

I LISA

ESILDISEGA SEOTUD RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIGITI

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC), märgistus ja pakendi infoleht moodustasid vastavalt artiklile 29 doksasosiinmesülaat sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst oli sel ajal kehtiv.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC), märgistus ja pakendi infoleht tingimata kajastada praegust teksti.

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Taani	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Ühendkuningriik Tel 00 44 (0) 1483 55 4831 Faks 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt (prolongeeritult) vabastavad tabletid	Suukaudne
Saksamaa		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Saksamaa Tel 0049 (0) 81 41 3572 324 Faks 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Ungari		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 UNGARI Tel 0036 1 505 0000 Faks 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Poola		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Prantsusmaa Tel 0033 (0) 1 57 63 33 33 Faks 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Slovakkia		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Prantsusmaa Tel 0033 (0) 1 57 63 33 33 Faks 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Ühendkuningriik Tel 00 44 (0) 1483 55 4831 Faks 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Ühendkuningriik		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Ühendkuningriik	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oli arvamisel, et bioekvivalentsus tõestati piisavalt ühe annuse manustamise bioekvivalentsuse kahes eri uuringus (uuringud 463/04 ja 1995/04-05) ning mitme annuse manustamise uuringus (5208/02-3), mis tehti vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee suunistele. Täheldatud erinevused suuruses T_{max} on väikesed ja uuritava tableti C_{max} ei ole suurem kui innovaatortabletil. On vähe tõenäoline, et need erinevused tekitaksid kliiniliselt olulisi kõrvalmõjusid. Uuritav toode osutas ühelaadset ühe annuse toimet kõigis uuringutes ja on piisavalt veenev, et saadud tulemused on esinduslikud muude partiide suhtes. Toiduga koostoime uuringut ei tehtud vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee suunistele. Selle uuringu tulemused näitavad siiski, et toiduga koos manustamisel ei ole toodete mõjus kliiniliselt olulisi erinevusi. Alates 2002. aastast on turustatud üle 44 000 000 selle koostisega geneerilise tableti ja tuhanded inimesed on vahetanud originaalravimi geneerilise ravimi vastu. Praeguseini ei ole teatatud kõrvalmõjudest, mis võivad olla seotud doksasosiini kiirema vabanemisega. Ettevõtte on spetsiaalselt kohustunud jälgima ravimit pärast selle turule toomist. Kokkuvõtteks võib öelda, et oluline sarnasus on piisavalt tõendatud. Mis tahes edasisi kahtlusi olulise sarnasuse osas lahendab taotleja tahe jälgida ravimit pärast selle turule toomist. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvab, et käesolev toode ei erine oluliselt originaalravimist efektiivsuse ega ohutuse osas.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- esildise tegemise eesmärk oli leppida kokku, kas Doxaasosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid erinevad toimeaine vabastamise profiili poolest oluliselt originaalravimist, kui on olemas oht suurendada kõrvalnähtude, näiteks peapöörituse ja hüpotensiooni sagedust; kas ühe annuse uuringutes 5208 ja 1995 kasutatud partiide toimes oli olulisi erinevusi; ning kas taotleja on eiranud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee bioekvivalentsuse uuringute ülesehituse suuniseid, eelkõige koostoimes toiduga, kui on võimalik, et puudus piisav tundlikkus, et leida erinevust toodete vahel;
- on vähe tõenäoline, et võimalikud erinevused võrdluspreparaadi ja geneeriliste versioonide vahel mõjutaksid ravimi omaduste kokkuvõtte sisu;
- taotleja soovitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte on hinnatud esitatud dokumentide, komitees toimunud teadusliku arutelu ja 2005. aasta oktoobris uuendatud juhendi alusel koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja kvaliteedi uuringu andmete uusima vormi soovitatava uue sõnastuse järgi,

soovib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee anda müügiloa/müügiload Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ja sellega seotud nimetustele (vt I lisa), mille ravimiomaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused [vt Lisa I]

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett.

Valged, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud "DL".

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võib võtta koos söögiga või ilma. Tabletid tuleb neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ei tohi närida, tükeldada ega purustada.

Maksimaalne soovitatav annus on 8 mg doksasosiini üks kord ööpäevas.

Essentsiaalne hüpertensioon:

Täiskasvanud: Tavaline annus on 4 mg doksasosiini üks kord ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib doksasosiini annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võib kasutada nii üksi kui ka kombinatsioonis teise ravimiga, näiteks tiasiiddiureetikumi, beeta-adrenoblokaatori, kaltsiumikanali antagonistiga või AKE inhibiitoriga.

Eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomaatiline ravi:

Täiskasvanud: Tavaline annus on 4 mg doksasosiini üks kord ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib doksasosiini annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võib kasutada nii hüpertensiivsetel kui ka normotensiivsetel eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel, sest vererõhu langus normotensiivsetel patsientidel on kliiniliselt ebaoluline. Hüpertensiivsetel patsientidel ravitakse mõlemat haigusseisundit üheaegselt.

Eakad patsiendid: Samasugused annustamise soovitused kui täiskasvanutel.

Neerukahjustusega patsiendid: Kuna neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ravimi farmakokineetikas muutusi ei esine ja kuna ei ole täheldatud, et doksasosiini prolungeeritult vabastavad tabletid halvendaksid olemasolevat neerukahjustust, võib neil patsientidel kasutada tavapäraseid annuseid.

Maksakahjustusega patsiendid: Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi tuleb maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravimise kliiniline kogemus puudub ja seetõttu ei soovitata neil doksasosiini prolungeeritult vabastavaid tablette kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid: Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi ei soovitata kliinilise kogemuse puudumise tõttu lastel ja noorukitel kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Eesnäärme healoomuline suurenemine ja samaaegne ülemiste kuseteede kongestioon, kuseteede kroonilised nakkused või põiekivid.
- Ülevooluinkontinents, anuuria või progresseeruv neerupuudulikkus.
- Varem esinenud söögitoru või gastrointestinaalne obstruktsioon või gastrointestinaaltrakti valendiku läbimõõdu vähenemine.
- Imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ägedate südamehaigustega patsiendid:

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi tuleb järgmiste südamehaigustega patsientidele manustada ettevaatusega: kopsuturse aordi või mitraalklapi stenoosi tõttu, kõrge minutimahuga südamepuudulikkus, parempoolne südamepuudulikkus kopsuemboolia või perikardiaalse efusiooni tõttu ja vasakpoolne ventrikulaarne südamepuudulikkus madala täitumisrõhu tõttu.

Hüpertensioonilistel patsientidel, kellel on üks või rohkem täiendavat kardiovaskulaarse haiguse riskifaktorit, ei tohi südamepuudulikkuse tekkimise suurenenud riski tõttu kasutada doksasosiini prolungeeritult vabastavaid tablette üksi esmavaliku ravimina.

Ravi alustamisel või annuse suurendamisel tuleb patsienti jälgida, et minimeerida võimalikke posturaalseid toimeid, näiteks hüpotensiooni ja minestust. Eesnäärme healoomulise suurenemise tõttu ravi saavatel mitte hüpertensioonilistel patsientidel on keskmised vererõhu muutused väikesed, kuid 10...20% patsientidest esineb hüpotensioon, uimasus ja väsimus ning vähem kui 5% patsientidest esineb turse ja düspnoe. Erilise ettevaatusega tuleb eesnäärme healoomulist suurenemist ravida doksasosiini prolungeeritult vabastavate tablettidega madala vererõhuga patsientidel ja patsientidel, kellel on teadaolev ortostaatiline düsregulatsioon. Neid tuleb informeerida võimalikust vigastuste tekkimise riskist ja võtta kasutusele meetmed ortostaatiliste sümptomite minimeerimiseks.

Maksakahjustusega patsiendid:

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi tuleb kuni mõõduka maksakahjustuse nähtudega patsientidele manustada ettevaatusega (vt lõik 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsientide puhul kliiniline kogemus puudub, seega ei soovitata nendel patsientidel ravimit kasutada. Ettevaatus on vajalik doksasosiini prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisel koos ravimitega, mis võivad mõjutada metaboliseerumist maksas (nt tsimetidiin).

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi tuleb ettevaatusega kasutada autonoomse diabeetilise neuropaatiaga patsientidel.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused võivad mõjutada reniini aktiivsust plasmas ja vanillülmandelhappe eritumist uriiniga. Seda tuleb arvestada laboratoorsete andmete analüüsimisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksasosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (98%). *In vitro* andmed inimese plasma kohta näitavad, et doksasosiin ei mõjuta digoksiini, varfariini, fenütoiini või indometatsiini seondumist plasmavalkudega. Doksasosiini on manustatud koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beetablokaatorite, antibiootikumide, suukaudsete veresuhkrut langetavate ainete, urikosuuriliste ainete või antikoagulantidega ilma, et oleks täheldatud ebasoovitavaid koostoimeid. Doksasosiin tugevdab teiste hüpertensioonivastaste ravimite vererõhku langetavat toimet. Mittesteroidsed reumavastased ravimid või östrogeenid vähendavad doksasosiini hüpertensioonivastast toimet. Sümpatomimeetikumid võivad vähendada doksasosiini hüpertensioonivastast toimet; doksasosiin võib vähendada vererõhku ja veresoonte reaktsiooni dopamiinile, efedriinile, epinefriinile, metaraminoolile, metoksamiinile ja fenüülefriinile.

Koostoimete uuringuid teiste metaboliseerumist maksas mõjutavate ainetega ei ole läbi viidud.

4.6 Rasedus ja imetamine

Doksasosiini prolungeeritult vabastavate tablettide kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on suurte annuste puhul täheldatud loote elulemuse vähenemist (vt lõik 5.3). Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste kasutamine on imetamise ajal vastunäidustatud, sest ravim eritub imetavate rottide rinnapiima (vt lõik 5.3) ja puuduvad andmed ravimi eritumise koht inimese rinnapiima. Kui ravi Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetustega ei ole võimalik lõpetada, tuleb lõpetada rinnaga toitmine.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused omavad mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, eriti ravi alustamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemine on tingitud peamiselt ravimi farmakoloogilistest omadustest. Enamik kõrvaltoimetest olid mööduvad.

Kõrvaltoimete profiil kliinilistes uuringutes esinäärme healoomulise suurenemisega patsientidel olid samasugused kui hüpertensiooni puhul.

Alljärgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille puhul esineb kahtlus vähemalt võimalikule seosele ravimiga. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($> 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Väga harv: erütrotsüütide, leukotsüütide ja vereliistakute arvu vähenemine.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Aeg-ajalt: janutunne, hüpokaleemia, podagra.

Harv: hüpoplükeemia.

Väga harv: urea sisaldus seerumis suurenenud.

Psühhiaatrilised häired:

Sage: apaatia.

Aeg-ajalt: luupainajad, amneesia, emotsionaalne labiilsus.

Harv: depressioon, erutus.

Närvisüsteemi häired:

Sage: lihaskrambid, väsimus, halb enesetunne, peavalu, unisus.

Aeg-ajalt: treemor, lihasjäikus.

Harv: paresteesia.

Silma kahjustused:

Sage: akommodatsioonihäired.

Aeg-ajalt: pisaravool, valguskartlikkus.

Harv: nägemise hägustumine.

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Aeg-ajalt: tinnitus.

Südame häired:

Sage: südamepekslemine, valu rinnakorvis.

Aeg-ajalt: arütmia, stekokardia, bradükardia, tahhükardia, müokardiinfarkt.

Vaskulaarsed häired:

Sage: peapööritus, uimasus, turse, ortostaatiline düsregulatsioon.

Aeg-ajalt: posturaalne hüpotensioon, perifeerne isheemia, minestus.

Harv: tserebrovaskulaarsed häired.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Sage: düspnoe, nohu.

Aeg-ajalt: ninaverejooks, bronhospasmid, köha, faringiit.

Harv: kõriturse.

Seedetraktihäired:

Sage: kõhukinnisus, düspepsia.

Aeg-ajalt: anoreksia, söögiisu suurenemine, maitsehäired.

Harv: ebamugavustunne kõhus, kõhulahtisus, oksendamine.

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: kollatõbi, maksafunktsiooni näitajate väärtuste suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: alopeetsia, näoturse, üldine turse.

Harv: lööve, sügelus, purpur.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Aeg-ajalt: lihavalu, liigeste turse, artralgia, lihasnõrkus.

Neerude ja kuseteede häired:

Sage: sage urineerimissoov, sagedaselt urineerimine, aeglustunud ejakulatsioon.

Aeg-ajalt: kusepidamatus, urineerimishäired, düsuuria.

Harv: impotentsus, priapism.

Väga harv: kreatiniini sisaldus seerumis suurenenud.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: asteenia.

Aeg-ajalt: nahapunetus, palavik/külmavärinad, nahakahvatus.

Harv: madal kehatemperatuur eakatel.

Erilised ettevaatusabinõud:

Ravi alustamisel, eriti väga suurte annustega, kuid ka ravi uuesti alustamisel võib tekkida posturaalne hüpotensioon ja harvadel juhtudel minestus.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid:

Peavalu, uimasus, teadvusekadu, minestus, düspnoe, hüpotensioon, südamepekslemine, tahhükardia, arütmia, iiveldus ja oksendamine. Võivad tekkida hüpoglükeemia ja hüpokaleemia.

Ravi:

Ravi on sümptomaatiline. Kontrollida sageli vererõhku. Kuna enamusele doksasosiinist seondub plasmavalkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: alfa-adrenoblokaatorid, ATC-kood: C02CA04

Hüpertensioon:

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste manustamine hüpertensiivsetele patsientidele põhjustab kliiniliselt olulise vererõhu languse süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemise tõttu. Arvatakse, et see toime on tingitud veresoontes paiknevate α_1 -adrenoblokaatorite selektiivsest blokaadist. Üks kord ööpäevas manustamisega saavutatakse kliiniliselt oluline ja kogu päeva ning 24 tundi pärast manustamist püsiv vererõhu langus. Suurem osa patsientidest saavutab kontrolli vererõhu üle 4 mg Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetus algannusega. Hüpertensiivsetel patsientidel oli vererõhu langus Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega ja seotud nimetustega ravimisel ühesugune nii istudes kui seistes.

Patsiendid, kellele hüpertensiooni raviti doksasosiini koheselt vabastavate tablettidega, võib üle viia Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ja seotud nimetustega toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ja vajadusel annust suurendada, säilitades samal ajal ravimi toime ning talutavuse.

Pikaajalisel ravimisel doksasosiiniga ei ole täheldatud harjumuse tekkimist. Pikaajalisel ravimisel on harvadel juhtudel täheldatud reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja tahhükardiat.

Doksasosiinil on kasulik toime vere lipiidide sisaldusele ja ta suurendab HDL-/üldkolesterooli suhet (umbes 4...13% ravieelsest väärtusest) ning vähendab oluliselt üldist glütseriidide ja üldkolesterooli sisaldust. Nende leidude kliiniline tähtsus on siiani teadmata.

On näidatud, et doksasosiinravi põhjustab vasaku vatsakese hüpertroofia regressiooni, pärsib vereliistakute agregatsiooni ja tugevdab koe-tüüpi plasminogeeni aktivaatori toimet. Nende leidude kliiniline tähtsus on siiani teadmata. Lisaks parandab doksasosiin insuliinitundlikkust patsientidel, kellel insuliinitundlikkus on häirunud, kuid ka selle toime kliiniline tähtsus on siiani teadmata.

Doksasosiinil ei ole täheldatud metaboolseid kõrvaltoimeid ja seega sobib ta selliste patsientide raviks, kellel esineb samaaegselt astma, diabeet, vasaku vatsakese düsfunktsioon või podagra.

Eesnäärme suurenemine:

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste manustamine eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidele parandab oluliselt urodünaamikat ja selle sümptomeid eesnäärme stroomas, kihnus ja põiekaelas paiknevate α -adrenoretseptorite selektiivse blokaadi kaudu.

Suurem osa eesnäärme suurenemisega patsientidest saavutab kontrolli haiguse üle juba ravimi algannusega.

On näidatud, et doksasosiin on efektiivne α -adrenoretseptorite 1A alatüübi blokaator. See alatüüp moodustab enam kui 70% eesnäärmes esinevatest adrenoretseptorite alatüüpidest.

Soovitatud annuse vahemikus on Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavatel tablettidel ja seotud nimetustel eesnäärme healoomulise suurenemisega normotensiivsete patsientide vererõhule vaid minimaalne toime või ei ole seda üldse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Doksasosiin imendub pärast Doxazosin Winthrop 4 mg prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste terapeutiliste annuste suukaudset manustamist hästi, maksimaalne kontsentratsioon veres saabub järk-järgult 6...8 tunni pärast. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas moodustab umbes 1/3 sellest, mis saadakse toimeainet koheselt vabastavate doksasosiini tablettide kasutamisel. Minimaalne kontsentratsioon 24 tunni pärast on aga mõlema preparaadi puhul ühesugune. Doxazosin Winthrop 4 mg prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide farmakokineetilised omadused põhjustavad plasmataseme kerge kõikumise. Doxazosin Winthrop 4 mg prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide maksimaalse/minimaalse plasmakontsentratsiooni suhe on vähem kui pool doksasosiini kiiresti vabastavate tablettide omast.

Tasakaalukontsentratsioonil oli doksasosiini suhteline biosaadavus Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste puhul 4 mg annusel 54% ja 8 mg annusel 59% ravimit koheselt vabastavate doksasosiinitablettide vastavast näitajast.

Jaotumine:

Umbes 98% doksasosiinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon:

Doksasosiin metaboliseeritakse peaaegu täielikult, ainult < 5% eritub muutumatul kujul. Doksasosiin metaboliseeritakse peamiselt O-desmetüülimise ja hüdroksüülimise teel.

Eliminatsioon:

Eliminatsioon plasmast toimub kahes faasis, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi ja see on põhjuseks manustamiseks üks kord ööpäevas.

Eakad patsiendid:

Doksasosiini farmakokineetika uuringud eakatel ei ole näidanud olulisi muutusi võrreldes nooremate patsientidega.

Neerukahjustusega patsiendid:

Doksasosiini farmakokineetika uuringud neerukahjustusega patsientidel ei ole samuti näidanud olulisi muutusi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Maksakahjustusega patsiendid:

Maksakahjustusega patsientidel kasutamise ja ravimi metaboliseerumist maksas mõjutavate ravimite (nt tsimetidiini) toimete kohta on vähe andmeid. 12 mõõduka maksakahjustusega isikul läbi viidud kliinilises

uuringus suurendas doksasosiini ühekordse annuse manustamine AUC-d 43% võrra ja vähendas suukaudsel manustamisel kliirensit umbes 40%. Maksakahjustusega patsientidel tuleb doksasosiinravi teostada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinetel küülikutel ja rottidel läbi viidud uuringud, kus ravimit manustati annustes, mis andsid vastavalt 4 ja 10 korda suurema plasmakontsentratsiooni kui eksponeeritus inimestel (C_{max} ja AUC), ei näidanud kahjulikku toimet lootele. Annustamisskeem 82 mg/kg päevas (8 korda suurem eksponeeritusest inimesel) põhjustas loote eluea lühenemist.

Uuringud imetavatel rottidel, kellele manustati ühekordne suukaudne annus radioaktiivset doksasosiini, näitasid ravimi eritumist rinnapiima, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon oli 20 korda suurem kui ravimi kontsentratsioon emaslooma vereplasmas. Radioaktiivselt märgistatud doksasosiini suukaudsel manustamisel tiinetele rottidele leiti, et radioaktiivsus läbib platsentat.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüetüleenoksiid,
mikrokristalne tselluloos,
povidoon,
 α -tokoferool,
butüülhüdrosütolueen (E321),
koloidne veevaba ränidioksiid,
naatriumstearüülfumaraat,
metakrüülhappe kopolümeer (Eudragir L30 D-55),
makrogool 1300-1600,
titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakend.
Pakendi suurused: 28, 30 ja 100 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse vastavas riigis]

8 MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse vastavas riigis]

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse vastavas riigis]

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse vastavas riigis]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused [vt Lisa I]
Doksasosiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.
30 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.
100 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Täidetakse vastavas riigis]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse vastavas riigis]

13. PARTII NUMBER

Partii nr.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse vastavas riigis]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse vastavas riigis]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused [vt Lisa I]
Doksasosiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Täidetakse vastavas riigis]

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr.

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused [vt Lisa I] (Doksasosiin)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste võtmist
3. Kuidas Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi säilitada
6. Lisainfo

1 MIS RAVIM ON DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETID JA SEOTUD NIMETUSED JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Doksasosiin on üks ravim ravimiterühmast, mida nimetatakse alfa-blokaatoriteks ja mida võib kasutada kõrge vererõhu või meestel eesnäärme healoomulisest suurenemisest põhjustatud sümptomite raviks.

Patsientide, kes võtavad Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi kõrge vererõhu (hüpertensiooni) ravimiseks, laiendab doksasosiin veresooni nii, et veri pääseb kergemini nendest läbi ja see aitab langetada teie vererõhku.

Eesnäärme suurenemisega patsientidel on sagedasemaks mureks puudulik ja/või sagedane põietühjendamine. Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused lõõgastavad põie ja eesnäärme ümber paiknevaid lihaseid, tehes põietühjendamise kergemaks.

2 MIDA ON VAJA TEADA ENNE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVATE TABLETTIDE JA SEOTUD NIMETUSTE VÕTMIST

Ärge võtke Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi

- kui teil on kunagi esinenud allergiline reaktsioon (nt sügelemine, nahapunetus või hingamisraskused) toimeaine doksasosiini või mõne ülalpool loetletud Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste koostisosa suhtes,
- kui te teate, et olete tundlik kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin) suhtes, mis on ravimid samast keemilisest rühmast, kuhu kuulub ka doksasosiin,
- kui imetate last.
- kui teil on kuseteede mingit liiki kongestioon, kuseteede põletik või põiekivid,
- kui teil on probleeme neerudega, esineb ülevooluinkontinents (te ei tunne urineerimistungi) või anuuria (teie organism ei produtseeri üldse uriini),
- kui teil on või on varem olnud mingit liiki seedetrakti ummistus,

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused

- kui teil on südamehaigus,
- kui teil on maksahaigus,
- kui teil on diabeetiline autonoomne neuropaatia, diabeediga kaasnev haigus, mis kahjustab teie närvisüsteemi.

Enne operatsiooni või anesteesiati (isegi hambaarsti juures) öelge oma arstile või hambaarstile, et võtate Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi ei soovitata kliinilise kogemuse puudumise tõttu lastel ja noorukitel kasutada.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimite:

- muud vererõhku langetavat ravimit,
- valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks (MSPVR-id), nt ibuprofeeni,
- östrogeeni sisaldavat ravimit,
- dopamiini, metaraminooli, metoksamiini, adrenaliini (epinefriini) sisaldavat ravimit, kõha ja külmetuse vastaseid ravimeid, sest need võivad sisaldada efedriini ja fenüülefriini.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste kasutamine koos toidu ja joogiga

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võib võtta söögi ajal või pärast sööki.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi kui olete rase või imetate. Pidage enne nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, eriti kui alles hakkate tablette võtma.

3 KUIDAS DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETTE JA SEOTUD NIMETUSI VÕTTA

Võtke Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste tavaline annus on üks tablett üks kord päevas. Vajadusel suurendab arst teie annust 8 mg-ni päevas. See on Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja seotud nimetuste maksimaalne annus.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt. Ärge närige või purustage neid. Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võib võtta päeval ükskõik mis ajal, söögi ajal või pärast sööki. Valige üks aeg, mis sobib igal päeval tablettide võtmiseks. Ärge muutke annust ega lõpetage tablettide võtmist, kui arst ei ole käskinud teil seda teha.

Kui võtate Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate korraga liiga palju tablette võite end haiglaselt tunda. Kui võtate tablette liiga palju, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võtta

Ärge muretsege. Kui unustate oma tableti võtmata, jätke see annus lihtsalt vahele. Edasi jätkake nii nagu enne.

Kui te lõpetate Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ja seotud nimetusi võtmise

Jätkake tablettide võtmist, kuni arst käsib teil lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4 VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid võivad ka Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

On teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sagedased kõrvaltoimed, mida on täheldatud rohkem kui 1 patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1 patsiendil 10-st, hõlmavad apaatiat, lihaskrampe, väsimust, üldist halba enesetunnet või nõrkust, peavalu, unisust, probleeme silmade fokuseerimisega, südamepekslemist, valu rinnus, peapööritust, uimasust, turset, minestust või peapööritust istuvast või lamavast asendist püsti tõusmisel (ortostaatiline düsregulatsioon), hingeldust, vesist nina (nohu), kõhukinnisust, seedehäiret, suurenenud urineerimissoovi või –vajadust ja ejakulatsiooni viivitumist, nõrkust (asteenia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mida on täheldatud rohkem kui 1 patsiendil 1000-st, kuid vähem kui 1 patsiendil 100-st, hõlmavad madalat kaaliumi sisaldust veres, podagrat, suurenenud janutunnet, luupainajaid, unustamist (amneesia), emotsionaalset labiilsust, värinaid, lihasjäikust, suurenenud pisaravoolu, ebanormaalselt valguse talumatust, helinaid kõrvus (tinnitus), südame laperdamist, stenokardiat, südame löögisageduse suurenemist või vähenemist, südameatakki, madalat vererõhku, eriti istuvast või lamavast asendist püsti tõusmisel, jäsemete verevarustuse häireid, peapööritust püsti tõusmisel (minestus), ninaverejooksu, pitsitust rinnus, kõha, kurgupõletikku, isukaotust või söögiisu suurenemist, maitsetundlikkuse häireid, juustekadu, näo- ja liigeste turset, lihaskrampe, liigeste turset ja valu (artralgia), lihaskrampe, kusepidamatust, urineerimisraskust või valulikku urineerimist, naha punetust, palavikku (külmavärinaid) ja naha kahvatust.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mida on täheldatud rohkem kui 1 patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1 patsiendil 1000-st, hõlmavad madalat veresuhkru sisaldust, depressiooni, rahutustunnet (agiteeritust), pakitsust ja torkimist, nägemise hägustumist, insulti (peajuveresoonkonna häired), häälepaelte turset,

kõhuvalu, kõhulahtisust, oksendamist, kollatõbe, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres, löövet, sügelemist või nahapunetust, impotentsust, valulikkust, pikaajalist erektsiooni ja madalat kehatemperatuuri (eriti eakatel).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mida on täheldatud vähem kui 1 patsiendil 10 000-st, hõlmavad vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemist ja urea ning kreatiniini sisalduse suurenemist veres.

Te võite minestada või tunda peapööritust istuvast või lamavast asendist püsti tõusmisel, eriti ravi alustamisel või uuesti alustamisel pärast selle katkestamist. Kui see juhtub, ärge muretsege, kuid ärge juhtige sel ajal autot, töötage masinatega ega tehke midagi sellist, mis võib teile ohtlik olla kui peaksite minestama. Kui need sümptomid püsivad või muutuvad probleemiks, rääkige sellest oma arstile.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5 KUIDAS DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETTE JA SEOTUD NIMETUSI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6 LISAINFO

Mida Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused sisaldavad

- Toimeaine on doksasosiinmesülaat. Üks tablett sisaldab toimeainet doksasosiinmesülaati koguses, mis võrdub 4 mg doksasosiiniga.
- Abiained on: segu polüetüleenoksiidi preparaatidest, mis sisaldavad butüülhüdrosütolueeni (E321), mikrokristalset tselluloosi, povidooni, α -tokoferooli, kolloidset veevaba ränidioksiidi ja naatriumstearüülfumaraati. Tableti kate sisaldab metakrüülhappe kopolümeeri, kolloidset veevaba ränidioksiidi, makrogooli ja titaandioksiidi (E171).

Kuidas Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused välja näevad ja pakendi sisu

Teie ravimiks on ümmargused kaksikkumerad valged toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid. Doxazosin Winthrop 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja seotud nimetused on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 28, 30 ja 100 tabletti.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

[Täidetakse vastavas riigis]

Tootja

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Ühendkuningriik

See ravim on saanud müügiloa EMP liikmesriikides järgmiste nimetuste all

[Täidetakse protseduuri lõpetamisel]

Infoleht on viimati koostöölastatud [täidetakse vastavas riigis].