

PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU, ZPŮSOBŮ PODÁNÍ, ŽADATELŮ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace tvořily přílohu rozhodnutí Komise o tomto použití článku pro léčivé přípravky obsahující doxazosin mesilát. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, provedou příslušné orgány členských států požadované úpravy informací o přípravku.

Z tohoto důvodu se tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Dánsko	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Spojené království Tel: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Německo		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Německo Tel: 0049 (0) 81 41 3572 324 Fax: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Maďarsko		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 MAĎARSKO Tel: 0036 1 505 0000 Fax: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4 mg Tablets	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Polsko		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris, Francie Tel: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Slovensko		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris, Francie Tel: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Španělsko		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Spojené království Tel: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Spojené království		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Spojené království	Slocinx XL 4 mg Tablets	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU Doxazosin Winthrop 4 mg, tablet s prodlouženým uvolňováním, a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Výbor CHMP přijal stanovisko, že v souladu s pokyny výboru CHMP byla bioekvivalence dostatečně prokázána po podání jediné dávky v rámci dvou různých studií bioekvivalence (studie 463/04 a 1995/04-05), jakož i po podání více dávek (studie 5208/02-3). Pozorované rozdíly v hodnotách T_{max} jsou malé a hodnoty C_{max} testované tablety nepřesahují hodnoty u inovačního léčivého přípravku. Je nepravděpodobné, že by tyto rozdíly vedly ke klinicky relevantním nežádoucím účinkům. Testovaný léčivý přípravek prokázal v rámci všech studií konzistentní výkonnost při jediné dávce a výbor CHMP byl dostatečně ujištěn, že poskytnuté stabilní výsledky dosažené přípravkem jsou reprezentativní i pro ostatní šarže. Studie zabývající se interakcí přípravku s jídlem nebyla provedena v souladu s pokyny CHMP. Nicméně výsledky této studie naznačují, že mezi oběma přípravky neexistuje klinicky významný rozdíl, pokud jsou podávány s jídlem. Od roku 2002 bylo na trh dodáno více než 44 milionů generických tablet tohoto složení a tisíce pacientů přešly z původního léčivého přípravku ke generickému. Do současnosti nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by mohly případně souviset s rychlejším uvolňováním doxazosinu. Společnost se dodatečně zavázala, že bude provádět dohled nad přípravkem i po udělení registrace.

Lze shrnout, že nezbytná podobnost přípravků byla dostatečně prokázána. Jakékoliv dodatečné pochybnosti související s nezbytnou podobností jsou rozptýleny tím, že se žadatel zavázal k provádění dohledu nad přípravkem i v období po jeho registraci. Výbor CHMP zastává názor, že tento léčivý přípravek se od původního přípravku zásadně neliší, pokud jde o účinnost a bezpečnost.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- cílem předložení záležitosti daného přípravku k posouzení bylo zjistit a uznat, zda se tablety Doxazosin Winthrop 4 mg s prodlouženým uvolňováním významně liší od původního přípravku, pokud jde o profil uvolňování, a to s ohledem na možné zvýšení pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě a hypotenze; zjistit, zda se vyskytly významné rozdíly ve výkonnosti testovaných šarží při podání jediné dávky v rámci příslušné fáze studií 5208 a 1995; a rovněž zjistit, zda se žadatel odchýlil od pokynů výboru CHMP týkajících se nastavení studií bioekvivalence, zejména pokud jde o vliv jídla a obavy, týkající se příslušné citlivosti přípravků a schopnosti odhalit odlišnosti mezi léčivými přípravky při vlivu jídla,
- je nepravděpodobné, že by případné rozdíly zjištěné mezi referenčním přípravkem a generickými verzemi ovlivnily informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- souhrn údajů o přípravku (SPC), označení na obalu a příbalové informace navržené žadatelem byly posouzeny na základě předložené dokumentace, vědecké diskuse v rámci výboru a nového znění navrženého v aktualizovaných pokynech týkajících se SPC z října 2005 a nejnovějších vzorech QRD,

Výbor pro humánní léčivé přípravky doporučil udělit přípravku Doxazosin Winthrop 4 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním, a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I) rozhodnutí o registraci, s nímž souvisí souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedené v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I]

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg doxazosinum (ve formě mesilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílé, okrouhlé dvojitě vypuklé tablety označené na jedné straně písmeny „DL”.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze

Léčba příznaků benigní hyperplazie prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze užívat při jídle nebo bez něj. Tablety je třeba polykat celé a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny. Tablety s prodlouženým uvolňováním není vhodné žvýkat, rozdělovat či drtit.

Maximální doporučená dávka je 8 mg doxazosinu jednou denně.

Esenciální hypertenze:

Dospělí: Obvykle 4 mg doxazosinu jednou denně. Pokud to bude zapotřebí, lze dávku zvýšit až na 8 mg doxazosinu jednou denně.

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze použít k monoterapii či v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, např. thiazidovými diuretiky, blokátory beta-adrenoreceptorů, antagonisty vápníku či inhibitory ACE.

Léčba příznaků benigní hyperplazie prostaty:

Dospělí: Obvykle 4 mg doxazosinu jednou denně. Pokud to bude zapotřebí, lze dávku zvýšit až na 8 mg doxazosinu jednou denně.

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze podávat u pacientů s benigní hyperplazií prostaty, a to hypertenzních i normotenzních, protože změny krevního tlaku u normotenzních pacientů jsou klinicky nevýznamné. U hypertoniků jsou oba stavy léčeny současně.

Starší pacienti: Stejně dávkování jako u dospělých.

Pacienti s ledvinovým poškozením: Vzhledem k tomu, že je farmakokinetika u pacientů s poškozenou ledvinovou funkcí beze změn, a že u tablet doxazosinu s prodlouženým uvolňováním nebylo zjištěno zhoršování stávající renální nedostatečnosti, lze u těchto pacientů podávat obvyklou dávku.

Pacienti s poruchou funkce jater: Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy podávejte zvlášť opatrně u pacientů s projevy poškození jaterní funkce. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater klinické poznatky chybí, a proto se použití doxazosinových tablet s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje (viz bod 4.4).

Děti a adolescenti: Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy se nedoporučují k použití u dětí a adolescentů vzhledem k absenci klinických poznatků.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku(y), jiné chinazoliny (např. prazosin, terazosin), nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku
- benigní hyperplazie a přidružená kongesce horních močových cest, chronická infekce močového ústrojí či močové kameny.
- ischiuria paradoxa, anurie či progresivní renální insuficience
- anamnéza obstrukce jícnu či gastrointestinálního traktu, nebo zúžený lumen gastrointestinálního traktu
- kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s akutními srdečními chorobami:

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy se mají podávat opatrně u pacientů s následujícími akutními srdečními chorobami: plicní edém v důsledku aortální či mitrální stenózy, srdeční selhání při vysokém výdeji, pravostranné srdeční selhání v důsledku plicní embolie či výpotku v osrdečníku, a levostranná komorová nedostatečnost s nízkým plicním tlakem.

U hypertenzních pacientů s jedním či více rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nesmí být doxazosin – tablety s prodlouženým uvolňováním – použit jako jediný přípravek první volby pro léčbu hypertenze z důvodu možného zvýšeného rizika srdečního selhání.

Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky by měl být pacient monitorován, aby se předešlo vzniku možného posturálního účinku, např. hypotenzi a synkopě. U pacientů s benigní hyperplazií prostaty a bez hypertenze jsou změny středního krevního tlaku malé, ale u 10 – 20 % pacientů se objevuje hypotenze, závratě a únava a u méně než 5 % pacientů edém a dyspnoe. Pacientům s hypotenzí nebo s ortostatickou dysregulací, kterým je přípravek podáván jako léčba benigní hyperplazie prostaty, se má přípravek podávat s opatrností. Pacienti mají být informováni o potenciálním riziku zranění a o preventivních opatřeních k minimalizaci ortostatických symptomů.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy podávejte opatrně u pacientů s lehkou až střední jaterní nedostatečností (viz bod 5.2). V důsledku nedostatečných klinických zkušeností u pacientů s těžkou jaterní nedostatečností, není u nich podávání přípravku doporučováno. Také v případech, kdy je doxazosin – tablety s prodlouženým uvolňováním – podáván současně s léky, které by mohly ovlivnit jaterní metabolismus (např. cimetidin), je třeba postupovat s opatrností.

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy je třeba podávat s opatrností u pacientů s diabetickou autonomní neuropatií.

Přípravek může ovlivnit aktivitu plazmatického reninu a exkreci kyseliny vanilmandlové močí. Uvedené poznatky je třeba při interpretaci laboratorních výsledků zvážit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Doxazosin se intenzivně (98 %) váže na plazmatické proteiny. Údaje získané *in vitro* z lidské plazmy naznačují, že doxazosin neovlivňuje vazbu digoxinu, warfarinu, fenytoinu či indometacinu na proteiny. Doxazosin byl podáván společně s thiazidovými diuretiky, furosemidem, betablokátory, antibiotiky, perorálními antidiabetiky, urikosuriky a antikoagulancii bez nežádoucích lékových interakcí. Doxazosin zesiluje hypotenzní účinek dalších antihypertenziv. Antihypertenzní účinek doxazosinu může být snížen nesteroidními antirevmatiky nebo estrogeny. Sympatomimetika mohou antihypertenzní účinky doxazosinu rovněž tlumit. Doxazosin může tlumit účinky dopaminu, efedrinu, epinefrinu, metaraminolu, metoxaminu a fenylefrinu na krevní tlak a na cévy.

Neexistují studie o interakcích s léky, které ovlivňují jaterní metabolismus.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání doxazosinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly sníženou míru přežití plodu při vysokých dávkách. (viz bod 5.3.). Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy by neměly být během těhotenství podávány, pokud to není nezbytně nutné.

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy jsou kontraindikovány během kojení, protože se kumulují v mléce kojících potkaních samic (viz bod 5.3) a o jejich vylučování do mateřského mléka u člověka nejsou žádné informace. Pokud je léčba přípravkem nezbytná, musí být kojení přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy mají středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je převážně důsledkem farmakologických vlastností přípravku. Většina uvedených nežádoucích účinků byla dočasných.

Profil nežádoucích účinků v klinických studiích u pacientů s benigní hyperplazií prostaty je shodný s profilem nežádoucích účinků u pacientů s hypertenzí.

Nežádoucí účinky, u nichž se předpokládá přinejmenším možná souvislost s léčbou jsou uvedeny dále s rozdělení podle tříd orgánových systémů a absolutní četnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné: pokles počtu erytrocytů, leukocytů a trombocytů

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: žízeň, hypokalémie, dna

Vzácné: hypoglykémie

Velmi vzácné: nárůst hladiny močoviny v séru.

Psychiatrické poruchy:

Časté: apatie

Méně časté: noční můry, amnézie, emoční nestabilita

Vzácné: deprese, agitovanost

Poruchy nervového systému:

Časté: svalové křeče, únava, malátnost, bolesti hlavy, chorobná spavost

Méně časté: třes, svalová tuhost

Vzácné: parestezie

Oční poruchy:

Časté: poruchy akomodace

Méně časté: slzení, fotofobie

Vzácné: rozmazané vidění

Ušní poruchy:

Méně časté: tinitus

Srdeční poruchy:

Časté: palpitace, bolest na prsou

Méně časté: arytmie, angina pectoris, bradykardie, tachykardie, infarkt myokardu

Cévní poruchy:

Časté: závratě, edém, ortostatická dysregulace

Méně časté: posturální hypotenze, periferní ischemie, synkopa

Vzácné: cerebrovaskulární poruchy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: dušnost, rhinitida

Méně časté: epistaxe, bronchospasmus, kašel, faryngitida

Vzácné: edém laryngu

Gastrointestinální poruchy:

Časté: zácpa, dyspepsie

Méně časté: anorexie, zvýšená chuť k jídlu, poruchy chuti

Vzácné: nepříjemné pocity a potíže v oblasti břicha, průjem, zvracení

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: ikterus, zvýšené hladiny jaterních enzymů

Poruchy kůže a podkoží:

Méně časté: alopecie, edém obličeje či celkový

Vzácné: vyrážka, svědění, purpura

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Méně časté: svalová bolest, otoky kloubů/artralgie, svalová slabost

Poruchy ledvin a močových cest:

Časté: časté nucení na močení, zvýšené močení, opožděná ejakulace

Méně časté: inkontinence, poruchy močení, dysurie

Vzácné: impotence, priapismus

Velmi vzácné: zvýšení hladin sérového kreatininu.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Časté: tělesná slabost

Méně časté: prchavé zarudnutí, horečka/třesavka, bledost
Vzácné: nízká tělesná teplota u starších pacientů

Zvláštní pozornost je třeba věnovat:

Na začátku léčby se může vyskytnout posturální hypotenze a ve vzácných případech synkopa, zvláště při velmi vysokých dávkách, ale také tehdy, když je léčba znovu zahájena po určité přestávce.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

4.9 Předávkování

Příznaky:

Bolest hlavy, závratě, bezvědomí, synkopa, dušnost, hypotenze, palpitace, zrychlený tep, arytmie. Nevolnost, zvracení. Možná hypoglykémie, hypokalémie.

Léčba:

Symptomatická. Pečlivá kontrola krevního tlaku. Doxazosin se silně váže na plazmatické bílkoviny a dialýza proto není indikována.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté alfa-adrenergických receptorů,
ATC kód: C02CA04

Hypertenze:

Podání přípravku hypertonikům způsobuje klinicky významné snížení krevního tlaku v důsledku snížení systémové cévní rezistence. Pravděpodobný mechanismus účinku je selektivní blokáda alfa-1 adrenergických receptorů umístěných v cévách. Jedna dávka denně způsobí klinicky významný pokles krevního tlaku po celý den, který přetrvává 24 hodin po podání dávky. Většině pacientů postačuje počáteční dávka 4 mg Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy. U pacientů s hypertenzí byl pokles krevního tlaku během léčby tímto přípravkem podobný vsedě i vestoje.

Pacienty s hypertenzí léčenou doxazosinovými tabletami s okamžitým uvolňováním lze převést na Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy a titrovat dávku nahoru podle potřeby, zatímco účinek a snášenlivost zůstanou beze změn.

V průběhu dlouhodobé léčby doxazosinem nebyl zjištěn rozvoj tolerance. Růst plazmatické reninové aktivity a tachykardie byly při dlouhodobé léčbě pozorovány jen vzácně.

Doxazosin má příznivý vliv na krevní lipidy a způsobuje významné zvýšení podílu HDL v poměru k celkovému cholesterolu (přibližně 4-13 % základních hodnot) a významné snížení hladiny celkových glyceridů a celkového cholesterolu. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

Léčbou doxazosinem došlo k regresi hypertrofie levé srdeční komory, inhibici agregace trombocytů a posílení kapacity aktivátoru tkáňového plazminogenu. Klinická relevance těchto zjištění není jistá. Navíc doxazosin zlepšuje citlivost k inzulinu pacientů, kteří ji mají porušenou, ale i v tomto případě je klinická relevance těchto zjištění stále nejistá.

Bylo prokázáno, že doxazosin nemá nežádoucí metabolické účinky a je vhodný k léčbě pacientů, kteří mají současně astma, diabetes, dysfunkci levé srdeční komory či dnu.

Hyperplazie prostaty:

Podání tohoto přípravku pacientům s hyperplazií prostaty má za následek významné zlepšení urodynamiky i příznaků, a to v důsledku selektivní blokády alfa-adrenergických receptorů umístěných ve svalovém stromatu, pouzdře prostaty a krčku močového měchýře.

Většině pacientů s hyperplazií prostaty dostačuje počáteční dávka doxazosinu.

Doxazosin je účinný blokátor 1A subtypu alfa-adrenergických receptorů, které představují až 70 % adrenergických subtypů v prostatě

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy mají v doporučeném rozmezí dávkování pouze malý nebo žádný vliv na krevní tlak u normotenzních pacientů s benigní hyperplazií prostaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání terapeutických dávek je přípravek dobře absorbován, maximálních krevních hladin je postupně dosaženo 6 až 8 hodin po podání. Maximální plasmatická hladina je přibližně třetinová v porovnání s hladinou dosahovanou se stejnou dávkou doxazosinu s okamžitým uvolňováním. Minimální hodnoty 24 hodin po podání jsou však podobné. Farmakokinetické vlastnosti doxazosinu v přípravku Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a přípravcích se souvisejícími názvy vedou k menšímu kolísání plasmatických hladin. Poměr maximálních a minimálních hladin přípravku je méně než polovina tohoto poměru u doxazosinových tablet s okamžitým uvolňováním.

V ustáleném stavu činila relativní biologická dostupnost doxazosinu v tomto přípravku s prodlouženým uvolňováním v porovnání s formou s okamžitým uvolňováním látky 54 % při 4mg dávce a 59 % při 8mg dávce.

Distribuce:

Asi 98 % doxazosinu je vázáno na proteiny v plazmě.

Biotransformace

Doxazosin je rozsáhle metabolizován a <5 % je vyloučeno v nezměněné podobě. Doxazosin je primárně metabolizován O-demetylací a hydroxylací.

Vylučování:

Plasmatická eliminace je dvoufázová s poločasem konečné eliminace 22 hodin, čímž je odůvodněno dávkování jednou denně.

Starší pacienti:

Farmakokinetické studie s doxazosinem u starších pacientů nevykazovaly v porovnání s mladšími pacienty významné změny.

Renální nedostatečnost:

Farmakokinetické studie doxazosinu u pacientů se sníženou funkcí ledvin neprokázaly významné změny ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Poškození jaterní funkce:

Existuje pouze omezené množství údajů o pacientech se sníženou jaterní funkcí a o vlivu léčivých přípravků působících na jaterní metabolismus (např. cimetidin). V klinické studii se 12 pacienty se středně těžkým poškozením funkce jater vzrostla po podání jedné dávky doxazosinu AUC o 43 % a perorální clearance poklesla přibližně o 40 %. Při podávání doxazosinu pacientům se sníženou jaterní funkcí je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předlinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie u březích samic králíků a samic potkana při denních dávkách, které vedly k hodnotám $C_{\max}$ 4krát vyšší a AUC 10krát vyšší, než hodnoty dosahované u člověka neprokázaly ohrožení plodu. Dávkový režim 82 mg/kg/den (osmkrát více než expozice u člověka) byl spojen s nižším přežíváním plodů. Studie u kojících potkaních samic, kterým byla podána jedna perorální dávka radioaktivního doxazosinu, prokázala kumulaci v mléce s maximální koncentrací asi 20krát vyšší, než je koncentrace v plazmě matky. Po perorálním podání radioaktivně značeného doxazosinu březím samicím potkana radioaktivita prošla placentou.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

polyetylenoxid
mikrokrytalická celulóza
povidon
 α -tokoferol
butylhydroxytoluen (E321)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
natrium-stearyl-fumarát
metakrylátový kopolymer (Eudragir L30 D-55)
makrogol 1300-1600
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné speciální podmínky pro uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr PVC/PVDC/hliník.
Velikosti balení: 28, 30 a 100 tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplní se národní údaje]

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[Doplní se národní údaje]

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10 DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I]
Doxazosinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK)

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg doxazosinum (ve formě mesilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

28 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplň se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA)

[Doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplň se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I]
Doxazosinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I] (Doxazosinum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy a k čemu se používá?
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy užívat
3. Jak se Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy uchovávat
6. Další informace

1 CO JE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Doxazosin je jedním ze skupiny léků, které se nazývají alfablokátory. Je používán k léčení vysokého krevního tlaku nebo příznaků spojených se zbytněním prostaty u mužů.

U pacientů, kteří užívají přípravek Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy k léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze), tento přípravek snižuje napětí cévní stěny, což umožňuje snadnější proudění krve, a tím se snižuje krevní tlak.

U pacientů se zvětšenou prostatou přípravek je běžným příznakem problém s močením či močení příliš časté. Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy snižují svalové napětí kolem hrdla močového měchýře a prostaty, a tak usnadňují močení.

2 ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY UŽÍVAT

Neužívejte Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy:

- jestliže jste prodělal(a) alergickou reakci (např. svědění, zrudnutí kůže či ztížené dýchání) na léčivou látku (doxazosin), či jakoukoli pomocnou látku tohoto Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy
- pokud jste si vědomi přecitlivělosti na chinazoliny (např. prazosin, terazosin), které chemicky patří do stejné skupiny jako doxazosin

- jestliže kojíte.
- jestliže máte jakýmkoli způsobem zablokované či neprůchodné močové cesty či jejich infekci, nebo močové kameny
- jestliže trpíte problémy s ledvinami, neschopností udržet moč (necítíte potřebu močit) či anurií (vaše tělo vůbec nevytváří moč)
- jestliže máte nebo jste v minulosti měli nějakou formu obstrukce zažívacího traktu.

Zvláštní opatření při použití přípravku Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy je zapotřebí:

- jestliže trpíte srdeční chorobou
- jestliže trpíte onemocněním jater
- jestliže trpíte diabetickou autonomní neuropatií, onemocněním spojeným s diabetem, které ovlivňuje nervový systém.

Před chirurgickým zákrokem či jiným umrtvením či narkózou, dokonce i u zubního lékaře, sdělte lékaři, že užíváte tento Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy.

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy se nedoporučují k užívání u dětí a adolescentů vzhledem k absenci klinických poznatků.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte lékaře, jestliže užíváte jakékoli z následujících léků:

- jiné léky na snižování krevního tlaku
 - prostředky proti bolesti, takzvané nesteroidní protizánětlivé léky, např. ibuprofen
 - léky obsahující estrogen
 - léky obsahující dopamin, metaraminol, methoxamin, adrenalin (epinefrin)
- léky proti kašli a nachlazení – mohou obsahovat efedrin či fenylefrin.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Užívání přípravku Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a přípravků se souvisejícími názvy s jídlem a pitím:

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze užívat při jídle nebo po něm.

Těhotenství a kojení

Během těhotenství a kojení přípravek neužívejte. Poradte se nejprve s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek může poškodit schopnost řízení vozidel či obsluhovat stroje, zvláště pokud s užíváním tablet začínáte.

3 JAK SE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY UŽÍVAJÍ

Přípravek vždy užívejte přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá dávka přípravku Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a přípravků se souvisejícími názvy je jedna tableta denně. Lékař vám může dávku zvýšit až na 8 mg. To je maximální podávaná dávka přípravku.

Tablety polykejte celé. Nežvýkejte je a nedrťte je.

Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze užívat v jakoukoli denní dobu, při jídle nebo po něm. Zvolte si praktickou dobu a užívejte tabletu denně v tentýž čas. Neměňte dávku a nepřestávejte užívat přípravek bez konzultace s lékařem.

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a):

Z více tablet užitých najednou můžete pocítit nevolnost. Pokud jste vy a nebo někdo jiný užili příliš mnoho tablet, oznamte to okamžitě svému lékaři nebo navštivte nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy užít:

Nemusíte se ničeho bát. Pokud si zapomenete tabletu vzít, pokračujte v léčbě následující dávkou podanou v obvyklou dobu a pokračujte beze změny.

Jestliže jste přestal(a) Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy užívat:

Užívejte tablety, dokud vám lékař neřekne, abyste přestal(a).

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4 MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Uváděny jsou následující nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky, které se vyskytnou u více než 1 ze 100 pacientů, ale méně než u 1 z 10, jsou: apatie, svalové křeče, únava, pocit nedobrého zdravotního stavu či slabost, bolesti hlavy, ospalost, problémy se zaostřením očí, rychlé, nepravidelné a prudké bušení srdce (palpitace), bolest na prsou, závratě, otok, mdloba či závratě při zvednutí ze sedu či lehu (ortostatická dysregulace), dušnost, rýma, zácpa, poruchy trávení, zvýšené nucení na moč a opožděná ejakulace, slabost (astenie).

Méně časté nežádoucí účinky, které se vyskytnou u více než 1 z 1000 pacientů, ale méně než u 1 ze 100, jsou: nízká hladina draslíku v krvi, dna, zvýšená žízeň, noční můry, zapomnětlivost (amnézie), emoční nestálost, třes, ztuhlost svalů, slzení, abnormální citlivost na světlo, zvonění v uších (tinnitus), prudké bušení srdce, angina pectoris, nárůst či zpomalení srdečního tepu, infarkt, nízký krevní tlak zvláště při vstání, omezené prokrvení končetin, závratě vestoje (synkopa), krvácení z nosu, tísnivý pocit na prsou, kašel, bolest v krku, absence či zvýšená chuť k jídlu, poruchy chuti, ztráta vlasů, otok obličeje a kloubů, svalová bolest, otoky a bolest kloubů (artralgie), svalová slabost, inkontinence, obtíže či bolest při močení, prchavé zarudnutí, horečka (chvění) a bledost.

Vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytnou u více než 1 z 10 000 pacientů, ale méně než u 1 z 1000, jsou: nízká hladina krevního cukru, deprese, neklid (agitovanost), brnění, rozmazané vidění, mozková cévní příhoda (cerebrovaskulární porucha), otok hlasivek, bolesti břicha, průjem, zvracení, žloutenka, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, vyrážka, svědění či zrudnutí kůže, impotence, bolestivá a přetrvávající erekce a nízká tělesná teplota (zvláště u starších pacientů).

Velmi vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytnou u méně než 1 z 10 000 pacientů, jsou: pokles krevního obrazu (počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček) a nárůst množství močovin a kreatininu v krvi.

Pokud budete vstávat ze sedu či ležící polohy, může se vám zatočit hlava či pocítit závrať, zvláště na počátku léčby či při znovuzahájení léčby po předešlém vysazení přípravku. V takovém případě se však nemusíte ničeho bát. Vyhněte se ale řízení motorových vozidel, obsluhy strojů a provádění aktivit, u nichž by

momentální slabost byla nebezpečná. Jestliže tyto příznaky přetrvávají či bude jejich snášení obtížné, kontaktujte lékaře.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5 JAK DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6 DALŠÍ INFORMACE

Co Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy obsahují:

- Léčivou látkou je doxazosin mesilát. Každá tableta obsahuje doxazosin mesilát v množství ekvivalentním 4 mg doxazosinu.
- Pomocné látky jsou: směsný polyetylenoxidový preparát obsahující butylhydroxytoluen (E321), mikrokrystalickou celulosu, povidon, α - tokoferol, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát. Potah tablet obsahuje metakrylátový kopolymer, koloidní bezvodý oxid křemičitý, makrogol a oxid titaničitý (E171).

Jak Doxazosin Winthrop 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy vypadají a co obsahuje toto balení:

Lék je dodáván ve formě okrouhlých dvojitě vypuklých bílých tablet s prodlouženým uvolňováním k perorálnímu podání.

Je dodáván v blistrovém balení po 28, 30 a 100 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci:

[Doplň se národní údaje]

Výrobce:

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Velká Británie

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP povolen pod následujícími názvy:

[Vyplňte po ukončení řízení]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena v [Doplň se národní údaje].