

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ(ΤΙΣ)ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ(ΕΣ) ΜΟΡΦΗ(ΕΣ), ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ(ΕΣ) ΤΟΥ(ΤΩΝ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ(ΩΝ) ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ(ΩΝ), ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΟΔΟ(ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(ΕΣ), ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΚΑΤΟΧΟ(ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

**Επεξηγηματική σημείωση:: Στην απόφαση της Επιτροπής σχετικά με την παραπομπή του άρθρου 29 για φάρμακα που περιέχουν doxazosin mesilate είχαν επισυναφθεί η παρούσα ΠΧΠ, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης, στη μορφή που ίσχυαν τότε.**

**Μετά την απόφαση της Επιτροπής, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα επικαιροποιήσουν τις πληροφορίες για το προϊόν, όπως απαιτείται. Είναι συνεπώς πιθανόν η νέα ΠΧΠ, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης να μην απηχούν το σημερινό ισχύον κείμενο των προαναφερθέντων εγγράφων.**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Όνομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Δανία	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Ηνωμένο Βασίλειο Τηλ.: 00 44 (0) 1483 55 4831 Φαξ: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γερμανία		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Γερμανία Τηλ.: 0049 (0) 81 41 3572 324 Φαξ: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία		Chinoïn Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 ΟΥΓΓΑΡΙΑ Τηλ.: 0036 1 505 0000 Φαξ: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πολωνία		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Γαλλία Τηλ.: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Φαξ: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Όνομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σλοβακία		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Γαλλία Τηλ.: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Φαξ: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Ηνωμένο Βασίλειο Τηλ.: 00 44 (0) 1483 55 4831 Φαξ: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Ηνωμένο Βασίλειο	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ(ΤΩΝ)  
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(ΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ  
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ OF Doxazosin “Winthrop” 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και σχετικές ονομασίες ( βλέπε παράρτημα Ι)

Η CHMP εκτιμά ότι η βιοϊσοδυναμία αποδείχθηκε επαρκώς κατόπιν χορήγησης εφάπαξ δόσης στο πλαίσιο δύο διαφορετικών μελετών βιοϊσοδυναμίας (μελέτη 463/04 και 1995/04-05) καθώς και κατόπιν χορήγησης πολλαπλών δόσεων (μελέτη 5208/02-3) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της CHMP. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στο  $T_{max}$  είναι περιορισμένες και η  $C_{max}$  του δισκίου ελέγχου δεν εμφανίζεται υψηλότερη από εκείνη του καινοτόμου προϊόντος. Είναι απίθανο οι διαφορές αυτές να οδηγήσουν σε σχετικές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το δισκίο ελέγχου απέδειξε σταθερές αποδόσεις εφάπαξ δόσης κατά τη διάρκεια των μελετών και παρείχε επαρκείς διαβεβαιώσεις σχετικά με το γεγονός ότι η σταθερή κατάσταση την οποία υποδεικνύουν τα αποτελέσματα είναι αντιπροσωπευτική και για άλλες παρτίδες. Η μελέτη που αφορά την αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τροφή δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της CHMP. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υπέδειξαν ότι κατά τη χορήγηση του εν λόγω φαρμάκου με τροφή δεν υφίστανται σημαντικές κλινικές διαφορές μεταξύ των δύο προϊόντων. Από το 2002 περισσότερα από 44.000.000 δισκία γενόσημου φαρμάκου αυτής της μορφής έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά και χιλιάδες είναι τα άτομα εκείνα που έχουν αλλάξει την αγωγή τους από το πρωτότυπο ιδιοσκεύασμα στο γενόσημο. Έως σήμερα δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται δυνητικά με την ταχύτερη αποδέσμευση δοξαζοσίνης. Η εταιρεία δεσμεύθηκε, επιπλέον, με τη διεξαγωγή εποπτικού ελέγχου κατόπιν χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω προϊόν. Συμπερασματικά, καταδεικνύεται επαρκώς η ουσιαστική ομοιότητα μεταξύ των δύο προϊόντων. Οι οποιοσδήποτε αμφιβολίες υπάρχουν σχετικά με την ουσιαστική ομοιότητα θα διασαφηνιστούν μέσω δέσμευσης για εποπτικό έλεγχο, ο οποίος θα πραγματοποιηθεί κατόπιν χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, του αιτούντος. Η CHMP εκτιμά ότι το προϊόν δεν διαφέρει σημαντικά από το πρωτότυπο ιδιοσκεύασμα από άποψη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

### ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(ΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- ότι σκοπός της παραπομπής ήταν να επέλθει συμφωνία σχετικά με το κατά πόσο το Doxazosin “Winthrop” 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης διαφέρουν σημαντικά ως προς τον τρόπο αποδέσμευσης του πρωτότυπου ιδιοσκευάσματος, με αυξημένο ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ζάλη και υπόταση, κατά πόσο υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην απόδοση των δοκιμαστικών παρτίδων στη φάση εφάπαξ δόσης των μελετών 5208 και 1995 καθώς και κατά πόσο ο αιτών έχει παρεκκλίνει από τις κατευθυντήριες γραμμές της CHMP ως προς το σχεδιασμό των μελετών βιοϊσοδυναμίας και ιδιαιτέρως ως προς την επίδραση της τροφής και το ενδεχόμενο η παρέκκλιση αυτή να οδηγήσει στην έλλειψη της δέουσας προσοχής για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ των προϊόντων,
- ότι είναι απίθανο οι δυνητικές διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του γενόσημου να επηρεάσουν τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ),
- ότι η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που πρότεινε ο αιτών αξιολογήθηκαν βάσει των εγγράφων τεκμηρίωσης που υποβλήθηκαν, την επιστημονική συζήτηση στο πλαίσιο της επιτροπής και τη νέα διατύπωση που προτείνεται στη νέα κατευθυντήρια οδηγία για την ΠΧΠ του Οκτωβρίου 2005 και την τελευταία έκδοση των προτύπων που καθορίστηκαν από την ομάδα εξέτασης της ποιότητας των εγγράφων (QRD)

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της(των) άδειας(ών) κυκλοφορίας για την(τις) οποία(ες) η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η σήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ

για το Doxazosin “Winthrop” 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ  
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doxazosin Winthrop 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και σχετικές ονομασίες [βλ. Παράρτημα Ι]

## 2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg doxazosin (ως mesilate).

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Λευκά στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία με την επιγραφή “DL” στη μία πλευρά.

## 4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση

Συμπτωματική θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταποθούν ολόκληρα με επαρκή ποσότητα υγρού. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να μασώνται, να σπάζονται ή να συνθλίβονται.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 8 mg doxazosin μία φορά ημερησίως.

*Ιδιοπαθής υπέρταση:*

Ενήλικες: Συνήθως 4 mg doxazosin μία φορά ημερησίως. Εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg doxazosin μία φορά ημερησίως.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μοναδικός παράγοντας ή σε συνδυασμό με κάποιο άλλο φαρμακευτικό προϊόν, π.χ. ένα διουρητικό θειαζίδης, έναν αποκλειστή του βήτα-αδρενεργικού υποδοχέα, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου ή έναν αναστολέα ACE.

*Συμπτωματική θεραπεία της υπερπλασίας του προστάτη:*

Ενήλικες: Συνήθως 4 mg doxazosin μία φορά ημερησίως. Εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg doxazosin μία φορά ημερησίως.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) οι οποίοι είναι είτε υπερτασικοί είτε έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση, καθώς οι μεταβολές της πίεσης του αίματος σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση είναι κλινικά σημαντικές. Στους υπερτασικούς ασθενείς, αυτές οι παθήσεις αντιμετωπίζονται και οι δύο ταυτόχρονα.

*Ηλικιωμένοι:* Ίδια δοσολογία όπως και για τους ενήλικες.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:* Καθώς δεν υπάρχει μεταβολή στην φαρμακοκινητική σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και επειδή δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης doxazosin επιδεινώνουν την υπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, η συνήθης δόση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:* Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ενδείξεις μειωμένης ηπατικής

λειτουργίας. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία και συνεπώς η χρήση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης doxazosin δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

*Παιδιά και έφηβοι:* Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω έλλειψης κλινικής εμπειρίας.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, άλλες κιναζολίνες (π.χ. prazosin, terazosin), ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Καλοήθης υπερπλασία και ταυτόχρονη συμφόρηση της άνω ουροφόρου οδού, χρόνιες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών ή πέτρες στην κύστη
- Υπερχείλιση της κύστης, ανουρία ή προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια
- Ιστορικό οισοφαγίας ή γαστρεντερικής απόφραξης ή μειωμένης διαμέτρου αυλού της γαστρεντερικής οδού
- Γαλουχία.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

*Ασθενείς με οξείες καρδιακές νόσους:*

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με τις ακόλουθες οξείες καρδιακές νόσους: Πνευμονικό οίδημα ως αποτέλεσμα αορτικής ή μιτροειδικής στένωσης, καρδιακή ανεπάρκεια σε υψηλή παροχή, καρδιακή ανεπάρκεια δεξιάς καρδιάς ως αποτέλεσμα πνευμονικής εμβολής ή περικαρδιακής εξίδρωσης και καρδιακή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας με χαμηλή πίεση πλήρωσης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με έναν ή περισσότερους επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης doxazosin δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδικός παράγοντας για θεραπεία υπέρτασης πρώτης γραμμής, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας.

Κατά την έναρξη της θεραπείας ή αύξηση της δόσης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα φαινομένων στάσεως, π.χ. υπόταση και λιποθυμία. Σε ασθενείς υπό θεραπεία για καλοήγη υπερπλασία του προστάτη που δεν έχουν υπέρταση, οι μεταβολές στη μέση αρτηριακή πίεση είναι μικρές, εντούτοις παρατηρείται υπόταση, ζάλη και κόπωση στο 10 – 20% των ασθενών, ενώ οίδημα και δύσπνοια παρατηρείται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε υποτασικούς ασθενείς ή ασθενείς με γνωστή ορθοστατική δυσρυθμία, οι οποίοι λαμβάνουν δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης doxazosin για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (BPH). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο τραυματισμού και τα μέτρα προφύλαξης που πρέπει να λάβουν ώστε να ελαχιστοποιήσουν τα ορθοστατικά συμπτώματα.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:*

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ενδείξεις ήπιας έως μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 5.2). Εφόσον δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η χρήση του προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται. Συνιστάται επίσης προσοχή όταν τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης doxazosin χορηγούνται παράλληλα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν τον ηπατικό μεταβολισμό (π.χ. cimetidine).

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος και την απέκκριση του βανιλλομανδελικού οξέος μέσω των ούρων. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των εργαστηριακών δεδομένων.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το doxazosin δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος (98%). Δεδομένα *in vitro* στο ανθρώπινο πλάσμα καταδεικνύουν ότι το doxazosin δεν επηρεάζει τη δέσμευση της διγοξίνης, ουαρφαρίνης, φαινυτοΐνης και ινδομεθακίνης σε πρωτεΐνες. Το doxazosin χορηγήθηκε μαζί με διουρητικά θειαζίδης, φουροσεμίδη, βήτα-αποκλειστές, αντιβιοτικά, υπογλυκαιμικούς παράγοντες λαμβανόμενους από το στόμα, ουρικοζουρικούς παράγοντες ή αντιπηκτικά χωρίς ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο. Το doxazosin ενισχύει τη δράση άλλων αντυπερτασικών φαρμάκων όσον αφορά τη μείωση της πίεσης του αίματος. Μη στεροειδή αντιρρευματικά φάρμακα ή οιστρογόνα μπορεί να μειώσουν την αντυπερτασική δράση του doxazosin. Συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες μπορεί να μειώσουν την αντυπερτασική δράση του doxazosin, ενώ το doxazosin μπορεί να μειώσει την πίεση του αίματος και τις αγγειακές αντιδράσεις στην ντοπαμίνη, εφεδρίνη, επινεφρίνη, μεταραμινόλη, μεθοξαμίνη και φαινυλεφρίνη.

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με παράγοντες που επηρεάζουν τον ηπατικό μεταβολισμό.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης doxazosin σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν μειωμένη επιβίωση του εμβρύου σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν υπάρχει σαφής ανάγκη.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες αντενδείκνυνται κατά την περίοδο της γαλουχίας, καθώς το προϊόν συσσωρεύεται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3) και δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του φαρμακευτικού προϊόντος στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Εναλλακτικά, η γαλουχία πρέπει να διακοπεί, σε περίπτωση που η θεραπεία με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες είναι αναπόφευκτη.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες έχουν ήπια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων οφείλεται κυρίως στις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις κλινικές δοκιμές με ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη αντιστοιχεί με αυτό που παρατηρείται στην υπέρταση.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $> 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $> 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $> 1/10\ 000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ).

*Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:*

Πολύ σπάνιες: Μείωση ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:*

Όχι συχνές: δίψα, υποκαλιαιμία, ουρική αρθρίτιδα

Σπάνιες: υπογλυκαιμία

Πολύ σπάνιες: αύξηση στην ουρία ορού.

*Ψυχιατρικές διαταραχές:*

Συχνές: απάθεια

Όχι συχνές: εφιάλτες, αμνησία, συναισθηματική αστάθεια

Σπάνιες: κατάθλιψη, ταραχή

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*

Συχνές: μυϊκές κράμπες, κόπωση, κακουχία, κεφαλαλγία, υπνηλία

Όχι συχνές: τρόμος, μυϊκή ακαμψία

Σπάνιες: παραισθησία

*Οφθαλμικές διαταραχές:*

Συχνές: διαταραχές της προσαρμογής

Όχι συχνές: δακρύρροια, φωτοφοβία

Σπάνιες: θολή όραση

*Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:*

Όχι συχνές: βόμβος

*Καρδιακές διαταραχές:*

Συχνές: αίσθημα παλμών, θωρακικός πόνος

Όχι συχνές: αρρυθμία, στηθάγχη, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, έμφραγμα του μυοκαρδίου

*Αγγειακές διαταραχές:*

Συχνές: ίλιγγος, ζάλη, οίδημα, ορθοστατική δυσρυθμία

Όχι συχνές: ορθοστατική υπόταση, περιφερική ισχαιμία, λιποθυμία

Σπάνιες: αγγειοεγκεφαλικές διαταραχές

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:*

Συχνές: δύσπνοια, ρινίτιδα

Όχι συχνές: ρινορραγία, βρογχόσπασμοι, βήχας, φαρυγγίτιδα

Σπάνιες: οίδημα του λάρυγγα

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:*

Συχνές: δυσκοιλιότητα, δυσπεψία

Όχι συχνές: ανορεξία, αυξημένη όρεξη, διαταραχές της γεύσης

Σπάνιες: κοιλιακή δυσφορία, διάρροια, έμετος

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

Σπάνιες: ίκτερος, αυξημένες ηπατικές τιμές

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Όχι συχνές: αλωπεκία, οίδημα του προσώπου/γενικό οίδημα

Σπάνιες: εξάνθημα, κνησμός, πορφύρα

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:*

Όχι συχνές: μυαλγία, οίδημα των αρθρώσεων/αρθραλγία, μυϊκή αδυναμία

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Συχνές: έπειξη για ούρηση, αυξημένη ούρηση, καθυστερημένη εκσπερμάτιση

Όχι συχνές: ακράτεια ούρων, διαταραχές της ούρησης, δυσουρία

Σπάνιες: ανικανότητα, πριαπισμός

Πολύ σπάνιες: αύξηση της κρεατινίνης ορού.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:*

Συχνές: αδυναμία

Όχι συχνές: εξάψεις, πυρετός/ρίγη, ωχρότητα

Σπάνιες: υποθερμία στους ηλικιωμένους

*Ειδική προσοχή:*

Κατά την έναρξη της θεραπείας, είναι πιθανό να παρουσιαστεί ορθοστατική υπόταση και σε σπάνιες περιπτώσεις λιποθυμία, ειδικά σε πολύ υψηλές δόσεις, αλλά επίσης κατά τη συνέχιση της θεραπείας μετά από περίοδο διακοπής.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

*Συμπτώματα:*

Κεφαλαλγία, ζάλη, απώλεια συνείδησης, λιποθυμία, δύσπνοια, υπόταση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αρρυθμία. Ναυτία, έμετος. Πιθανώς υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία.

*Θεραπεία:*

Συμπτωματική θεραπεία. Στενή παρακολούθηση της πίεσης του αίματος. Εφόσον το doxazosin δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος, δεν συνιστάται αιμοκάθαρση.

## **5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές του άλφα-αδρενεργικού υποδοχέα,

Κωδικός ATC: C02CA04

*Υπέρταση:*

Η χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικών ονομασιών σε υπερτασικούς ασθενείς προκαλεί μια κλινικά σημαντική μείωση στην πίεση του αίματος ως αποτέλεσμα μιας μείωσης στη συστηματική αγγειακή αντίσταση. Αυτή η δράση πιστεύεται ότι προκύπτει από τον επιλεκτικό αποκλεισμό των άλφα-1-αδρενεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στο αγγειακό σύστημα. Με δοσολογία μία φορά ημερησίως, κλινικά σημαντικές μειώσεις στην πίεση του αίματος είναι παρούσες καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας καθώς και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η πλειοψηφία των ασθενών ελέγχονται με την αρχική δόση των 4 mg {επινοηθείσα ονομασία}. Σε ασθενείς με υπέρταση, η μείωση στην πίεση του αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες ήταν όμοια τόσο στην καθιστή όσο και στην όρθια στάση.

Ασθενείς που λαμβάνουν δισκία doxazosin άμεσης αποδέσμευσης κατά της υπέρτασης μπορούν να αλλάξουν σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες και η δόση να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω ανάλογα με τις ανάγκες της θεραπείας, ενώ διατηρείται η δράση και η ανεκτικότητα.

Δεν παρατηρήθηκε εξοικείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπεία με doxazosin. Σπάνια παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος και ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας.

Το doxazosin έχει ευεργετική δράση στα λιπίδια του αίματος με σημαντική αύξηση του λόγου HDL/ολικής χοληστερόλης (περ. 4-13% των τιμών γραμμής αναφοράς) και σημαντική μείωση στα ολικά γλυκερίδια και στην ολική χοληστερόλη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ακόμα άγνωστη.

Η θεραπεία με doxazosin καταδείχθηκε ότι προκαλεί υποτροπή της υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, αναστολή της συσώρευσης αιμοπεταλίων, καθώς και αυξημένη δράση του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ακόμα αβέβαιη. Επιπλέον, το doxazosin βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη των ασθενών με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά όσον αφορά και αυτό το εύρημα, η κλινική σημασία είναι ακόμα αβέβαιη.

Το doxazosin καταδείχθηκε ότι είναι ελεύθερο μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών και είναι κατάλληλο για τη θεραπεία ασθενών με συνυπάρχον άσθμα, διαβήτη, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή ουρική αρθρίτιδα.

#### *Υπερπλασία του προστάτη:*

Η χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικών ονομασιών σε ασθενείς με υπερπλασία του προστάτη επιφέρει σημαντική βελτίωση στην ουροδυναμική και στα συμπτώματα, ως αποτέλεσμα ενός επιλεκτικού αποκλεισμού των άλφα-αδρενεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στο μυϊκό στρώμα του προστάτη, στην κάψα και στον αυχένα της κύστης.

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπερπλασία του προστάτη ελέγχονται με την αρχική δόση.

Το doxazosin καταδείχθηκε ότι είναι ένας αποτελεσματικός αποκλειστής του υποτύπου 1A των άλφα-αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι αποτελούν το 70% και άνω των αδρενεργικών υποτύπων στον προστάτη.

Σε όλο το εύρος της συνιστώμενης δοσολογίας, τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες έχουν ελάχιστη μόνο ή καμία επίδραση στην πίεση του αίματος σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### *Απορρόφηση:*

Μετά τη χορήγηση των θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, το doxazosin που περιέχεται στα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες απορροφάται καλά φθάνοντας σταδιακά σε μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6 έως 8 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος είναι περίπου το ένα τρίτο εκείνων της ίδιας δόσης των δισκίων doxazosin άμεσης αποδέσμευσης. Τα κατώτατα επίπεδα στις 24 ώρες είναι, εντούτοις, όμοια. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του doxazosin που περιέχεται στα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες οδηγούν σε μια μικρή διακύμανση στα επίπεδα πλάσματος. Ο λόγος μέγιστου/ελάχιστου επιπέδου των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικών ονομασιών είναι μικρότερος από το μισό εκείνου των δισκίων doxazosin άμεσης αποδέσμευσης.

Σε σταθερή κατάσταση, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του doxazosin από τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες σε σύγκριση με τη μορφή άμεσης αποδέσμευσης ήταν 54% στη δόση 4 mg και 59% στη δόση 8 mg.

#### *Κατανομή:*

Περ. 98% του doxazosin δεσμεύεται σε πρωτεΐνες στο πλάσμα.

#### *Βιομετασχηματισμός:*

Το doxazosin μεταβολίζεται εκτεταμένα και απεκκρίνεται σε ποσοστό <5% ως αμετάβλητο προϊόν. Το doxazosin μεταβολίζεται κυρίως μέσω Ο-απομεθυλίωσης και υδροξυλίωσης.

#### *Απέκκριση:*

Η απέκκριση πλάσματος είναι διφασική, με ημίσεια ζωή τερματικής απέκκρισης 22 ωρών, το οποίο αποτελεί τη βάση για δοσολογία μία φορά ημερησίως.

#### *Ηλικιωμένοι:*

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες με doxazosin σε ηλικιωμένους δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες με doxazosin σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία επίσης δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σχετικά με τις επιδράσεις εκείνων των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τον ηπατικό μεταβολισμό (π.χ. σιμετιδίνη). Σε μια κλινική μελέτη με 12 συμμετέχοντες με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, η χορήγηση μεμονωμένης δόσης doxazosin είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση του AUC κατά 43% και μια μείωση στην στοματική κάθαρση κατά περ. 40%. Η θεραπεία με doxazosin σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δεν δείχνουν ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μελέτες σε κυοφορούντα κουνέλια και αρουραίους σε ημερήσιες δόσεις που είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις πλάσματος 4 και 10 φορές την ανθρώπινη έκθεση ( $C_{max}$  και AUC), αντίστοιχα, δεν έδωσαν ενδείξεις βλάβης στο έμβρυο. Μια αγωγή δοσολογίας 82 mg/kg/ημερησίως (8 φορές την ανθρώπινη έκθεση) συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση του εμβρύου.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε μεμονωμένη δόση ραδιενεργού doxazosin έδειξαν συσσώρευση στο μητρικό γάλα με μέγιστη συγκέντρωση περίπου 20 φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωση στο πλάσμα της μητέρας. Η ραδιενέργεια βρέθηκε ότι διαπερνά τον πλακούντα μετά από στοματική χορήγηση σεσημασμένου doxazosin σε κυοφορούντες αρουραίους.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Οξείδιο πολυαιθυλενίου  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Povidone  
α-τοκοφερόλη  
Βουτυλυδροξυτολουένιο (E321)  
Κολλοειδής άνυδρη πυριτία  
Στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο  
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος (Eudragir L30 D-55)  
Macrogol 1300-1600  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία PVC/PVDC/blister αλουμινίου.  
Μεγέθη συσκευασίας: 28, 30 & 100 δισκία  
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

### **7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

### **8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

### **9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

### **10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί για κάθε χώρα]  
Doxazosin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg doxazosin (ως mesilate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί για κάθε χώρα]  
Doxazosin

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί για κάθε χώρα]  
(Doxazosin)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. ΔΕΝ πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης περιέχει:**

1. Τι είναι τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες και ποια είναι η χρήση τους
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσονται τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες
6. Λοιπές πληροφορίες

**1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ [ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι] ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ**

Το Doxazosin ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται άλφα-αποκλειστές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την υπερπλασία του προστάτη στους άνδρες.

Σε ασθενείς που παίρνουν δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση), το doxazosin λειτουργεί χαλαρώνοντας τα αιμοφόρα αγγεία έτσι ώστε το αίμα να περνά ευκολότερα μέσα από αυτά, βοηθώντας στη μείωση της πίεσης του αίματος.

Σε ασθενείς με υπερπλασία του αδένου του προστάτη, μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η κακή ή/και συχνή ούρηση. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες λειτουργούν χαλαρώνοντας τον μυ γύρω από την έξοδο της κύστης και τον αδένου του προστάτη, επιτρέποντας την ευκολότερη διέλευση των ούρων.

**2 ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ**

### **Μην χρησιμοποιήσετε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες**

- σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης (π.χ. κνησμός, κοκκίνισμα του δέρματος ή αναπνευστική δυσχέρεια) στη δραστική ουσία, doxazosin, ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του {επινοηθείσα ονομασία}
- εάν γνωρίζετε ότι έχετε ευαισθησία στις κινολίνες (π.χ. prazosin, terazosin) η οποία είναι η χημική οικογένεια φαρμάκων στην οποία ανήκει το doxazosin
- σε περίπτωση που θηλάζετε.
- εάν έχετε οποιοδήποτε είδους συμφόρηση ή απόφραξη των ουροφόρων οδών, λοίμωξη των ουροφόρων οδών ή πέτρες στην κύστη
- εάν υποφέρετε από νεφρικά προβλήματα, ακράτεια υπερχειλίσης (δεν αισθάνεστε την ανάγκη για ούρηση) ή ανουρία (το σώμα σας δεν παράγει ούρα)
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν οποιασδήποτε μορφής απόφραξη της γαστρεντερικής οδού.

### **Προσέξτε ιδιαίτερα με τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες**

- εάν πάσχετε από καρδιοπάθεια
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο
- εάν πάσχετε από διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια, νόσος η οποία σχετίζεται με το διαβήτη και επηρεάζει το νευρικό σύστημα.

Πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή αναισθησία, ακόμα και σε οδοντίατρο, πρέπει να ενημερώστε το γιατρό ή τον οδοντίατρό σας ότι παίρνετε {επινοηθείσα ονομασία}.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω έλλειψης κλινικής εμπειρίας.

### **Λήψη άλλων φαρμάκων**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ήδη παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα
- παυσίπονα NSAID (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) π.χ. ιβουπροφένη
- φάρμακα που περιέχουν οιστρογόνα
- φάρμακα που περιέχουν ντοπαμίνη, μεταραμινόλη, μεθοξαμίνη, αδρεναλίνη (επινεφρίνη) φάρμακα κατά του βήχα και του κρυώματος, καθώς μπορεί να περιέχουν εφεδρίνη, φαινυλεφρίνη.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

### **Λήψη των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικών ονομασιών με τροφές και ποτά**

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορούν να ληφθούν μαζί με το γεύμα ή μετά από αυτό.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην χρησιμοποιήσετε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε πρώτα τη συμβουλή του γιατρού σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανών, ειδικά όταν αρχίζετε να παίρνετε τα δισκία για πρώτη φορά.

## **3 ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ**

Να παίρνετε πάντοτε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες ακριβώς όπως σας συμβούλευσε ο γιατρός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Η συνηθισμένη δόση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικών ονομασιών είναι ένα δισκίο ως μονοδόση κάθε μέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να αυξήσει τη δόση σας σε 8mg. Αυτή είναι η μέγιστη δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικών ονομασιών.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μην τα μασάτε ή τα συνθλίβετε.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορούν να ληφθούν οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή μετά από αυτά. Διαλέξτε μια βολική ώρα και παίρνετε το δισκίο σας αυτή την ώρα κάθε μέρα. Μην αλλάζετε τη δόση ή διακόπτετε τη λήψη των δισκίων εάν δεν έχετε πρώτα ενημερώσει το γιατρό σας.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες από την κανονική:**

Η ταυτόχρονη λήψη πολλών δισκίων μαζί μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε άσχημα. Σε περίπτωση λήψης πολλών δισκίων μαζί, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή με το κοντινότερο νοσοκομειακό κέντρο ατυχημάτων.

**Εάν ξεχάσατε να πάρετε το {επινοηθείσα ονομασία}:**

Μην ανησυχήσετε. Εάν ξεχάσατε να πάρετε το δισκίο σας, αγνοήστε τελείως αυτή τη δόση. Μετά συνεχίστε όπως πριν.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {επινοηθείσα ονομασία}:**

Συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **4 ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους του ανθρώπους.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 100 ασθενείς αλλά σε λιγότερους από 1 στους 10, περιλαμβάνουν απάθεια, μυϊκές κράμπες, κόπωση, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή αδυναμίας, πονοκέφαλο, υπνηλία, προβλήματα εστίασης των οφθαλμών, αίσθημα παλμών, θωρακικό πόνο, ίλιγγο, ζάλη, πρήξιμο, αίσθημα λιποθυμίας ή ζάλη κατά την αλλαγή από καθιστή ή ύπτια σε όρθια στάση (ορθοστατική δυσρυθμία), αναπνευστική δυσχέρεια, καταρροή (ρινίτιδα), δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, αυξημένη επιθυμία ή ανάγκη για ούρηση και καθυστερημένη εκσπερμάτιση, αδυναμία.

Οι όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 1.000 ασθενείς αλλά σε λιγότερους από 1 στους 100, περιλαμβάνουν χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, ουρική αρθρίτιδα, αυξημένο αίσθημα δίψας, εφιάλτες, αμνησία, συναισθηματική αστάθεια, τρόμο, μυϊκή ακαμψία, αυξημένη δακρύρροια, μη φυσιολογική δυσανεξία στο φως, βόμβο στα αυτιά (εμβοή), καρδιακό πτερυγισμό, στηθάγχη, αύξηση ή μείωση του καρδιακού ρυθμού, καρδιακή προσβολή, χαμηλή πίεση του αίματος ειδικά κατά την αλλαγή από καθιστή ή ύπτια σε όρθια στάση, μειωμένη παροχή αίματος στα άκρα, ζάλη σε όρθια στάση (λιποθυμία), ρινορραγίες, σφίξιμο στο στήθος, βήχα, φλεγμονή του λαιμού, απώλεια όρεξης ή αυξημένη όρεξη, διαταραχές της γεύσης, τριχόπτωση, πρήξιμο του προσώπου και των αρθρώσεων, μυαλγία, πρήξιμο και πόνο των αρθρώσεων (αρθραλγία), μυϊκή αδυναμία, ακράτεια, δυσκολία ή πόνο κατά την ούρηση, εξάψεις, πυρετό (ρίγη) και ωχρότητα.

Οι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς αλλά σε λιγότερους από 1 στους 1.000, περιλαμβάνουν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, κατάθλιψη, ανησυχία (ταραχή), μυρμηκίαση, θολή όραση, εγκεφαλικό επεισόδιο (αγγειοεγκεφαλική διαταραχή), πρήξιμο των φωνητικών χορδών, κοιλιακό πόνο, διάρροια, έμετο, ίκτερο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα, εξάνθημα, κνησμό ή κοκκίνισμα του δέρματος, ανικανότητα, επώδυνη, επίμονη στύση του πέους και υποθερμία (ειδικά στους ηλικιωμένους).

Οι πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρούνται σε λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς, περιλαμβάνουν μείωση των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στο αίμα και αύξηση των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης στο αίμα.

Μπορεί να αισθανθείτε λιποθυμία ή ζάλη όταν σηκωθείτε σε όρθια στάση από κατιστή ή ύπτια στάση, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν ξαναρχίζετε τη θεραπεία μετά από περίοδο διακοπής. Εάν συμβεί αυτό, μην ανησυχήσετε αλλά βεβαιωθείτε ότι δεν οδηγείτε, χειρίζεστε μηχανήματα ή εκτελείτε οποιαδήποτε δραστηριότητα η οποία θα μπορούσε να είναι επικίνδυνη σε περίπτωση που λιποθυμήσετε. Εάν αυτά τα συμπτώματα επιμένουν ή αποτελούν πρόβλημα, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Εάν κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **5 ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ}:**

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6 ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Τι περιέχει το Doxazosin Winthrop 4 mg - δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και σχετικές ονομασίες:**

- Η δραστική ουσία είναι doxazosin mesilate. Κάθε δισκίο περιέχει το δραστικό συστατικό doxazosin mesilate, ισοδύναμο με 4mg doxazosin.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μείγματα σκευασμάτων οξειδίου του πολυαιθυλενίου που περιέχουν βουτυλυδροξυτολουένιο (E321), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ρονιδόνη, α- τοκοφερόλη, κολλοειδή άνυδρη πυριτία και στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο. Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος, κολλοειδή άνυδρη πυριτία, macrogol και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

**Εμφάνιση του Doxazosin Winthrop 4 mg - δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και σχετικές ονομασίες και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το φάρμακό σας είναι στη μορφή στρογγυλού αμφίκυρτου λευκού δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Doxazosin Winthrop 4 mg και σχετικές ονομασίες διατίθενται σε συσκευασίες blister των 28, 30 και 100 δισκίων.

**Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός:**

**Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:**

[Να συμπληρωθεί για την κάθε χώρα]

**Παραγωγός:**

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Ηνωμένο Βασίλειο

**Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στα Κράτη-Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) υπό τις ακόλουθες ονομασίες:**

[Να συμπληρωθεί κατά την οριστική ολοκλήρωση της διαδικασίας]

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις [να συμπληρωθεί για κάθε χώρα].**