

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLETS/LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE

Bemærkning: Dette produktresumé og denne etikettering og indlægsseddel er de samme som dem, der var vedlagt Kommissionens afgørelse af denne artikel 29-indbringelse vedrørende lægemidler indeholdende Doxazosin mesilat. Teksten havde gyldighed på daværende tidspunkt.

Efter Kommissionens afgørelse skal medlemsstaternes kompetente myndigheder ajourføre produktoplysningerne efter behov. Dette produktresumé, denne etikettering og indlægsseddel repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Det Forenede Kongerige Tlf.: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Tyskland		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Tyskland Tlf.: 0049 (0) 81 41 3572 324 Fax: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Ungarn		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 UNGARN Tlf.: 0036 1 505 0000 Fax: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Polen		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris, Frankrig Tlf.: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris, Frankrig Tlf.: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Spanien		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Det Forenede Kongerige Tlf.: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	Prolonged release tablets	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Det Forenede Kongerige	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	Prolonged release tablets	Oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ(ER), ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF Doxazosin “Winthrop” 4 mg depottabletter og de tilknyttede navne (se bilag I)

CHMP var af den opfattelse, at bioækvivalensen efter indgivelse af en enkelt dosis i to forskellige bioækvivalensundersøgelser (undersøgelse 463/04 og 1995/04-05) og indgivelse af flere doser (undersøgelse 5208/02-3) var blevet tilstrækkeligt påvist i overensstemmelse med CHMP's retningslinjer. De observerede forskelle i værdien for $T_{\max}$ er beskedne, og $C_{\max}$ -værdien for testtablettet er ikke højere end for den oprindelige tablet. Disse forskelle vil sandsynligvis ikke kunne resultere i klinisk relevante bivirkninger. Virkningen af en enkelt dosis af testpræparatet var konstant i alle undersøgelserne, og der foreligger tilstrækkelig sikkerhed for, at de fremlagte steady-state-resultater er repræsentative for andre batcher. Undersøgelsen for interaktion med fødevarer blev ikke gennemført i overensstemmelse med CHMP's retningslinjer. Undersøgelsens resultater viste imidlertid, at der ingen væsentlige forskelle er mellem de to produkter, når de indtages samtidig med fødevarer. Siden 2002 er der bragt over 44 000 000 generiske tabletter med denne formulering på markedet, og tusindvis af personer har skiftet fra det oprindelige præparat til det generiske lægemiddel. Hidtil er der ikke indberettet om bivirkninger, som kan tænkes at være forbundet med en hurtigere frigivelse af doxazosin. Firmaet har endvidere forpligtet sig til at gennemføre en overvågning af lægemidlet efter markedsføringen.

Endelig er lighedspunkterne blevet tilstrækkeligt påvist. Enhver yderligere tvivl med hensyn til væsentlige lighedspunkter er blevet fjernet, idet ansøgeren forpligter sig til at gennemføre en overvågning af lægemidlet efter markedsføringen. CHMP er af den opfattelse, at lægemidlet ikke afviger væsentligt fra det oprindelige lægemiddel med hensyn til sikkerhed og virkning.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ(ER), ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Eftersom

- hensigten med indbringelsen var at opnå enighed om, hvor vidt frigivelsesprofilen for Doxazosin “Winthrop” 4mg depottabletter og de tilknyttede navne afviger væsentligt fra det oprindelige lægemiddel og eventuelt medfører øget forekomst af bivirkninger såsom hypotension og svimmelhed, hvorvidt der er væsentlige forskelle i resultaterne af testbatcher i enkeltdosisfasen af undersøgelserne 5208 og 1995, hvor vidt ansøgeren ved udformningen af bioækvivalensundersøgelserne afviger fra CHMP's retningslinjer, navnlig når det gælder virkningen af fødevarer, og spørgsmålet om, hvorvidt denne afvigelse medfører, at undersøgelserne ikke er tilstrækkeligt følsomme til at kunne registrere forskelle mellem præparaterne,
- det ikke er sandsynligt, at de eventuelle observerede forskelle mellem referencepræparatet og den generiske udgave vil påvirke oplysningerne i produktresuméet,
- det af ansøgeren foreslåede produktresumé, etikettering og indlægsseddel er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation, den faglige drøftelse i udvalget og den foreslåede ordlyd i den ajourførte udgave af Guideline on Summary of Product Characteristics fra oktober 2005 og den seneste QRD-model,

anbefaler CPMP, at der udstedes markedsføringstilladelse(r) for Doxazosin “Winthrop” 4 mg depottabletter og de tilknyttede navne. (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUMÉ

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne [Se Bilag I]

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 4 mg doxazosin (som mesilat).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Hvide, runde biconvex-tabletter mærket "DL" på den ene side.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Essentiel hypertension.

Symptomatisk behandling af benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kan både tages med og uden mad. Tabletterne skal sluges hele med tilstrækkelig væske. Tabletterne med forlænget afgivelse må ikke tygges, deles eller knuses.

Den maksimalt anbefalede dosering er 8 mg doxazosin en gang dagligt.

Essentiel hypertension

Voksne: Normalt 4 mg doxazosin en gang dagligt. Om nødvendigt kan doseringen øges til 8 mg doxazosin en gang dagligt.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kan anvendes som eneste behandlende middel. Det kan også kombineres med et andet lægemiddel som eksempelvis en thiazid-diuretikum, beta-adrenoceptor blokeringsagent, kalciumantagonist eller en ACE-inhibitor.

Symptomatisk behandling af benign prostatisk hyperplasi.

Voksne: Normalt 4 mg doxazosin en gang dagligt. Om nødvendigt kan doseringen øges til 8 mg doxazosin en gang dagligt.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kan anvendes til patienter med benign prostatahyperplasi (BPH), som enten er hypertensive eller normotensive, idet blodtryksændringer i normotensive patienter er klinisk insignifikant. I hypertensive patienter behandles begge sygdomme samtidigt.

Ældre: Samme dosering som for voksne.

Patienter med nyreskader.: Der forekommer ikke ændringer i farmakokinetikken hos patienter med nyreskader, og der er heller ikke tegn på, at doxazosin-tabletter med forlænget afgivelse forværrer allerede eksisterende nyreskader. Den normale dosering kan derfor anvendes hos sådanne patienter.

Patienter med leverskader: Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne skal gives med særlig forsigtighed til patienter med alvorlige leverskader. Der mangler klinisk erfaring med patienter med alvorlige leverskader. Derfor anbefales brugen af doxazosin-tabletter med forlænget afgivelse ikke (se afsnit 4.4).

Børn og unge: Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne anbefales ikke til børn og unge på grund af manglende klinisk erfaring.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed for det aktive stof, quinazolin (fx prazosin, terazosin), eller for et af hjælpestofferne
- Benign hyperplasi og samtidig kongestion af de øvre urinveje, kronisk urinvejsinfektion eller blæresten
- Overløben blære, anuri eller progressiv nyreinsufficiens
- Tidligere øsofageal eller gastrointestinel obstruktion eller reduceret lumendiameter af mave-tarmkanalen
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med akutte hjertesygdomme:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne skal gives med forsigtighed til patienter med følgende akutte hjertesygdomme: Lungeødem som følge af aorta- eller mitralstenose, hjertefejl ved høj volumen, højresidet hjertefejl som følge af lungeembolisme eller perikardial eksudation og venstresidet ventrikulær hjerteinsufficiens med lavt fyldningstryk.

På grund af en eventuel forhøjet risiko for udvikling af hjertefejl bør doxazosin-tabletter med forlænget afgivelse ikke anvendes som eneste behandlende middel ved førstevalgsbehandling af hypertension hos hypertensive patienter med en eller flere yderligere risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. For at minimere en eventuel postural effekt, som fx hypotension og besvimelse skal patienten overvåges ved igangsætning af terapi eller ved forhøjelse af dosering. Hos patienter, som behandles for benign prostatahyperplasi og uden hypertension, er der tales om en mindre gennemsnitlig blodtryksændring. 10 – 20 % af patienterne oplever hypotension og træthed, og mindre end 5 % af patienterne oplever ødem og dyspnø. Hypotensive patienter eller patienter med kendt ortostatisk dysregulation, som tager doxazosin-tabletter med forlænget afgivelse, kræver særlig opmærksomhed med henblik på behandling af benign prostatahyperplasi (BPH). De skal orienteres om den potentielle risiko for læsioner og om foranstaltninger med henblik på at minimere ortostatiske symptomer.

Patienter med leverskader:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne skal gives med forsigtighed til patienter med tegn på mild eller moderat leverskade (se afsnit 5.2). Der er ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverinsufficiens. Derfor anbefales brug til sådanne patienter ikke. Det anbefales at være forsigtig med at give doxazosin-tabletter med forlænget afgivelse samtidigt med lægemidler, som kan påvirke levermetabolismen (fx cimetidin).

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne skal anvendes med forsigtighed til patienter med diabetisk autonomisk neuropati.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kan påvirke plasmareninaktiviteten og urinekskretion af vanillinmandelsyre. Dette skal der tages hensyn til ved fortolkning af laboratoriedata.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxazosin bindes i høj grad til plasmaproteiner (98 %). *In vitro*-data i humant plasma viser, at doxazosin ingen effekt har på proteinbindingen af digoxin, warfarin, phenytoin eller indomethacin. Doxazosin er givet sammen med thiazid-diuretikum, furosemid, betablokerende midler, antibiotika, oral antidiabetikum, urikosuriske midler eller antikoagulerende midler uden bivirkninger. Doxazosin potentiører blodtrykket og reducerer antihypertensivas effekt. Ikke-steroidalt antireumatikum eller estrogener kan reducere doxazosins antihypertensive effekt. Sympatomimetiske midler kan reducere doxazosins antihypertensive effekt. Doxazosin kan reducere blodtrykket og vaskulære reaktioner på dopamin, efedrin, adrenalin, metaraminol, methoxamin og fenylefrin.

Der er ingen studier vedrørende interaktionen med lægemidler, der påvirker levermetabolismen.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af doxazosin depottabletter hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne må ikke bruges ved graviditet, medmindre der er et tydeligt behov herfor.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kontraindiceres ved amning, da lægemidlet akkumuleres i mælken hos diegivende rotter (se afsnit 5.3). Der er ingen oplysninger om ekskretion af lægemidlet i humant brystmælk. Alternativt skal amningen stoppes, hvis behandling med Doxazosin Winthrop 4 mg og med forlænget afgivelse ikke kan undgås.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne har en moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, navnlig i begyndelsen af en bestemt terapi.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger skyldes navnlig lægemidlets farmakologiske egenskaber. Størstedelen af bivirkningerne var forbigoende.

Bivirkningsprofilen i kliniske forsøg med patienter med benign prostatahyperplasi svarede til den for hypertension.

De bivirkninger, som anses for at have en eventuel forbindelse med behandlingen, fremgår nedenfor. Bivirkningerne er anført efter kropssystem, organklasse og absolut frekvens. Frekvenser defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($> 1/100$ til $< 1/10$); usædvanlig ($> 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Sygdomme i blod- og lymfesystem:

Meget sjælden: Reduktion af erythrocytter, leukocyter og trombocyter

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme:

Usædvanlig: tørst, hypokalæmi, gigt

Sjælden: hypoglykæmi

Meget sjælden: forhøjet serum urea

Psykiatriske sygdomme:

Almindelig: apati

Usædvanlig: mareridt, amnesi, labilitet

Sjælden: depression, agitation

Sygdomme i nervesystemet:

Almindelig: muskelkramper, træthed, utilpashed, hovedpine, somnolens

Usædvanlig: rystebevægelse, muskelstivhed

Sjælden: paræstesi

Øjensygdomme:

Almindelig: akkommodationsforstyrrelser

Usædvanlig: tåresekretion, fotofobi

Sjælden: sløret syn

Sygdomme i det ydre og det indre øre:

Usædvanlig: tinnitus

Hjertesygdomme:

Almindelig: hjertebanken, brystsmerte

Usædvanlig: arrytmi, angina pectoris, bradykardi, takykardi, hjerteinfarkt

Karsygdomme:

Almindelig: svimmelhed, ødem, ortostatisk dysregulering

Usædvanlig: postural hypotension, perifer iskæmi, synkope

Sjælden: cerebrovaskulære sygdomme

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum:

Almindelig: dyspnø, rhinitis

Usædvanlig: næseblod, bronkospasme, hoste, pharyngitis

Sjælden: larynxødem

Gastrointestinale sygdomme:

Almindelig: forstoppelse, dyspepsi

Ualmindelig: anoreksi, forhøjet appetit, smagsforstyrrelser

Sjælden: mavebesvær, diarré, opkastning

Sygdomme i lever og galdeveje:

Sjælden: icterus, forhøjet levertal

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Ualmindelig: alopeci, ødem i ansigtet/almindeligt ødem

Sjælden: udslæt, kløe, purpura

Sygdomme i bevægeapparatet, bindevæv og knogle:

Ualmindelig: muskelsmerte, hævelse af led/ledsmerte, muskelsvaghed

Sygdomme i nyre og urinveje:

Almindelig: jævnligt ønske om at lade vandet, forhøjet vandladning, forsinket ejakulering

Ualmindelig: inkontinens, vandladningsforstyrrelser, vandladningsbesvær

Sjælden: impotens, priapisme

Meget sjælden: forhøjet serum kreatinin.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet:

Almindelig: asteni
Ualmindelig: blussen, feber/kulderysten, bleghed
Sjælden: lav kropstemperatur hos ældre

Særlig forsigtighed:

Der kan optræde postural hypotension og i sjældne tilfælde besvimelse i begyndelsen af terapien, navnlig ved meget høj dosering men også når behandlingen genoptages efter en pause.

De mest alvorlige bivirkninger skal anføres først for hver frekvensgruppe.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Hovedpine, svimmelhed, bevidstløshed, dyspnø, hypotension, hjertebanken, takykardi, arytmier. Kvalme, opkastning. Eventuel hypoglykæmi, hypokalæmi.

Behandling:

Symptomatisk behandling. Tæt kontrol af blodtryk. Idet doxazosin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, angives dialyse ikke.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alfa-adrenoceptor-antagonister, ATC-code: C02CA04

Hypertension:

Som følge af en reduktion af den systemiske vaskulære modstand opnås der en klinisk signifikant reduktion af blodtrykket, når Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne gives til hypertensive patienter. Effekten menes at skyldes en selektiv blokering af de alfa-1-adrenoceptorer, der befinder sig i vaskulaturen. Med en daglig dosering opnås der en klinisk signifikant reduktion af blodtrykket hele dagen og 24 timer efter administration af dosis. Flertallet af patienter kontrolleres ved en indledende dosering på 4 mg Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne. Hos patienter med hypertension var blodtryksnænkningen under behandlingen med Doxazosin Winthrop 4 mg med forlænget afgivelse og tilhørende navne den samme målt både i siddende og stående tilstand.

De patienter, som blev behandlet for hypertension med doxazosin-tabletter med øjeblikkelig afgivelse, kan – samtidig med at effekt og tolerabilitet fastholdes - overføres til Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne med forlænget afgivelse. Doseringen kan titreres op efter behov.

Der er ikke observeret tilvænning ved langvarig behandling med doxazosin. Der er sjældent konstateret forhøjet plasmareninaktivitet og takykardi ved langvarig behandling.

Doxazosin har en effektiv virkning på blodlipider med signifikant forhøjelse af forholdet mellem HDL/kolesterol (ca. 4-13 % af baseline-værdierne) og en signifikant reduktion af glycerider og kolesterol. Den kliniske relevans af disse fund er fortsat ukendt.

Behandling med doxazosin har vist sig at medføre regression af venstre ventrikulære hypertrofi, ophobning af trombocytter samt forbedret kapacitet af vævsplasminogenaktivator. Den kliniske relevans af disse fund er fortsat usikker. Endvidere styrker doxazosin insulinsensitiviteten hos patienter med forringet sensitivitet for insulin. Den kliniske relevans for dette fund er også fortsat usikker.

Doxazosin har vist sig ikke at have metaboliske bivirkninger og er egnet til behandling af patienter med samtidig astma, diabetes, dysfunktion i venstre ventrikel eller gigt.

Prostatahyperplasi:

Ved at give Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne til patienter med prostatahyperplasi opnås en signifikant forbedring af urodynamik og symptomer. Denne forbedring sker som følge af en selektiv blokering af alfa-adrenoceptorer, som befinder sig i prostatas muskulære stroma, kapsel- og blærehals. Flertallet af patienter med prostatahyperplasi kontrolleres med en indledende dosering.

Doxazosin har vist sig effektivt at blokere 1A subtypen af alfa-adrenoceptorer, som udgør mere end 70 % af adrenerge subtyper i prostata.

For hele det anbefalede doseringsområde har Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kun mindre eller ingen effekt på blodtrykket i patienter med normotensiv benign prostatahyperplasi (BPH).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter at der gives orale terapeutiske doser, absorberes doxazosin i Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne godt med et maksimalt blodniveau, som opnås i løbet af 6 til 8 timer efter doseringen. Det maksimale plasmaniveau udgør omtrent en tredjedel i forhold til den samme dosering af doxazosin-tabletter med øjeblikkelig afgivelse. Bundniveauet efter 24 timer er imidlertid det samme. De farmakokinetiske egenskaber for Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne og tabletter med forlænget afgivelse indebar en mindre variation i plasmaniveauet. Forholdet mellem top/bund for Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne og tabletter med forlænget afgivelse er mindre end halvdelen af forholdet for doxazosin-tabletter med øjeblikkelig afgivelse. Ved steady state udgjorde den relative biotilgængelighed af doxazosin fra Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne og tabletter med forlænget afgivelse - sammenlignet med tabletter med øjeblikkelig afgivelse - 54 % ved dosering på 4 mg og 59 % ved dosering på 8 mg.

Distribution:

Omtrent 98 % af doxazosinen er proteinbundet i plasma.

Biotransformation:

Metaboliseringen af doxazosin er omfattende med en ekskretion på <5 % i form af uændret produkt. Metaboliseringen af doxazosin sker primært ved O-demetylation og hydroxylation.

Elimering:

Plasmaelimineringen er tofaset og elimineringsens halveringstid er 22 timer, hvilket danner grundlag for dosering en gang dagligt.

Ældre:

Farmakokinetiske studier med doxazosin hos ældre mennesker har ikke udvist nogen signifikant ændring sammenlignet med yngre patienter.

Nyrebeskadigelse:

Farmakokinetiske studier med doxazosin hos patienter med nyreskader viste endvidere ingen signifikant ændring sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Leverforringelse:

Der findes kun begrænsede data for patienter med leverforringelse og for effekten af lægemidler, som vides at påvirke levermetabolismen (fx cimetidin). I et klinisk forsøg med 12 deltagere med moderat leverforringelse resulterede en enkelt dosering af doxazosin i en stigning i AUC på 43 % og et fald i den

orale clearance på ca. 40 %. Doxazosinterapi skal udføres med forsigtighed hos patienter med leverskader (se afsnit 4.4.).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske sikkerhedsdata viser ingen særlig fare for mennesker på grundlag af konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet og karcinogenicitet. Forsøg med drægtige kaniner og rotter med daglige doseringer, som resulterede i plasmakoncentrationer på henholdsvis 4 og 10 gange den humane eksponering ($C_{\max}$ og AUC), viste ingen tegn på fosterskade. Et doseringsregimen på 82 mg/kg/dag (8 gange den humane eksponering) var forbundet med reduceret fosteroverlevelse.

Forsøg med diegivende rotter, som fik en enkelt oral dosering af radioaktivt doxazosin, medførte akkumulering i brystmælken med en maksimal koncentration, som var ca. 20 gange større end moderens plasmakoncentration. Det blev konstateret, at radioaktiviteten krydsede placenta, efter at mærket doxazosin var givet oralt til drægtige rotter.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Polyetylenoxid
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
 α -tocopherol
Butylhydroxytoluen (E321)
Kolloid ren silica
Natrium stearyl fumarat
Methacrylsyre copolymer (Eudragir L30 D-55)
Macrogol 1300-1600
Titaniumdioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler for opbevaringen.

6.5 Emballage (art og indhold)

PVC/PVDC/aluminiumblisterpakke.
Pakningsstørrelser: 28, 30 & 100 tabletter
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, SOM SKAL FREMGÅ AF EMBALLAGENS YDERSIDE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne [Se Bilag I]
Doxazosin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 4 mg doxazosin (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

UDLØB

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne [Se Bilag I]
Doxazosin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

UDLØB

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: OPLYSNINGER TIL BRUGEREN

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne [Se Bilag I] (Doxazosin)

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør IKKE give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne er og kan anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne
3. Hvordan De tage Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne
4. Hvilke mulige bivirkninger Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne har
5. Hvordan De opbevare Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne
6. Yderligere oplysninger

1 HVAD DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTER OG DERMED FORBUNDNE NAVNE ER OG KAN ANVENDES TIL

Doxazosin tilhører gruppen af alfa-blokkere og kan bruges til at behandle højt blodtryk eller symptomer på forstørret prostata hos mænd.

Hos patienter, som tager Doxazosin Winthrop 4 mg, depottabletter og dermed forbundne navne til behandling af højt blodtryk (hypertension), fungerer doxazosin ved at afslappe blodkarrene. Dermed har blodet nemmere ved at løbe igennem karrene, og det hjælper med til at sænke blodtrykket.

Hos patienter med forstørret prostata er dårlig og/eller jævnlig vandladning en normal bivirkning. Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne fungerer ved at afslappe musklen omkring blæreåbningen og prostata, så det bliver nemmere for urinen at passere.

2 HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTER OG DERMED FORBUNDNE NAVNE

De bør ikke tage Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne

- Hvis De har haft en allergisk reaktion (fx kløe, rødmen af huden eller vejrtrækningsproblemer) i forhold til det aktive indholdsstof doxazosin eller andre indholdsstoffer i Doxazosin Winthrop 4 mg, depottabletter og dermed forbundne navne
- Hvis De ved, at De er overfølsom for quinazolin (fx prazosin, terazosin), som er den kemiske familie med medicin, som doxazosin tilhører
- Hvis De ammer
- Hvis De har nogen form for tilstopning eller blokering i urinvejene, infektion i urinvejene eller blæresten
- Hvis De lider af nyreproblemer, ischuria paradoxa (De føler ikke behov for at urinere) eller anuri (kroppen producerer ikke urin)

- Hvis De har eller har haft tilstopning af mave-tarm-kanalen.

Vær særlig forsigtig med at tage Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne

- Hvis De har en hjertesygdom
- Hvis De har en leversygdom
- Hvis De lider af diabetisk autonomneuropati, som er en sygdom, der er forbundet med diabetes og som påvirker nervesystemet.

Før operation eller anæstesi (også hos tandlægen) skal De oplyse lægen eller tandlægen om, at De tager Doxazosin Winthrop 4 mg depottablette og dermed forbundne navne.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne anbefales ikke til børn og unge på grund af manglende klinisk erfaring.

Anvendelse af anden medicin

De skal fortælle det til lægen, hvis De tager et eller flere af følgende lægemidler::

- anden blodtryksregulerende medicin
- smertestillende medicin i form af ikke-steroid anti-inflammatoriske farmaka (NSAID), fx Ibuprofen
- medicin der indeholder Estrogen
- medicin der indeholder Dopamin, Metaraminol, Methoxamin, Adrenalin (Epinephrin) hoste og kold afhjælpning, idet de kan indeholde efedrin, phenylephrin.

Hvis De tager eller for nylig har taget anden medicin, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek. Det gælder også, hvis der er tale om ikke-receptpligtig medicin.

Hvordan man tager Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne sammen med mad og drikkevarer

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kan tages sammen med eller efter et måltid.

Graviditet og amning

De må ikke tage Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne, hvis De er gravid eller ammer. Tal med lægen først.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Doxazosin Winthrop 4 mg og tilhørende navne kan påvirke evnen til at føre eller betjene en maskiner. Dette gælder især første gang De tager tabletterne.

3 HVORDAN DE TAGE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTER OG DERMED FORBUNDNE NAVNE

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne bør altid tages i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. Tal med lægen eller apoteket, hvis der er noget, De føler Dem usikker på eller er i tvivl om. Den normale dosering af Doxazosin Winthrop 4 mg og tilhørende navne er en tablet en gang dagligt. Deres læge kan vælge at øge doseringen til 8 mg. Det er den maksimale dosering af Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne.

Tabletterne skal sluges hele. Lad være med tygge eller knuse dem.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen både sammen med eller efter et måltid. Vælg et tidspunkt på dagen, hvor det passer Dem bedst at tage tabletten. De må ikke ændre doseringen eller holde op med at tage tabletterne uden at have talt med Deres læge først.

Hvis De tager mere Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne end De bør:

Hvis De tager for mange tabletter på en gang, kan De få det dårligt. Hvis De kommer til at tage for mange tabletter, skal De straks kontakte Deres læge eller den nærmeste skadestue..

Hvis De glemmer at tage Doxazin Winthrop 4 mg og dermed forbundne navne

De bør ikke blive urolig. Hvis De glemmer at tage en tablet, så spring doseringen helt over. Fortsæt derefter som før.

Hvis De holder op med at tage Doxazin Winthrop 4 mg og dermed forbundne navne

Fortsæt med at tage tabletterne, indtil lægen beder Dem om at stoppe.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4 HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTER OG DERMED FORBUNDNE NAVNE HAR

Som alle andre lægemidler kan Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Der er rapporteret følgende bivirkninger:

Normale bivirkninger, som ses hos mere end 1 ud af 100 patienter men mindre end 1 ud af 10, omfatter: apatiske muskelkramper, træthed, generel utilpashed eller svaghed, hovedpine, søvnighed, problemer med at se skarpt, hjertebanken, hjertesmerter, svimmelhed, hævelse, mæthed eller døsighed når man står eller ligger (ortostatisk dysregulering), stakåndethed, løbende næse (rhinitis), forstoppelse, mavebesvær, øget ønske eller behov for at lade vandet og forsinket ejakuleringssvækkelse (asteni).

Unormale bivirkninger, som ses hos mere end 1 ud af 1.000 patienter men mindre end 1 ud af 100 patienter omfatter: lavt kaliumindhold i blodet, gig, forhøjet tørst, mareridt, glemsomhed (amnesi), labilitet, rystebevægelse, muskelstivhed, øget tåreproduktion, abnorm lysfølsomhed, ringen for øret (tinnitus), hjerteflimren, angina pectoris, øget eller langsommere hjerteslag, hjerteanfald, lavt blodtryk navnlig når man rejser sig efter at have siddet eller ligget, reduceret blodtilførsel til benene, svimmelhed når man står op (besvimelse), næseblødning, sammentrækning i brystet, hoste, halsbetændelse, manglende appetit eller øget appetit, smagsforstyrrelse, hårtab, hævelse i ansigtet eller led, muskelsmerter, hævelse af led og smerte (ledsmerte), muskelsvækkelse, inkontinens, problemer med eller smerte ved uriner, rødmen, feber (kulderysten) og farvetab.

Sjældne bivirkninger, som ses hos mere end 1 ud af 10.000 patienter men mindre end 1 ud af 1.000, omfatter: lavt blodsukker, depression, rastløshed (agitation), paræstesi, sløret syn, slagtilfælde (cerebrovaskulær forstyrrelse), hævelse af stemmebåndet, abdominal smerte, diarré, opkastning, gulsot, øget leverenzym i blodet, udslæt, kløe og rødmen af huden, impotens, smerte, vedvarende erektion af penis og lav kropstemperatur (navnlig hos ældre).

Meget sjældne bivirkninger, som ses hos færre end 1 ud af 10.000 patienter, omfatter: reduktion af erythrocytter, leukocyter og trombocyter i blodet og forhøjet urea- og creatininniveau i blodet.

De kan føle Dem svag eller svimmel, når De rejser Dem op efter at have siddet eller ligget, navnlig i begyndelsen af behandlingen, eller hvis De begynder på behandlingen igen efter en pause. Hvis det sker, så tag det roligt og sørg for, at De ikke kører bil, betjener en maskine eller udfører anden aktivitet, som kan være farlig, hvis De skulle besvime. Hvis symptomerne fortsætter eller bliver problematiske, så kontakt lægen.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5 HVORDAN DE OPBEVARER DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTER OG DERMED FORBUNDNE NAVNE

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på kartonen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg ders apotek hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6 YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne indeholder

- Det aktive indholdsstof doxazosinmesilat. Hver tablet indeholder det aktive indholdsstof doxazosinmesilat svarende til 4 mg doxazosin.
- Øvrige indholdsstoffer: blanding af polyetylenoxidpræparater indeholdende butylhydroxytoluen (E321), mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvidon, α- tocopherol, kolloid ren silika og natriumstearylfumarat. Tabletten er belagt med methacrylsyre copolymer, kolloid ren silika, macrogol og titaniumdioxid (E171).

Produktets udseende og pakningsstørrelse for Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne

Deres medicin har form af en rund biconvex-depottablet.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletter og dermed forbundne navne fås i blisterpakninger med 28, 30 og 100 tabletter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse

[Udfyldes nationalt]

Fremstiller

Chapeltown Distribution Centre

51 Cart Road, Chapeltown, Sheffield, S35 2PF

Storbritannien

Nærværende lægemiddel er godkendt i medlemsstaterne i EØS med følgende navne

[Udfyldes ved afslutning af proceduren]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den [udfyldes nationalt].