

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ SEKÄ MYYNTELUVAN HAKIJOISTA JA HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

Huom! Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste liitettiin komission päätökseen, joka koskee tätä 29 artiklan kohdan mukaista doksatsosiinimesilaattia sisältäviä lääkevalmisteita koskevaa menettelyä. Teksti oli voimassa tuona ajankohtana.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saattavat valmistetiedot ajan tasalle vaaditulla tavalla. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS United Kingdom Puh. 00 44 (0) 1483 55 4831 Faksi: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Saksa		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Germany Puh. 0049 (0) 81 41 3572 324 Faksi: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Unkari		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 HUNGARY Puh. 0036 1 505 0000 Faksi: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Puola		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris France Puh. 0033 (0) 1 57 63 33 33 Faksi: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakia		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris France Puh. 0033 (0) 1 57 63 33 33 Faksi: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Espanja		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS United Kingdom Puh. 00 44 (0) 1483 55 4831 Faksi: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS United Kingdom	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	depot-tabletit	Suun kautta antoon

LIITE II

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON,
PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO Doxazosin “Winthrop” 4 mg -depottablettien ja rinnakkaisnimien (ks. liite I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen bioekvivalenssi osoitettiin riittävästi kerta-annostuksella kahdessa eri bioekvivalenssitutkimuksessa (tutkimukset 463/04 ja 1995/04-05) ja yhdessä monen annoksen tutkimuksessa (tutkimus 5208/02-3) lääkevalmistekomitean ohjeiden mukaisesti. Havaitut T_{max} -n erot ovat vähäisiä, eikä testatun tabletin C_{max} ole korkeampi kuin alkuperäisen tabletin. On epätodennäköistä, että nämä erot aiheuttaisivat kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Testituote on antanut yhtäpitäviä tuloksia kerta-annoksella kaikissa tutkimuksissa, ja on saatu riittävä vahvistus sille, että toimitetut vakaan tilan tulokset ovat edustavia myös muiden erien suhteen. Tutkimusta yhteisvaikutuksesta ruuan kanssa ei suoritettu lääkevalmistekomitean ohjeiden mukaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat kuitenkin, että annettuna ruuan kanssa kummankaan tuotteen välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja. Vuodesta 2002 markkinoille on toimitettu yli 44 000 000 tässä muodossa olevaa geneeristä tablettia, ja tuhansille potilaille alkuperäinen valmiste on vaihdettu geneeriseen tuotteeseen. Tähän mennessä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksista, jotka mahdollisesti liittyvät doksatsosiinin nopeampaan vapautumiseen. Yritys sitoutui lisäksi markkinoilletulon jälkeiseen seurantaan.

Yhteenvedona voidaan todeta, että tuotteiden olennainen samanlaisuus on osoitettu riittävästi. Hakijan sitoutuminen markkinoilletulon jälkeiseen seurantaan kompensoi mahdolliset lisäepäilykset olennaisesta samanlaisuudesta. Lääkevalmistekomitea katsoo, että tuote ei eroa merkittävästi alkuperäisestä tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyynnön tarkoituksena oli selvittää, eroavatko Doxazosin “Winthrop” 4 mg -depottabletit vapautumisominaisuuksiltaan merkittävästi alkuperäisestä tuotteesta, jonka käytön yhteydessä saattaa esiintyä enemmän sellaisia haittavaikutuksia kuin huimaus ja alhainen verenpaine; oliko testattavien erien välillä merkitseviä eroja tutkimusten 5208 ja 1995 kerta-annoksella suoritetuissa vaiheissa, sekä se, oliko hakija poikennut lääkevalmistekomitean ohjeista, jotka koskivat bioekvivalenssitutkimusten suunnittelua erityisesti ruuan vaikutuksen suhteen, koska se voisi estää riittävän tarkkuuden mahdollisen eron havaitsemiseksi tuotteiden välillä,
- on epätodennäköistä, että viitevalmisteen ja geneeristen valmisteiden mahdolliset erot vaikuttaisivat valmisteyhteenvedossa annettaviin tietoihin, ja
- hakijan ehdottamia valmisteyhteenvedoa, pakkausmerkintöjä ja pakkausselostetta on arvioitu toimitetun aineiston, komitean tieteellisen keskustelun sekä valmisteyhteenvedoa koskeviin ajantasaistettuihin, lokakuussa 2005 annettuihin ohjeisiin ja viimeisimpään laadunarviointiryhmän (QRD) malliin ehdotetun sanamuodon pohjalta,

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä Doxazosin “Winthrop” 4 mg -depottableteille ja rinnakkaisnimille (ks. liite I). Liitteessä III on valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää doksatsosiinimesilaattia joka vastaa 4 mg doksatsosiinia.

Apuaineet, katso 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on merkitty kirjaimet ”DL”.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Hyvänlaatuisen prostatan hyperplasian oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai sellaisenaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nesteen kera. Depottabletteja ei saa pureskella, jakaa tai murskata.

Suositeltu maksimipäiväannos on 8 mg doksatsosiinia kerran päivässä.

Essentiaalinen hypertensio

Aikuiset: Tavallisesti 4 mg doksatsosiinia kerran päivässä. Tarpeen mukaan annosta voidaan lisätä 8 mg:aan doksatsosiinia kerran päivässä.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotteita voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä toisen lääkevalmisteiden, esim. tiatsididiureetin, beeta-adrenoreseptorisalpaajan, kalsiumantagonistin tai ACE-estäjän kanssa.

Hyvänlaatuisen prostatan hyperplasian oireenmukainen hoito.

Aikuiset: Tavallisesti 4 mg doksatsosiinia kerran päivässä. Tarpeen mukaan annosta voidaan lisätä 8 mg:aan doksatsosiinia kerran päivässä.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotteita voidaan käyttää hyvänlaatuista prostatan hyperplasiaa (BPH) sairastavilla potilailla, jotka ovat joko hypertensiivisiä tai normotensiivisiä, sillä verenpaineen muutokset normotensiivisillä potilailla ovat kliinisesti merkityksettömiä. Hypertensiivisillä potilailla molempia tiloja hoidetaan samanaikaisesti.

Iäkkäät potilaat: Sama annostus kuin aikuisille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Koska munuaisten vajaatoiminnassa ei doksatsosiinin farmakokinetiikka ole muuttunut, ja koska ei ole merkkejä siitä, että viivästyneesti vaikuttavat doksatsosiinitabletit pahentaisivat olemassa olevaa munuaisten vajaatoimintaa, voidaan munuaisten vajaatoimintapotilailla käyttää tavallista doksatsosiiniannosta.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat: Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet on annettava erityisellä varovaisuudella potilaille, joilla on viitteitä maksan vajaatoiminnasta. Kokemusta doksatsosiinin viivästyneesti vapautuvien tablettien käytöstä potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta, ei ole, ja sen tähden käyttöä ei suositella (katso 4.4).

Lapset ja kasvavat nuoret: Kliinisen kokemuksen puuttuessa Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotteita ei suositella lapsille ja nuorille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinatsoliineille (esim. Pratsosiini, teratsosiini) tai jollekin valmisteiden apuaineelle.
- Benigni prostatan hyperplasia ja samanaikainen ylemmän virtsatien tukos, krooniset virtsatieinfektiot tai virtsarakon kivet
- Yliaktiivinen virtsarakko, anuria tai etenevä munuaisten vajaatoiminta
- Aikaisempi esofaguksen tai GI-kanavan tukos tai GI-kanavan lumenin halkaisijan pieneneminen.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on akuutti sydänsairaus:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet on annettava erityisellä varovaisuudella potilaille, joilla on seuraavia akuutteja sydänsairauksia: keuhkoödeema aortta- tai mitraalistennoosin seurauksena, sydämen krooninen vajaatoiminta, oikeanpuoleinen sydämen vajaatoiminta keuhkoembolian tai perikardiaalisen effuusion seurauksena ja sydämen vasemman eteisen vajaatoiminta alhaisella täyttöpaineella.

Verenpainepotilaille, joilla on yksi tai useampia kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, doksatsosiinia ei saa käyttää ainoana lääkkeenä hypertension ensimmäisenä hoitona, koska sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski saattaa kasvaa.

Hoitoa aloitettaessa tai annosta nostettaessa potilasta on seurattava, jotta posturaalisia vaikutuksia, esim. hypotensiota ja synkopeeta, voitaisi minimoida. Potilaita joilla hoidetaan benigniä prostatan hyperplasiaa ilman hypertensiota, verenpaineen keskivertovaihtelu on pientä, mutta hypotensiota, huimausta ja väsymystä esiintyy 10 - 20 %:lla potilaista, sekä ödeemaa ja dyspneaa alle 5 %:lla potilaista. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hypotensiivisten potilaiden tai tiedettyä ortostaattista säätelyhäiriötä sairastavien potilaiden kanssa, jotka käyttävät doksatsosiinia viivästyneesti vapauttavia tabletteja benignin prostatan hyperplasian (BPH) hoitoon. Heitä pitää informoida tapaturmien riskistä ja varotoimenpiteistä, joilla minimoidaan ortostaattisia oireita.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotteita on annettava varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on merkkejä lievästä tai keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta (katso 5.2). Koska lääkkeen käytöstä maksan vakavaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kliinistä kokemusta, ei käyttöä näillä potilailla suositella. Varovaisuutta suositellaan myös, kun viivästyneesti vapautuvia doksatsosiinitabletteja annetaan samaan aikaan lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa maksan metaboliaan (esim. simetidiini).

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotteita on annettava varovaisuutta noudattaen potilaille, jotka sairastavat diabeettista autonomista neuropatiaa.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet voivat vaikuttaa plasman reniinin toimintaan ja vanillyylimantelihapon erittymiseen virtsaan. Tämä on otettava huomioon laboratoriotuloksia tulkittaessa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Doksatsosiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (98%). *In vitro* tutkimustiedot ihmisen plasmasta osoittavat, että doksatsosiinilla ei ole vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenytoiinin tai indometasiinin proteiineihin sitoutumiseen. Doksatsosiinia on annettu yhdessä tiatsididiureettien, furosemidin, beetasalpaajien, antibioottien, oraalisten hypoglykeemisten aineiden, urikosuuristen aineiden ja antikoagulanttien kanssa ilman haitallisia lääkeyhteisvaikutuksia. Doksatsosiini vahvistaa muiden hypertensiolääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Non-steroidaaliset reumalääkkeet tai estrogeenit saattavat vähentää doksatsosiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Sympatomimeetit voivat vähentää doksatsosiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta; doksatsosiini saattaa heikentää seuraavien aineiden verenpainetta nostavaa vaikutusta ja vaskulaarisia reaktioita: dopamiini, efedriini, epinefriini, metaraminoli, metoksamiini ja fenylefriini.

Tutkimuksia yhteisvaikutuksista maksan metaboliaan vaikuttavien aineiden kanssa ei ole.

4.6 Raskaus ja imetys

Viivästyneesti vapautuvien doksatsosiinitablettien käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeissa on osoitettu suurten annosten vähentävän sikiöiden eloonjäämistä (katso 5.3). Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotteita ei saa käyttää raskauden aikana, ellei niitä ehdottomasti tarvita.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet on kontraindisoitu imetyksen aikana, sillä lääkevalmiste erittyy imettävien rottien maitoon (katso 5.3) eikä lääkevalmisteen erittymisestä ihmisen rintamaitoon ole tietoa. Vaihtoehtoisesti imetys on lopetettava, mikäli hoitoa Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotteilla ei voida välttää.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotenimillä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmeneminen johtuu pääasiassa lääkevalmisteen farmakologisista ominaisuuksista. Suurin osa haittavaikutuksista oli ohimeneviä.

Kliinisissä kokeissa benigniä prostatan hyperplasiaa sairastavien potilaiden haittavaikutusprofiili vastasi hypertensiopotilailla nähtyä profiilia.

Ainakin mahdollisesti hoitoon liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinluokittain ja esiintymistiheyden mukaan. Frekvenssi määritellään erittäin yleiseksi ($\geq 1/10$); yleiseksi ($> 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinaiseksi ($> 1/1000$ - $< 1/100$), harvinaiseksi ($> 1/10\,000$ - $< 1/1000$); erittäin harvinaiseksi ($< 1/10\,000$).

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:

Erittäin harvinaiset: erytrosyyttien, leukosyyttien ja trombosyyttien väheneminen

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:

Melko harvinaiset: jano, hypokalemia, kihti

Harvinaiset: hypoglykemia

Erittäin harvinaiset: seerumin urean kohoaminen

Psyykkiset häiriöt:

Yleiset: apatia

Melko harvinaiset: painajaiset, amnesia, emotionaalinen epätasapainoisuus

Harvinaiset: depressio, agitaatio

Hermoston häiriöt

Yleiset: lihaskouristukset, väsymys, huonovointisuus, päänsärky, uneliaisuus

Melko harvinaiset: vapina, lihasjäykkyys

Harvinaiset: parestesia

Silmäsairaudet:

Yleiset: mukautumishäiriöt

Melko harvinaiset: lakrimaatio, valoarkuus

Harvinaiset: näön samentuminen

Korva- ja sisäkorvahäiriöt:

Melko harvinaiset: tinnitus

Sydänhäiriöt

Yleiset: palpitaatiot, rintakipu

Melko harvinaiset: myokardiaalinen infarkti, angina pectoris, arrytmia, bradykardia, takykardia,

Verisuonistohäiriöt:

Yleiset: huimaus, sekavuus, ödeema, ortostaattinen säätelyhäiriö

Melko harvinaiset: asentohypotensio, perifeerinen iskemia, pyörtyminen

Harvinaiset: serebrovaskulaariset häiriöt

Hengityselin-, rintakehä ja välikarsinahäiriöt:

Yleiset: dyspnea, riniitti

Melko harvinaiset: nenäverenvuoto, bronkospasmit, yskä, faryngiitti

Harvinaiset: kurkunpään ödeema

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleiset: ummetus, närästys

Melko harvinaiset: anoreksia, lisääntynyt ruokahalu, makuaistihäiriöt

Harvinaiset: epämukavuuden tunne vatsassa, ripuli, oksentelu

Maksa- ja sappihäiriöt:

Harvinaiset: ikterus; kohonneet maksa-arvot

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Melko harvinaiset: alopesia, kasvojen ödeema/yleistynyt ödeema

Harvinaiset: ihottuma, kutina, purpura

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt:

Melko harvinaiset: lihaskipu, nivelten turpoaminen/artralgia, lihasheikkous

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Yleiset: tiheä virtsaamistarve, lisääntynyt virtsan määrä, viivästynyt ejakulaatio

Melko harvinaiset: inkontinenssi, virtsaamishäiriöt, dysuria

Harvinaiset: impotenssi, priapismi
Erittäin harvinaiset: seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen.

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt:

Yleiset: astenia

Melko harvinaiset: punastuminen, kuume/palelu, kalpeus

Harvinaiset: vanhuksilla matala ruumiinlämpö

Erityistä varovaisuutta vaativat:

Posturaalista hypotensiota ja harvinaisissa tapauksissa synkopeeta saattaa esiintyä hoidon alussa, erityisesti suurilla annoksilla, mutta myös silloin kun hoito aloitetaan uudelleen tauon jälkeen.

Kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset esitetään alenevassa vakavuusjärjestyksessä.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Päänsärky, huimaus, tajuttomuus, synkopee, dyspnea, hypotensio, palpitaatio, takykardia, arrytmia.
Pahoinvointi, oksentelu. Mahdollisesti hypoglykemia, hypokalemia.

Hoito:

Oireenmukainen hoito. Verenpaineen tiivis seuranta. Koska doksatsosiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, dialyysi ei ole indisoitu.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alfa-adrenoreseptoriagonistit, ATC-koodi: C02CA04

Hypertensio:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotteiden antaminen hypertensiivisille potilaille aiheuttaa kliinisesti merkittävän verenpaineen laskun systeemisen vaskulaarisen resistanssin vähenemisen seurauksena. Tämän vaikutuksen ajatellaan johtuvan suonistossa olevien alfa-1-adrenoreseptorien selektiivisestä salpautumisesta. Kerran päivässä annostuksella nähdään verenpaineen kliinisesti merkittävä aleneminen koko päivän ja 24 tuntia annoksen jälkeen. Suurimmalla osalla potilaista riittävä vaste saavutetaan 4 mg:n alkuannoksella Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä. Hypertensiosta kärsivillä potilailla verenpaineen lasku hoidettaessa Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletilla tai vastaavilla tuotteilla oli samankaltainen sekä istuma- että seisoma-asennossa.

Niiden potilaiden lääkitys, joiden hypertensiota hoidetaan välittömästi vaikuttavilla doksatsosiinitableteilla, voidaan muuttaa Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteihin tai vastaaviin tuotteisiin ja titrata annosta ylöspäin tarvittaessa vaikutuksen ja siedettävyyden muuttumatta.

Doksatsosiinin pitkäaikaisen hoidon ei ole havaittu aiheuttavan toleranssia. Plasman reniinin toiminnan lisääntymistä ja takykardiaa on harvoin nähty pitkäaikaisen hoidon aikana.

Doksatsosiinilla on suotuisa vaikutus veren lipideihin; se kohottaa HDL/kokonaiskolesterolin tasoa (n. 4-13 % lähtöarvoista) ja vähentää merkittävästi kokonaiglyseridejä ja kokonaiskolesterolia. Näiden löydösten kliininen merkitys on vielä tuntematon.

Doksatsosiinihoidon on osoitettu johtavan vasemman eteisen hypertrofian regressioon, hiutaleaggregaation inhibitioon samoin kuin kudoksen plasminogeeniaktivaattorin parantuneeseen kapasiteettiin. Näiden löydösten kliininen merkitys on vielä epävarmaa. Lisäksi doksatsosiini parantaa insuliiniherkkyyttä potilailla joilla insuliiniherkkyys on heikkoa, mutta tämänkin löydöksen kliininen merkitys on yhä epävarma.

Doksatsosiinilla ei ole osoitettu olevan metabolisia haittavaikutuksia ja se soveltuu samanaikaista astmaa, diabetesta, vasemman kammion vajaatoimintaa tai kihtiä sairastavien potilaiden hoitoon.

Prostatan hyperplasia:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotteiden antaminen prostatan hyperplasiasta kärsiville potilaille johtaa virtsaamisen dynamiikan ja oireiden merkittävään paranemiseen prostatan, kapselin ja virtsarakon kaulan lihasstreamassa olevien alfa-adrenoreseptorien selektiivisen salpautumisen ansiosta.

Useimmilla prostatahyperplasiapotilailla riittävä vaste saavutetaan aloitusannostuksella.

Doksatsosiinin on osoitettu tehokkaasti salpaavan 1A-alatyypin alfa-adrenoreseptoreita, jotka muodostavat yli 70 % prostatan adrenergisistä reseptoreista.

Kaikilla suositelluilla annoksilla Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletilla ja vastaavilla tuotteilla on vain vähäinen vaikutus verenpaineeseen normotensiivisillä benigniä prostatan hyperplasiaa (BPH) sairastavilla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettien tai vastaavien tuotteiden terapeuttisen oraalisen annoksen annon jälkeen doksatsosiini imeytyy hyvin, ja huippuarvot plasmassa saavutetaan vähitellen 6-8 tunnin kuluttua annostuksesta. Huippupitoisuudet plasmassa ovat noin yksi kolmasosa samasta annoksesta välittömästi vaikuttavista doksatsosiinitabletteista. Pitoisuudet 24 tunnin jälkeen ovat kuitenkin samanlaiset. Hidastetun vapautumisen ansiosta doksatsosiinin tasoissa plasmassa tapahtuu vain vähäistä vaihtelua Doxazosin Winthrop 4 mg viivästyneesti vapautuvilla tableteilla tai vastaavilla tuotteilla tapahtuvassa hoidossa. Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja tai vastaavia tuotteita käytettäessä huippu- ja minimipitoisuuksien suhde plasmassa on alle puolet siitä, mikä havaitaan välittömästi imeytyviä doksatsosiinitabletteja käytettäessä.

Tasapainotilassa doksatsosiinin suhteellinen hyötyosuus Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä käytettäessä verrattuna välittömästi vaikuttavaan muotoon oli 54 % 4 mg:n annoksella ja 59 % 8 mg:n annoksella.

Jakautuminen:

N. 98 % doksatsosiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio:

Doksatsosiini metaboloituu runsaasti, ja alle 5 % erittyy muuttumattomana aineena. Doksatsosiini hajoaa pääasiassa O-demetylaation ja hydroksylaation kautta.

Eliminaatio:

Eliminaatio plasmasta tapahtuu kahdessa vaiheessa. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 22 tuntia ja siten se on peruste kerran päivässä –annostelulle.

Iäkkäät potilaat:

Tutkimusten mukaan doksatsosiinin farmakokineettiset ominaisuudet iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla eivät poikkea merkittävästi toisistaan.

Munuaisten vajaatoiminta:

Doksatsosiinin farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei myöskään muutu merkittävästi verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta:

Tutkimustietoa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden doksatsosiinin farmakokinetiikasta ja niiden lääkevalmisteiden vaikutuksesta, joiden tiedetään vaikuttavan maksan metaboliaan (esim. simetidiini) on vain rajallisesti. 12 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla koehenkilöllä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa doksatsosiinin AUC:n nousi 43 %:a kerta-annoksen jälkeen ja puhdistuma pieneni noin 40%. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on doksatsosiinihoidossa noudatettava varovaisuutta (katso 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat tavanomaisiin turvallisuusfarmakologia-, toistuvien annosten toksisuus-, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksiin eivät viittaa erityiseen riskiin ihmisille. Tiineillä kaniineilla ja rotilla tehdyt tutkimukset päivittäisannoksella, jotka johtivat 4- ja 10-kertaiseen plasmakonsentraatioon (C_{max} ja AUC) verrattuna ihmisillä mitattuihin tasoihin, eivät viitanneet sikiölle koituviin haittoihin. Kun annos oli 82 mg/kg/vrk (8-kertainen ihmisen altistus), nähtiin lisääntynyt sikiöiden kuolleisuus.

Tutkimuksissa, joissa imettäville rotille annettiin yksittäisannos radioaktiivista doksatsosiinia, rintamaitoon erittyi noin 20-kertainen pitoisuus plasmassa olevaan verrattuna. Doksatsosiini läpäisee istukan; leimatun doksatsosiinin oraalisen annon jälkeen radioaktiivisuuden havaittiin tiineiden rottien sikiöissä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polyetylenioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
 α -tokoferoli
Butyylihydroksytolueeni (E321)
Kolloidinen vedetön piioksidi
Natriumstearyylifumaraatti
Metakryylihappokopolymeeri (Eudragir L30 D-55)
Makrogoli 1300-1600
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiininen läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 28, 30 & 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
(Doksatsosiini)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(T)

Yksi depottabletti sisältää 4 mg doksatsosiinia (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia
30 depottablettia
100 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS ETTEI LÄÄKEVALMISTETTA SAA SÄILYTTÄÄ LASTEN ULOTTUVILLA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

KÄYT. ENNEN

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITUSLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I]
(Doksatsosiini)

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. ENNEN

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletti ja vastaavat tuotenimet [katso Liite I] (Doksatsosiini)

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä pakkausseleste. Saat tarvita sitä myöhemmin uudestaan.
- Mikäli sinulla on kysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.
- Lääkäri on määrännyt sinulle tämän lääkkeen. ÄLÄ anna sitä muille. Se saattaa olla heille haitallista, vaikka heidän oireensa olisivat samoja kuin sinulla.
- Mikäli jostakin haittavaikutuksesta tulee vakava, tai jos huomaat haittavaikutuksia jota tässä pakkausselesteessä ei mainita, kerro lääkärille tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet ovat ja mihin niitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä
3. Miten Doxazosin Winthrop 4 mg viivästyneesti vapautuvia tabletteja ja siihen liittyviä nimiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä säilytetään
6. Muuta tietoa

1 MITÄ DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETIT JA VASTAAVAT TUOTTEET OVAT JA MIHIN NIITÄ KÄYTETÄÄN

Doksatsosiini on yksi alfasalpaajiksi kutsutuista lääkkeistä ja sitä voidaan käyttää korkean verenpaineen hoitoon, tai eturauhasen laajentumisen aiheuttamien oireiden hoitoon miehillä.

Doksatsosiini alentaa kohonnutta verenpainetta veltostuttamalla verisuonten seinämiä siten, että veri kulkee niiden läpi helpommin, jolloin verenpaine laskee.

Potilailla, joilla eturauhanen on suurentunut, yleisiä haittavaikutuksia ovat virtsaamisvaikeudet ja tiheä virtsaamistarve. Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet toimivat veltostuttamalla rakon suun ympärillä olevaa lihasta, jolloin virtsaaminen helpottuu.

2 ENNEN KUIN KÄYTÄT DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTEJA JA VASTAAVIA TUOTENIMIÄ

Älä käytä Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä

- Jos sinulla on milloin tahansa ollut allerginen reaktio (esim, kutinaa, ihon punoitusta tai hengitysvaikeuksia) doksatsosiinia kohtaan tai joltain {Keksityn nimen} apuainetta kohtaan
- Jos tiedät olevasi herkistynyt kinatsoliineille (esim. pratsosiini, teratsosiini), jotka kuuluvat samaan lääkeaineryhmään kuin doksatsosiini
- Jos imetät
- Jos virtsatiessäsi on jokin tukos tai infektio tai jos sinulla on virtsarakkokiviä
- Jos sinulla on munuaisongelmia, ylivuotava virtsarakko (et koe virtsaamistarvetta) tai anuria (kehosi ei tuota virtsaa)

- Jos sinulla on tai on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan tukoksia.

Ole erityisen varovainen Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotteiden suhteen

- Jos sinulla on sydänsairaus
- Jos sinulla on maksasairaus
- Jos sinulla on diabeettinen autonominen neuropatia, sairaus joka liittyy sokeritautiin ja vaikuttaa hermostoosi,

Ennen leikkausta tai edes puudutusta hammaslääkärillä, sinun on kerrottava lääkärille tai hammaslääkärille että käytät Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä.

Kliinisen kokemuksen puuttuessa Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä ei suositella lapsille ja nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille, jos käytät jo jotain seuraavista:

- Muuta verenpainetta alentavaa lääkettä
- Kipua lievittävät lääkkeitä, joita kutsutaan ei-steroidisiksi tulehduskipulääkkeiksi (NSAID), esim. ibuprofeenia
- Estrogeenia sisältävää lääkettä
- Dopamiinia, metaraminolia, metoksaminia, adrenaliinia (epinefriiniä) sisältäviä lääkkeitä
- Yskä- ja vilustumislääkkeitä, koska ne saattavat sisältää efedriiniä, fenylefriiniä.

Kerro lääkärille tai apteekkiin jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Doxazosin Winthrop 4 mg viivästyneesti depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä) voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai sen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Doxazoxin 4 mg depottabletteja tai vastaavia tuotteita, jos olet raskaana tai jos imetät. Keskustele ensin lääkärisi kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet saattavat vaikuttaa autolla ajokykyysi ja koneiden käyttökykyyn, varsinkin silloin kun alat käyttämään tätä lääkettä.

3 MITEN DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTEJA JA VASTAAVIA TUOTENIMIÄ KÄYTETÄÄN

Ota aina Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotenimet lääkärin määräämällä tavalla. Kysy lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavallinen annos Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä on yksi tabletti kerran päivässä. Lääkärisi saattaa nostaa annoksen 8 mg:aan. Tämä on maksimiannos Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä.

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Älä pureskele tai murskaa niitä.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä voidaan ottaa mihin aikaan päivästä hyvänsä, ruoan yhteydessä tai sen jälkeen. Valitse itsellesi sopiva aika ja ota tablettisi aina samaan aikaan joka päivä. Älä muuta annosta tai lopeta tablettien käyttämistä ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Jos otat enemmän Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä kuin Sinun pitäisi

Liian monen tabletin ottaminen kerralla voi saada sinut voimaan huonosti. Jos otat liian monta tablettia, kerro välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuun.

Jos unohdat ottaa Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletteja ja vastaavia tuotenimiä

Ei syytä huoleen. Jos unohdat ottaa tablettisi, jätä annos väliin kokonaan. Jatka sitten normaaliin tapaan.

Jos lopetat Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettien ja vastaavien tuotenimien oton

Käytä tabletteja niin kauan kunnes lääkäri määrää sinut lopettamaan käytön.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkevalmisteen käytöstä, kysy lääkäriltä tai apteekista.

4 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Doxazosin Winthrop 4 mg depottableteilla ja vastaavilla tuotenimillä voi olla haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu;

Yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy yli yhdellä sadasta mutta alle yhdellä kymmenestä ovat mm. apatia, lihaskrampit, väsymys, yleinen huonovointisuus tai heikkous, päänsärky, uneliaisuus, katseen tarkentamisen vaikeus, sydämen tykytys, rintakipu, huimaus, turvotus, pyörrytys tai huimaus noustessa seisomaan istuma-asennosta tai makuuasennosta (ortostaattinen säätelyhäiriö), hengen haukkominen, vuotava nenä (riniitti), ummetus, ruoansulatushäiriöt, lisääntynyt halu tai tarve virtsata, viivästynyt siemensyöksy ja heikotus (astenia).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy yli yhdellä tuhannesta mutta alle yhdellä sadasta potilaasta ovat mm. veren alhaiset kaliumpitoisuudet, kihti, lisääntynyt janon tunne, painajaiset, unohtelu (amnesia), tunteiden epävakaus, vapinat, lihasjäykkyys, kyynelähtäminen, epänormaali valoarkuus, korvissa soiminen (tinnitus), sydämen värinät, rintakipu (angina pectoris), pulssin nopeutuminen tai hdiastuminen, sydänkohtaus, alhainen verenpainen etenkin kun nousee istualtaan tai makuultaan, raajojen vähäverisyys, pyörtyminen seisoessa, nenän verenvuoto, kiristävä tunne rinnassa, yskä, kurkunpääntulehdus, ruokahalun kasvu tai aleneminen, makuaistihäiriöt, hiusten lähtö, kasvojen ja nivelten turpoaminen, lihassärky, nivelten turpoaminen ja kipu (artralgia), lihasheikkous, pidätyskyvyttömyys, virtsausvaikeudet tai virtsaus kivut, punastuminen, kuume(vilunväreet) ja kalpeus.

Harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy yli yhdellä kymmenestä tuhannesta mutta alle yhdellä tuhannesta, ovat mm. alhainen verensokeri, depressio, levottomuus, pistely, näön samentuminen, aivohalvaus (serebrovaskulaarinen häiriö), äänihuulten turpoaminen, vatsakivut, ripuli, oksentelu, keltaisuus, veren kohonneet maksaentsyymiarvot, ihottuma, ihon kutina tai punoitus, impotenssi, kivulias ja itsepintainen peniksen erektio ja alhainen ruumiinlämpö (erityisesti vanhuksilla).

Erittäin harvinaisia haittavaikutuksia joita esiintyy alle yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta ovat puna- ja valkosolujen ja verihiutaleiden väheneminen ja veren urean ja kreatiniinipitoisuuden kasvu.

Sinua saattaa heikottaa kun nouset seisomaan istuma- tai makuuasennosta varsinkin hoidon alkuaikoina tai jos jatkat hoitoasi tauon jälkeen. Tästä ei ole syytä huoleen, mutta älä aja autoa, käytä koneita tai tee mitään vaarallista mikäli sinulla on heikko olo. Oireiden jatkuessa tai pahetessa käänny lääkärin puoleen.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5 MITEN DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG DEPOTTABLETTEJA JA VASTAAVIA TUOTENIMIÄ SÄILYTETÄÄN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä ulkopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6 MUUTA TIETOA

Mitä Doxazosin Winthrop 4 mg depottabletit ja vastaavat tuotteet sisältävät

- Vaikuttava aine on doxatsosiinimesilaatti. Jokaisessa tabletissa on vaikuttavana aineena doksatsosiinimesilaatti joka vastaa 4 mg:aa doksatsosiinia.
- Muut aineet ovat: Butyylihydroksytolueenia (E321) sisältävät polyetylenioksidisekoitukset, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, alfatokoferoli, kolloidinen anhydridinen pii ja natriumstearyylifumaraatti. Tabletin kuori sisältää metakryylihappokopolymeeriä, kolloidia anhydridiä piitä, makrogolia ja titaanidioksidia (E171).

Doxazoxin Winthrop 4 mg depottabletin ja vastaavien tuotenimien kuvaus ja pakkauskoko:

Lääkkeesi on pyöreitä, kaksoiskuperia ja valkoisia tabletteja.

Doxazosin Winthrop 4 mg depottablettia ja vastaavia tuotenimiä on saatavilla 28, 30 ja 100 tabletin läpipainopakkauksissa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

[Täytetään kansallisesti]

Valmistaja

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Iso-Britannia

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan Euroopan talousalueen jäsenmaissa seuraavin nimin

[Täytetään kansallisesti]

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm} (täytetään kansallisesti).