensiivsed patsiendid ³.

Doksasosiini monoterapia on vastunäidustatud patsientidel, kellel on kas ülevoolupõis või anuuria koos progresseeruva neerupuudulikkusega või ilma.

¹ Ainult patsientidele, kes võtavad toimeainet pidevalt vabastavaid tablette

² Ainult hüpertensiooni näidustusel

³ Ainult eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustusel

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teave patsientidele: Patsiente tuleb teavitada, et Doxazosin Teva 4 mg tabletid tuleb neelata alla tervelt. Patsiendid ei tohi tablette närida, poolitada ega purustada.

Mõningate toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide puhul on toimeaine ümbritsetud inertse mitte-absorbeeriva kattega, mis oma ehituse tõttu kontrollib raviaine vabanemist pikema ajaperioodi jooksul. Pärast seedetrakti läbimist eritub tühi tableti kest. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei muretseks, kui nad juhuslikult peaksid märkama oma väljaheites tableti moodi välja nägevaid ravimijääke.

Ebanormaalselt kiire seedetrakti läbimise aeg (nt pärast kirurgilist resektsiooni) võib põhjustada mittetäielikku imendumist. Doksasosiini pika poolväärtusaja tõttu on selle kliiniline olulisus ebaselge.

Ravi alustamine

Doksasosiini alfablokeerivate omadustega seoses võib patsientidel esineda posturaalset hüpotensiooni, mis avaldub pearingluse ja nõrkusena või harvadel juhtudel teadvusekaotusena (minestus), seda eriti ravi alustamisel. Seetõttu on hea meditsiiniline tava, et ravi alustamisel jälgitakse vererõhku. See võimaldab minimeerida võimalikke posturaalseid toimeid. Patsienti tuleb hoiatada, et ta vältiks olukordi, kus doksasosiinravi alustamisel esineda võiv pearinglus või nõrkus võiks põhjustada õnnetusi.

Kasutamine ägedate südamehaigustega patsientidel

Sarnaselt teistele vasodilateerivatele hüpertensioonivastastele ravimitele on hea meditsiinilise tava järgi soovitatav ettevaatus, kui doksasosiini manustatakse patsientidele, kellel on mõni järgmistest akuutsetest südamehaigustest:

- aordi- või mitraalstenoosi tagajärjel tekkinud kopsuturse
- südamepuudulikkus suure minutimahu juures
- kopsuarteri emboliast või perikardi efusioonist tingitud parema südamepoole puudulikkus
- madala täitumisrõhuga vasaku vatsakese puudulikkus

Võimaliku südamepuudulikkuse tekkeriski suurenemise tõttu ei tohi Doxazosin Teva 4 mg hüpertensiooni raviks kasutada ainsa toimeainena neil hüpertensiivsetel patsientidel, kellel lisandub üks või enam kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Sarnaselt mistahes ravimile, mille metabolism toimub täielikult maksas, tuleb ka doksasosiini manustamisel olla eriti ettevaatlik, kui patsiendil esineb väljendunud maksafunktsiooni kahjustus. Kliinilise kogemuse puudumise tõttu raske maksakahjustusega patsientidel, ei soovitata seda nendel patsientidel kasutada. Doxazosin Teva 4 mg on samuti soovitatav kasutada ettevaatusega samaaegsel manustamisel ravimitega, mis võivad mõjutada maksa metabolismi (nt tsimetidiin).

Doxazosin Teva 4 mg tuleb kasutada ettevaatusega diabeetilise autonoomse neuropaatiaga patsientidel.

Doxazosin Teva 4 mg võib mõjutada reniini aktiivsust plasmas ja vanilliinmandelhappe eritumist uriiniga. Seda tuleb arvestada laboriandmetele hinnangut andes.

Kasutamine koos PDE-5 inhibiitoritega

Fosfodiesteras-5 inhibiitorite (nt sildenafil, tadalafil, vardenafil) ja doksasosiini samaaegne kasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni. Et minimeerida riski posturaalse hüpotensiooni tekkeks, peab patsient olema stabiilsel alfablokaatori ravil enne fosfodiesteras-5 inhibiitorite kasutamise alustamist.

Kasutamine katarakti operatsioonile minevatel patsientidel

Mõnedel patsientidel, kes said või olid varem saanud ravi tamsulosiiniga, täheldati katarakti operatsiooni ajal „operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi“ (IFIS – kitsa pupilli sündroomi variant). Üksikuid teateid on tulnud ka teiste alfa₁-blokaatorite kasutamisel ja ravimirühmale iseloomuliku toime avaldumise võimalust ei saa välistada. Kuna IFIS võib katarakti operatsiooni ajal suurendada protseduuri tüsistuste tekkeriski, tuleb enne silmaoperatsiooni välja selgitada alfa₁-blokaatorite praegune või varasem kasutamine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fosfodiesteras-5-inhibiitorite (nt sildenafil, tadalafil, vardenafil) ja Doxazosin Teva samaaegne kasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Enamik (98%) plasma doksasosiinist seondub valkudega. *In vitro* andmed inimese plasmas näitavad, et doksasosiin ei oma toimet digoksiini, varfariini, fenütoiini ega indometatsiini seonduvusele valkudega.

Doksasosiin potentseerib teiste alfablokaatorite ja teiste vererõhku langetavate ravimite hüpotensiivset toimet. Mittesteroidsed põletikuvastased ained või östrogeenid võivad vähendada doksasosiini antihüpertensiivset toimet. Sümpatomimeetikumid võivad doksasosiini antihüpertensiivset toimet vähendada; doksasosiin võib langetada vererõhku ja nõrgestada vaskulaarseid reaktsioone dopamiinile, efedriinile, epinefriinile, metaraminoolile, metoksamiinile ja fenüülefriinile.

Soovimatuid koostoimeid ei täheldatud doksasosiini tavapärasel kliinilisel manustamisel koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beetablokaatorite, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete, urikosuuriliste ainete ja antikoagulantidega. Siiski puuduvad ametlike ravimitevahelise koostoime uuringute andmed.

Maksa metabolismi mõjutavate ravimitega ei ole koostoime uuringuid tehtud.

Avatud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus 22 tervel meessoost vabatahtlikul põhjustas doksasosiini üksikannuse 1 mg manustamine tsimetidiini (400 mg kaks korda ööpäevas) suukaudse neljapäevase ravikuuri esimesel päeval doksasosiini keskmise AUC suurenemist 10% koos doksasosiini keskmise C_{max} ja keskmise poolväärtusaja statistiliselt ebaoluliste muutusteta. Doksasosiini AUC keskmine suurenemine 10% tsimetidiini kasutamisel mahub doksasosiini keskmise AUC üksikisikute vahelise varieeruvuse vahemikku (27%) platseebo kasutamisel.

4.6 Rasedus ja imetamine

Hüpertensiooni näidustusel:

Rasedus

Doksasosiini rasedusaegse kasutamise ohutus ei ole tõestatud, kuna puuduvad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud rasedatel naistel. Seega tohib doksasosiini raseduse ajal kasutada ainult juhul kui potentsiaalne kasu kaalub üles riskid. Kuigi loomkatsetes ei leitud teratogeenset toimet, täheldati loomadel suurte annuste puhul siiski loodete madalamat elulemust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Doksasosiin on imetamise ajal vastunäidustatud, kuna ravim kuhjub lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3) ja puuduvad andmed ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima. Kui doksasosiinravi on vältimatult vajalik, peavad emad lõpetama rinnaga toitmise.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime võivad häiruda, eriti ravi alguses. Ravim võib põhjustada ka uimasust. Patsiendid ei tohi autot juhtida või masinaid käsitseda, kuni on selgunud, et ravim ei mõjuta nende reaktsioonikiirust või osavust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi alguses, eelkõige suurte annuste puhul, kuid ka ravi taasalgustamisel pärast vahepausi võib tekkida posturaalne hüpotensioon ning harvadel juhtudel minestamine.

Kõrvaltoimed tekivad peamiselt ravimi farmakoloogilistest omadustest tingituna. Enamik kõrvaltoimeid on mööduvad.

Kliinilistes uuringutes eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga patsientidel oli kõrvaltoimete profiil sarnane hüpertensiooni puhul täheldatule.

Alljärgnevalt on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed, mis olid vähemalt võimalikult raviga seotud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) sh üksikjuhud, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Uuringud

Aeg-ajalt: kehakaalu suurenemine

Südame häired

Sage: palpitatsioonid, tahhükardia

Aeg-ajalt: stenokardia, müokardiinfarkt

Väga harv: bradükardia, südame rütmihäired

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukopeenia ja trombotsütopeenia

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, peavalu, unisus

Aeg-ajalt: tserebrovaskulaarne tüsistus, hüpoteesia, minestus, treemor

Väga harv: posturaalne pearinglus, paresteesia

Silma kahjustused

Väga harv: hägune nägemine

Teadmata: operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (vt lõik 4.4)

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: peapööritus

Aeg-ajalt: tinnitus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: bronhiit, köha, düspnoe, riniit

Aeg-ajalt: ninaverejooks

Väga harv: bronhospasm

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, iiveldus

Aeg-ajalt: kõhukinnisus, kõhulahtisus, flatulents, oksendamine, gastroenteriit

Teadmata: maitsetundlikkuse häired

Neerude ja kuseteede häired

Sage: tsüstiit, kusepidamatus

Aeg-ajalt: düsuuria, hematuuria, sage urineerimine

Väga harv: urineerimistakistus, noktuuria, polüuuria, suurenenud diurees

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: kihelus

Aeg-ajalt: nahalööve

Väga harv: alopeetsia, purpur, urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: seljavalu, lihasvalu

Aeg-ajalt: artralgia

Väga harv: lihaskrambid, lihasnõrkus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: isutus, podagra, suurenenud söögiisu

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon

Harv: nahaõhetus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia, valu rinnus, gripilaadsed sümptomid, perifeersed tursed

Aeg-ajalt: valu

Väga harv: jõuetus, halb enesetunne, näoturse

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergiline reaktsioon ravimi suhtes

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

Väga harv: kolestaas, hepatiit, ikterus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus

Väga harv: günekomastia, priapism

Teadmata: retrograadne ejakulatsioon

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus, depressioon, unetus

Väga harv: agiteeritus, närvilisus.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Peavalu, pearinglus, teadvusetus, minestus, düspnoe, hüpotensioon, südamepekslemine, tahhükardia, arütmia. Iiveldus, oksendamine. Võimalik hüpoglükeemia, hüpokaleemia.

Ravi

Kui üleannustamise tagajärjel tekib hüpotensioon, tuleb patsient otsekohe paigutada selili asendisse, pea allapoole. Teatud juhtudel tuleb rakendada teisi toetavaid meetmeid. Kuna doksasosiin seondub suures ulatuses plasmavalkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: alfaadrenoretseptorite antagonistid,
ATC-kood: C02CA04

Hüpertensioon

Doxazosin Teva 4 mg põhjustab hüpertensiivsetele patsientidele manustatuna kliiniliselt olulise vererõhu languse, mis on tingitud süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemisest. Arvatakse, et see toime tuleneb veresoontes paiknevate alfa₁-retseptorite selektiivsest blokaadist. Manustamisel üks kord ööpäevas püsib kliiniliselt oluline vererõhu langus terve päeva ja 24 tunni jooksul pärast manustamist. Suuremal osal patsientidest saavutatakse ravieesmärk Doxazosin Teva 4 mg algannusega 4 mg. Hüpertensiooniga patsientidel oli Doxazosin Teva 4 mg ravi ajal vererõhu langus ühesugune nii istuvas kui seisvas asendis.

Hüpertensiooni raviks toimeainet kiiresti vabastavaid doksasosiini tablette võtavad patsiendid võivad ravimi vahetada Doxazosin Teva 4 mg tablettide vastu ja annust võib vastavalt vajadusele suurendada, säilitades toime ning taluvuse.

Doksasosiini pikaajalise ravi korral ei ole täheldatud tolerantsuse teket. Harva on pikaajalise ravi jooksul täheldatud reniini aktiivsuse tõusu plasmas ning tahhükardiat.

Doksasosiinil on soodne toime vereliipiididesse, suurendades oluliselt HDL/üldkolesterooli suhet (ligikaudu 4...13% algväärtusest) ning vähendades oluliselt üldglütseriidide sisaldust ning üldkolesterooli. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole veel teada.

Doksasosiinravi tulemusel on täheldatud vasaku vatsakese hüpertroofia taandumist, trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist ja koe plasminogeeni aktivaatori võimekuse suurenemist. Nende leidude

kliiniline tähendus ei ole veel teada. Lisaks parandab doksasosiin vähenenud insuliintundlikkusega patsientide tundlikkust insuliini suhtes, kuid ka selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge.

Südameatakke ennetava antihüpertensiivse ja lipiidide taset langetava ravi uuringu (ALLHAT) esialgne analüüs näitas, et vähemalt ühe muu olulise südame isheemiatõve (CHD) riskiteguriga hüpertensiivsel patsientidel, keda raviti doksasosiiniga, esines kahekordne risk südame paispuudulikkuse (CHF) tekkeks koos 25% kõrgema riskiga raskema kardiovaskulaarse haiguse (CVD) juhtudeks võrreldes kloortalidooniga ravitud patsientidega. ALLHAT uuringu doksasosiini rühmas lõpetati nende leidude tõttu ravi. Suremuse osas erinevusi ei leitud. Uuringutulemuste vasturääkivused võisid olla tingitud mitmetest teguritest, nagu erinevused süstoolse vererõhu osas ja diureetikumide ärajätmine doksasosiinravi grupis enne ravi algust.

Näidatud on, et doksasosiinil ei ole metaboolseid kõrvaltoimeid ja see sobib patsientide raviks, kellel on kaasuv astma, diabeet, vasaku vatsakese funktsioonihäire või podagra.

Eesnäärme hüperplaasia

Eesnäärme hüperplaasiaga patsientidel paraneb Doxazosin Teva 4 mg manustamise tulemusena oluliselt urodünaamika ja vähenevad sümptomid, mis on põhjustatud eesnäärme silelihastes ja kapslis ning põiekaelas paiknevate alfa-adrenoretseptorite selektiivsest blokaadist. Enamusel eesnäärme hüperplaasiaga patsientidel saabub piisav toime juba algannuse juures.

Doksasosiin blokeerib efektiivselt 1A alatüübi alfa-adrenoretseptoreid, mis moodustavad enam kui 70% eesnäärme adrenergilistest alatüüpidest.

Ohutuse ja efektiivsuse uuringuid (kokku 1317-l doksasosiiniga ravitud patsiendil) on teostatud vaid patsientidel, kellel rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoori (IPSS) esialgne väärtus oli >12 ja maksimaalne uriinivoolu kiirus <15 ml/s; need uuringud näitavad, et doksasosiini 1 mg, 2 mg ja 4 mg toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega ravitud patsientidel saavutati samaväärne kontroll ka Doxazosin Teva 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega.

Normotensiivsetel healoomulise eesnäärme hüperplaasiaga (BPH) patsientidel mõjutab soovitatud annuste piires kasutatud Doxazosin Teva 4 mg vererõhku vaid vähesel määral või üldse mitte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub doksasosiin Doxazosin Teva 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavatest tablettidest hästi ja maksimaalsed kontsentratsioonid saavutatakse järkjärgult 8...9 tundi pärast ravimi manustamist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon moodustab ligikaudu ühe kolmandiku samas annuses manustatud doksasosiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide maksimaalsest plasmakontsentratsioonist. Madalaimad kontsentratsioonid 24 tunni möödudes on aga sarnased. Doxazosin Teva 4 mg kasutamisel põhjustavad doksasosiini farmakokineetilised omadused minimaalseid kõikumisi plasmatasemetes. Maksimaalse/minimaalse kontsentratsiooni suhe on Doxazosin Teva 4 mg tablettide puhul vähem kui pool toimeainet kiiresti vabastavate doksasosiini tablettide samast näitajast. Tasakaaluseisundis on Doxazosin Teva 4 mg suhteline biosaadavus võrreldes toimeainet kiiresti vabastavate tablettide biosaadavusega 54% 4 mg annuse ja 59% 8 mg annuse puhul.

Jaotumine

Ligikaudu 98% doksasosiinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Doksasosiin metaboliseerub ulatuslikult, <5% eritub muutumatul kujul. Doksasosiin metaboliseerub peamiselt O-demetüülimise ja hüdroksüülimise teel.

Eliminatsioon

Eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusajaga 22 tundi, mis võimaldab manustada ravimit üks kord ööpäevas.

Eakad

Farmakokineetilistes uuringutes doksasosiiniga ei täheldatud eakatel olulisi muutusi võrreldes nooremate patsientidega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel läbi viidud uuringutes ei ole samuti täheldatud olulisi erinevusi doksasosiini farmakokineetikas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Maksakahjustus

Doksasosiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel ja ravimite toimete kohta, mis teadaolevalt mõjutavad maksa metabolismi (nt tsimetidiin), on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, milles osales 12 mõõduka maksakahjustusega patsienti, täheldati doksasosiini ühekordse manustamise järgselt AUC suurenemist 43% ja suukaudse kliirensi vähenemist ligikaudu 40%. Maksakahjustusega patsientidel tuleb doksasosiini kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja seedetrakti talutavuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringutes tiinetel küülikutel ja rottidel ööpäevaste annustega, mis tagasid inimese ekspositsiooniga võrreldes vastavalt 4- ja 10-kordsed plasmakontsentratsioonid (C_{max} ja AUC), ei esinenud kummalgi juhul lootekahjustust. Annustamine 82 mg/kg ööpäevas (8-kordne inimese ekspositsioon) oli seotud loote elulemuse vähenemisega.

Isaste rottide fertiilsuse uuringus selgus, et doksasosiin võib kahjustada fertiilsust ja reproduktsioonivõimet. Alfaadrenoblokaatorid võivad rottidel takistada poegimist.

Lakteerivate rottidega tehtud uuringus kuhjus radioaktiivselt märgistatud doksasosiin pärast ühekordset suukaudset manustamist piima, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon piimas oli ligikaudu 20 korda suurem kui plasmakontsentratsioon emasloomal. Tiinetel rottidel läbis radioaktiivselt märgistatud doksasosiin suukaudse manustamise järel platsenta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Polüetüleenoksiid
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Butüülhüdrosütolueen
Alfatokoferool
Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Metakrüülhape-etüülakrülaat kopolümeer
Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Makrogool
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14, 15, 28, 30, 50 x 1, 60, 90 või 100 tabletti PVC/PVDC alumiinium blistrites.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR, Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

627109

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

13.03.2009/13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2011