

ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, LA (LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S), LE (LES) DOSAGES DU (DES) MÉDICAMENT(S), LA (LES) VOIES D'ADMINISTRATION, LE(LES) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES

Remarque: Les documents joints ici (RCP, étiquetage et notice) correspondent à ceux qui étaient annexés à la décision rendue par la Commission quant à cette saisine formée sur le fondement de l'article 29 et relative à des médicaments contenant de la mésilate de doxazosine. Le texte était valable à l'époque.

Une fois la décision de la Commission connue, les autorités compétentes des États membres mettront à jour les informations relatives au produit, conformément à celle-ci. Il est donc possible que les présents textes du RCP, de l'étiquetage et de la notice ne correspondent pas aux libellés actuels.

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. RU Tél. : 00 44 1707 853000 Télécopieur : 00 44 1707 650734		Doxagamma	4mg	comprimés à libération prolongée	voie orale
Royaume-Uni		Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. RU Tél. : 00 44 1707 853000 Télécopieur : 00 44 1707 650734	Doxzogen XL 4mg Tablets	4mg	comprimés à libération prolongée	voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU (DES)
RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE AINSI QUE
DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES comprimés à libération prolongée Doxagamma 4 mg et des dénominations associées – (voir annexe I)

Le CHMP a été d'avis que la bioéquivalence est suffisamment établie après administration d'une dose unique dans deux études différentes sur la bioéquivalence (étude 463/04 et 1995/04-05) et après administration de doses multiples (étude 5208/02-3) conformément aux lignes directrices du CHMP. Les différences observées concernant le T_{max} sont peu importantes et la C_{max} du comprimé testé n'est pas supérieure au comprimé innovateur. Il est peu probable que ces différences provoquent des effets indésirables notables sur le plan clinique. Le produit testé a montré une performance stable sous dose unique dans le cadre des études et l'assurance que la stabilité des résultats soumis soit représentative des autres lots a été suffisante. L'étude sur l'interaction avec les aliments n'a pas été effectuée conformément aux lignes directrices du CHMP. Cependant, les résultats de cette étude ont indiqué qu'il n'y avait pas de différences importantes sur le plan clinique entre les deux produits lorsqu'ils sont administrés avec des aliments. Depuis 2002, plus de 44 000 000 comprimés génériques de cette formulation ont fait leur apparition sur le marché et des milliers de sujets sont passés du produit d'origine au produit générique. Jusqu'à présent, il n'a pas été question d'effets indésirables qui soient potentiellement liés à une libération plus rapide de doxazosine. La société s'est, en outre, engagée à réaliser une surveillance de post-commercialisation.

En conclusion, la similarité essentielle a été suffisamment démontrée. Tout doute supplémentaire subsistant à propos de la similarité essentielle est levé par l'engagement du demandeur à effectuer une surveillance de post-commercialisation. Le CHMP est d'avis que le produit ne diffère pas significativement du produit d'origine en termes d'efficacité et de sécurité.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU(DES) RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine était destinée à déterminer si les comprimés à libération prolongée Doxagamma 4 mg diffèrent considérablement, quant au profil de libération, du produit d'origine, avec la possibilité d'une augmentation de l'incidence d'effets indésirables, tels que vertiges et hypotension, s'il y a des différences significatives de performance parmi les lots de produits testés observées durant la phase de dose unique des études 5208 et 1995 et si le demandeur s'est écarté des lignes directrices du CHMP concernant le modèle des études de bioéquivalence, en particulier, s'agissant de l'effet que les aliments peuvent avoir sur la sensibilité nécessaire pour détecter une différence entre les produits,
- il est peu probable que les différences potentielles observées entre le produit de référence et les versions génériques influencent les informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP),
- le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par le demandeur ont été évalués sur la base de la documentation présentée, de la discussion scientifique au sein du comité et du nouveau texte proposé dans la directive mise à jour sur le résumé des caractéristiques du produit en date d'octobre 2005 ainsi que du dernier modèle CQD,

le CHMP a recommandé l'octroi de(s) (l')autorisation(s) de mise sur le marché pour laquelle (lesquelles) le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés à l'annexe III pour les comprimés à libération prolongée Doxagamma 4 mg et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés [voir Annexe I]

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à libération prolongée contient 4 mg de doxazosine (mésilate de doxazosine).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Comprimé biconvexe rond, blanc, gravure « DL » bombée

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle essentielle
- Traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate

4.2 Posologie et mode d'administration

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé est à avaler entier avec de l'eau ou un autre liquide en quantité suffisante. Le comprimé à libération prolongée ne doit pas être croqué, cassé ou broyé.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 mg de doxazosine.

Hypertension artérielle essentielle :

Adultes : habituellement, 4 mg de doxazosine par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée à 8 mg de doxazosine par jour.

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, peut être administré seul ou en association avec d'autres médicaments (par ex. diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, antagonistes calciques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine IEC).

Traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate :

Adultes : habituellement, 4 mg de doxazosine par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée à 8 mg de doxazosine par jour.

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, peut être utilisé chez les patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) qui présentent ou non une hypertension artérielle étant donné que les modifications de pression artérielle ne sont pas cliniquement

significatives chez les patients dont la tension artérielle est normale. Chez les patients atteints d'hypertension artérielle, Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, permet de traiter en concomitante l'HBP et l'hypertension.

Patient âgé : même posologie que pour les adultes.

Insuffisant rénal : étant donné qu'aucune modification de la pharmacocinétique n'est observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et étant donné également qu'il n'existe aucune donnée indiquant que la prise de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, entraîne une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante, la dose habituelle peut être administrée chez ces patients.

Insuffisant hépatique : la doxazosine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des signes probants d'insuffisance hépatique. En raison du manque d'expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de doxazosine n'est pas recommandée chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

Enfants et adolescents : l'administration de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinazolines (prazosine, térazosine) ou à l'un des excipients
- Hyperplasie bénigne et congestion concomitante du haut appareil urinaire, infections urinaires chroniques ou calculs urinaires
- Incontinence par regorgement, anurie ou insuffisance rénale progressive
- Antécédents d'obstruction oesophagienne ou gastro-intestinale ou diminution du diamètre de la lumière gastro-intestinale.
- Allaitement

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une cardiopathie aiguë :

La doxazosine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant l'une des cardiopathies aiguës suivantes : œdème pulmonaire à la suite d'une sténose mitrale ou aortique, insuffisance cardiaque à débit élevé, insuffisance cardiaque droite causée par une embolie pulmonaire ou un épanchement péricardique et insuffisance ventriculaire gauche avec pression de remplissage faible.

Chez les patients hypertendus présentant un ou plusieurs facteur(s) de risques cardiovasculaires, la doxazosine ne doit pas être administrée seul en traitement de première intention de l'hypertension, en raison d'un risque potentiellement accru de développer une insuffisance cardiaque.

Lors de la mise en place du traitement ou en cas d'augmentation de la dose, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale pour minimiser le risque de troubles posturaux (par ex. hypotension ou syncope). Chez les patients suivant un traitement contre l'hyperplasie bénigne de la prostate et ne souffrant pas d'hypertension, les changements moyens de la pression artérielle sont minimes, bien que l'on observe chez 10 à 20 % des patients une hypotension, des vertiges et une fatigue, et chez moins de 5 % des patients un œdème et une dyspnée. Une grande prudence est de rigueur particulièrement chez les patients hypotendus ou les patients souffrant de troubles orthostatiques connus et suivant un traitement par doxazosine contre une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Ils doivent être informés du risque potentiel de lésion et des mesures de précaution à prendre pour minimiser les symptômes orthostatiques.

Insuffisant hépatique :

La doxazosine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). En l'absence d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de doxazosine n'est pas recommandée chez ce groupe de patients. La plus grande prudence est également conseillée en cas d'administration concomitante de doxazosine et d'autres médicaments susceptibles d'influer sur le métabolisme hépatique (par ex. la cimétidine).

La doxazosine doit être administrée avec prudence chez les patients diabétiques présentant une neuropathie autonome.

La doxazosine peut influencer sur l'activité de la rénine plasmatique et sur l'élimination urinaire de l'acide vanilmandélique. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des données de laboratoire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La doxazosine présente une forte liaison aux protéines plasmatiques (98 %). Les données *in vitro* obtenues sur du plasma humain indiquent que la doxazosine n'a aucun effet sur la liaison aux protéines de la digoxine, la warfarine, la phénytoïne ou l'indométhacine. Lorsque la doxazosine est administrée en concomitance avec un diurétique thiazidique, du furosémide, un bêtabloquant, des antibiotiques, un hypoglycémiant oral, un uricosurique ou un anticoagulant, aucune interaction médicamenteuse délétère n'est observée. La doxazosine augmente les effets des autres antihypertenseurs (réduction de la pression artérielle). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les oestrogènes sont susceptibles de réduire les effets antihypertenseurs de la doxazosine. Les substances sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs de la doxazosine. La doxazosine peut réduire la pression artérielle et les réactions vasculaires à la dopamine, à l'éphédrine, à l'épinéphrine, au métaraminol, à la méthoxamine et à la phényléphrine. Aucune étude portant sur les interactions avec les substances influant sur le métabolisme hépatique n'a été réalisée.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de doxazosine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une réduction de la survie du fœtus en cas d'administration de doxazosine à doses élevées (voir rubrique 5.3). Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, est contre-indiqué au cours de l'allaitement en raison d'une accumulation du produit dans le lait des ratte allaitantes (voir rubrique 5.3) et car il n'existe aucune donnée sur la diffusion du médicament dans le lait maternel chez la femme. Si le traitement par Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, ne peut être évité, l'allaitement doit être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, n'a qu'une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, notamment au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables est principalement due aux propriétés pharmacologiques du médicament. La majorité des effets indésirables était transitoire.

Le profil des effets indésirables observé au cours d'essais cliniques chez des patients atteints d'une hyperplasie bénigne de la prostate correspondait à celui observé chez les patients atteints d'hypertension artérielle.

Les effets indésirables considérés comme au moins potentiellement liés au traitement sont énumérés ci-dessous selon l'organe touché et la fréquence absolue. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($> 1/100$ to $< 1/10$) ; peu fréquents ($> 1/1000$ to $< 1/100$) ; rares ($> 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rares : diminution des érythrocytes, leucocytes et thrombocytes

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquents : soif, hypokaliémie, goutte

Rares : hypoglycémie

Très rares : augmentation du taux d'urée sérique.

Affections psychiatriques :

Fréquents : apathie

Peu fréquents : cauchemars, amnésie, instabilité émotionnelle

Rares : dépression, agitation

Affections du système nerveux :

Fréquents : crampes musculaires, fatigue, malaise, céphalées, somnolence

Peu fréquents : tremblements, raideur musculaire

Rares : paresthésie

Affections oculaires :

Fréquents : troubles de l'accommodation

Peu fréquents : larmoiement, photophobie

Rares : vision troublée

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents : acouphènes

Affections cardiaques :

Fréquents : palpitations, douleurs thoraciques

Peu fréquents : arythmie, angine de poitrine, bradycardie, tachycardie, infarctus du myocarde

Affections vasculaires :

Fréquents : vertiges, étourdissement, œdème, symptômes orthostatiques

Peu fréquents : hypotension posturale, ischémie périphérique, syncope

Rares : troubles cérébrovasculaires

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquents : dyspnée, rhinite

Peu fréquents : épistaxis, bronchospasme, toux, pharyngite

Rares : œdème du larynx

Affections gastro-intestinales :

Fréquents : constipation, dyspepsie

Peu fréquents : anorexie, augmentation de l'appétit, troubles du goût

Rares : sensation de gêne abdominale, diarrhée, vomissement

Affections hépatobiliaires :

Rare : ictère, élévation des taux d'enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquents : alopecie, œdème du visage/œdème général

Rares : érythème, prurit, purpura

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquents : douleurs musculaires, arthralgie, faiblesse musculaire

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquents : désir fréquent d'uriner, augmentation de la miction, retardement de l'éjaculation

Peu fréquents : incontinence, troubles de la miction, dysurie

Rares : impuissance, priapisme

Très rares : élévation du taux de créatinine sérique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquents : asthénie

Peu fréquents : bouffées congestives, fièvre/frissons, pâleur

Rares : chute de la température corporelle chez le patient âgé

Précautions particulières :

Il existe un risque d'hypotension posturale et, rarement, de syncope au début du traitement, notamment lorsque le médicament est administré à des doses élevées mais également à la reprise du traitement suivant une interruption.

4.9 Surdosage

Symptômes :

Céphalées, vertiges, perte de connaissance, syncope, dyspnée, hypotension, palpitations, tachycardie, arythmie. Nausées, vomissements. Eventuellement, hypoglycémie, hypokaliémie.

Traitement :

Traitement symptomatique. Surveillance médicale de la pression artérielle. Etant donné que la doxazosine se lie fortement aux protéines plasmatiques, une dialyse n'est pas indiquée.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes alpha-adrénergiques, code ATC : C02CA04

Hypertension :

L'administration de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, chez les patients hypertendus entraîne une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en raison d'une réduction de la résistance vasculaire systémique. Cet effet pourrait être dû au blocage sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques 1 situés dans les vaisseaux. En cas de posologie quotidienne unique, on observe des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle au cours de la journée ainsi qu'à 24 heures suivant l'administration. La majorité des patients font l'objet d'une surveillance médicale lors de l'administration de la première dose de 4 mg de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés. Chez les patients hypertendus, la baisse de la pression artérielle au cours du traitement par Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, était similaire en position assise et en position debout.

Les patients traités par doxazosine contre l'hypertension, administrée sous forme de comprimés à libération immédiate, peuvent recevoir un traitement par Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, et la dose peut être ajustée à la hausse si nécessaire, sans qu'aucun effet délétère sur l'efficacité et la tolérance ne soit observé.

Aucun phénomène d'accoutumance n'a été observé au cours de traitements à long terme par doxazosine. Une élévation de l'activité de la rénine plasmatique ainsi que des épisodes de tachycardie sont rarement observés au cours d'un traitement à long terme.

La doxazosine présente des effets bénéfiques sur les lipides sanguins, se traduisant par une augmentation significative du rapport HDL/cholestérol total (environ 4 à 13 % par rapport aux valeurs initiales) et par une réduction significative des glycérides totales et du cholestérol total. La signification clinique de ces conclusions n'est pas encore connue.

Il a été rapporté que le traitement par doxazosine entraîne une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, une inhibition de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une augmentation de la capacité de l'activateur tissulaire du plasminogène. La signification clinique de ces conclusions n'est pas encore connue. Par ailleurs, la doxazosine améliore la sensibilité à l'insuline chez des patients présentant des troubles de la sensibilité à l'insuline. Toutefois, la signification clinique de ces conclusions n'est pas encore connue.

La doxazosine ne présente pas d'effet indésirable sur le métabolisme et elle peut être utilisée chez des patients souffrant également d'asthme, de diabète, de dysfonction ventriculaire gauche ou de goutte.

Hyperplasie de la prostate :

L'administration de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, à des patients atteints d'hyperplasie de la prostate entraîne une amélioration significative du bilan urodynamique et des symptômes en raison du blocage sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques situés dans les muscles de la prostate, dans la capsule et dans le col de la vessie.

La plupart des patients présentant une hyperplasie de la prostate sont soumis à une surveillance médicale lors de l'administration de la première dose.

Il a été rapporté que la doxazosine est un inhibiteur efficace du sous-type 1A des récepteurs alpha-adrénergiques, qui représentent plus de 70 % des sous-types de récepteurs adrénergiques présents dans la prostate.

Administré selon tous les schémas posologiques recommandés, Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, présente seulement des effets mineurs voire ne présente aucun effet sur la pression artérielle chez les patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et présentant une tension normale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale de doses thérapeutiques, la doxazosine contenue dans Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, est bien absorbée avec des concentrations sanguines maximales atteintes progressivement à 2 à 8 heures. Les concentrations plasmatiques maximales représentent environ un tiers des concentrations plasmatiques retrouvées après administration de la même dose de doxazosine sous forme de comprimés à libération immédiate. Les concentrations résiduelles à 24 heures sont toutefois similaires. Les propriétés pharmacocinétiques de la doxazosine contenue dans Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, entraînent une variation mineure des concentrations plasmatiques. Le rapport concentration maximale / concentration résiduelle de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés est inférieur de plus de moitié à celui des comprimés de doxazosine à libération immédiate.

A une concentration stable, la biodisponibilité relative de la doxazosine de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, était de 54 % à une dose de 4 mg et de 59 % à une dose de 8 mg par rapport à celle de la forme à libération immédiate.

Distribution :

Environ 98 % de la doxazosine se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La doxazosine est largement métabolisée, et moins de 5 % du médicament seulement sont éliminés sous forme inchangée. La doxazosine est principalement métabolisée par O-déméthylation et par hydroxylation.

Élimination :

L'élimination plasmatique se fait en deux phases, avec une demi-vie d'élimination terminale à 22 heures, ce qui justifie une posologie quotidienne unique.

Patient âgé :

Les études pharmacocinétiques sur la doxazosine administrée à des patients âgés ne montrent aucune variation significative par rapport à des patients plus jeunes.

Insuffisance rénale :

Les études pharmacocinétiques sur la doxazosine chez l'insuffisant rénal ne rapportent aucune altération significative par rapport à des patients présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique :

Il n'existe qu'un nombre limité de données sur les patients insuffisants hépatiques et les effets des médicaments connus pour influencer sur le métabolisme hépatique (par ex. cimétidine). Dans une étude clinique menée chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'administration d'une seule dose de doxazosine a entraîné une augmentation de 43 % de l'aire sous la courbe (AUC) ainsi qu'une baisse de 40 % environ de la clairance après administration par voie orale. Un traitement par doxazosine ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études réalisées chez la lapine et la ratte en gestation traitées par des doses quotidiennes permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques respectivement 4 et 10 fois supérieures à l'exposition chez l'homme ($C_{\max}$ et AUC), n'ont rapporté aucun effet délétère pour le fœtus. Une posologie de 82/mg/kg/jour (8 fois supérieure à l'exposition chez l'homme) était associée à une diminution de la survie du fœtus.

Des études chez la ratte en cours d'allaitement et recevant une dose orale unique de doxazosine radioactive ont rapporté une accumulation de la substance dans le lait maternel avec une concentration maximale environ 20 fois supérieure à la concentration plasmatique relevée chez la mère. Ces études ont montré que la doxazosine marquée par radioactivité traverse la barrière placentaire après administration orale chez la ratte en gestation.

6 DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Macrogol
Cellulose microcristalline
Povidone K 29-32
Butylhydroxytoluène (E321)
Alpha-tocophérol
Silice colloïdale anhydre
Stéaryl fumarate de sodium

Enveloppe :

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyl (1:1) Dispersion 30 pour cent
Silice colloïdale anhydre
Macrogol 1300-1600
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC / PVDC / aluminium
Présentation : 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) comprimés
Distributeurs journaliers de 28 et 98 comprimés

Emballage unitaire 50 x 1

Flacon en HDPE
Présentation : 100, 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Insérer les informations nationales]

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Insérer les informations nationales]

**9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATON**

[Insérer les informations nationales]

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[Insérer les informations nationales]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés [voir Annexe I]
doxazosine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé à libération prolongée contient 4 mg de doxazosine (mésilate de doxazosine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du butylhydroxytoluène (E321)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés à libération prolongée
20 comprimés à libération prolongée
28 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
50 comprimés à libération prolongée
56 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
98 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée
140 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Le comprimé est à avaler entier. Il ne doit pas être croqué, cassé ou broyé.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Insérer les informations nationales]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Insérer les informations nationales]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[Insérer les informations nationales]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Insérer les informations nationales]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés [voir Annexe I]
doxazosine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Insérer les informations nationales]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON EN HDPE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés [voir Annexe I]
doxazosine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé à libération prolongée contient 4 mg de doxazosine (mésilate de doxazosine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du butylhydroxytoluène (E321)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés à libération prolongée
250 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Le comprimé est à avaler entier. Il ne doit pas être croqué, cassé ou broyé.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Insérer les informations nationales]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Insérer les informations nationales]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[Insérer les informations nationales]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Insérer les informations nationales]

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés [voir Annexe I] (Doxazosine)

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés
3. Comment prendre Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés
6. Informations supplémentaires

1 QU'EST CE QUE DOXAGAMMA 4 MG, COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE ET NOMS ASSOCIES, ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Ce médicament est un comprimé à « libération prolongée ». Il contient de la doxazosine, qui appartient à une famille de médicaments appelés alpha-bloquants. Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, permet de traiter l'hypertension (élévation de la pression artérielle) en relâchant les vaisseaux sanguins et en abaissant la pression artérielle. Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, peut également être prescrit aux hommes souffrant d'une augmentation du volume de la prostate, car il permet de relâcher les muscles facilitant le passage de l'urine.

2 QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DOXAGAMMA 4 MG, COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE ET NOMS ASSOCIES

Ne prenez jamais Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés

- si vous avez pris un médicament contenant de la doxazosine ou un médicament similaire (prazosine par ex.) et si vous avez présenté une réaction allergique
- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans le comprimé
- si vous souffrez ou si vous avez souffert d'une occlusion intestinale
- si vous souffrez de troubles rénaux tels que calculs rénaux ou difficultés de miction ou si vous souffrez d'infections urinaires fréquentes

Faites attention avec Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés

- si vous souffrez d'une maladie cardiaque ou d'un problème cardiaque
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous souffrez de diabète
- si vous devez faire un examen sanguin, car Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, peut modifier certains résultats d'analyse.

Informez votre médecin si vous êtes concerné par l'un des cas mentionnés ci-dessus.

Prise d'autres médicaments

Veillez dire à votre médecin si vous prenez l'un des autres médicaments ci-dessous :

- autre médicament destiné à réduire la pression artérielle
- analgésiques appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène par exemple
- médicaments contenant des œstrogènes
- médicaments contenant de la dopamine, du métaraminol, de la méthoxamine, de l'adrénaline (épinéphrine)
- traitements de la toux et du rhume, car ils peuvent contenir de l'éphédrine, de la phényléphrine.

Veillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Aliments et boissons

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, peut être pris avec ou sans nourriture.

Grossesse et allaitement

Ne prenez jamais Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Demandez toujours l'avis de votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez une baisse de la vigilance pendant le traitement avec ce médicament. Ceci peut notamment se produire au début du traitement et si votre médecin augmente la dose.

3 COMMENT PRENDRE DOXAGAMMA 4 MG, COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE ET NOMS ASSOCIES

Votre médecin vous a prescrit la posologie la plus adaptée à votre cas. Respectez toujours les indications de votre médecin et ne changez pas la posologie de votre propre initiative. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- Avalez le comprimé entier, avec un verre d'eau
- Prenez le comprimé avec ou sans nourriture
- Ne croquez pas, ne cassez pas et ne broyez pas les comprimés.

Adultes, y compris patients âgés

La dose initiale est habituellement de 1 comprimé de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, une fois par jour. Si nécessaire, votre médecin peut augmenter la dose, la dose maximale étant de deux comprimés une fois par jour.

En traitement de l'hypertension, votre médecin peut vous prescrire un autre médicament à prendre en même temps que Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés. Il est peu probable que Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, affecte votre pression artérielle, sauf si vous souffrez d'hypertension.

Les comprimés à « libération modifiée » que vous prenez ont été conçus spécialement pour permettre une libération lente de la substance active à partir de l'enveloppe du comprimé. L'enveloppe ne se décompose pas dans votre organisme, elle le traverse. Le comprimé vide sera éliminé dans vos selles. Ne vous inquiétez pas si la pellicule du comprimé est présente dans vos selles.

Si vous avez pris plus de Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital de garde le plus proche. Emmenez les comprimés restants et l'emballage pour les présenter au médecin.

Si vous oubliez de prendre Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés

Prenez le comprimé dès que vous vous apercevez de votre oubli. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas de dose double, mais continuez le même rythme qu'avant.

Si vous arrêtez de prendre Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés

N'arrêtez pas subitement votre traitement, car une interruption du traitement peut entraîner des modifications graves de votre pression artérielle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4 QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 100, mais chez moins de 1 sur 10) sont, entre autres : étourdissement, vertiges, sensation inhabituelle de fatigue ou de malaise général, tuméfaction des chevilles, palpitations, maux de tête, douleurs thoraciques, somnolence, crampes musculaires, constipation, indigestion, difficulté respiratoire, écoulement nasal, retardement de l'éjaculation, envie urgente d'uriner ou vision troublée.

Les effets peu fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 1000, mais chez moins de 1 patient sur 100) sont, entre autres : tuméfaction du visage et du corps, sensation de faiblesse, doigts et orteils froids, étourdissement en position debout, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, rythme cardiaque faible, angine, fortes douleurs thoraciques, difficulté respiratoire, tremblements, raideur musculaire, faiblesse ou douleurs, douleurs ou tuméfaction articulaire(s), changement de l'appétit, perte de cheveux, saignement de nez, toux, maux de gorge et gorge enflée, taux de potassium sanguin bas, sensation de soif, goutte, cauchemars, perte de mémoire, changements d'humeur, perte du contrôle de la vessie ou baisse de la fréquence des mictions, sifflements des oreilles et troubles du goût.

Les effets indésirables rares (observés chez plus de 1 patient sur 10 000 mais chez moins de 1 sur 1000) sont, entre autres : dépression, sensation d'agitation, fourmillement, érythème d'origine allergique, rougeurs et démangeaisons cutanées, maux de ventre, diarrhée, nausées, enrouement, évanouissement, perte de connaissance, jaunisse, variation des taux d'enzymes hépatiques, glycémie faible, impuissance, érection permanente.

Les effets indésirables très rares (observés chez moins de 1 patient sur 10 000) sont entre autres : modifications sanguines et augmentation des concentrations sanguines et des taux de créatinine.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

5 COMMENT CONSERVER DOXAGAMMA 4 MG, COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE ET NOMS ASSOCIES

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, après la date de péremption mentionnée sur la plaquette et la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés

- La substance active est la doxazosine présente à hauteur de 4 mg sous forme de mésilate de doxazosine.
- Les autres composants sont : macrogol, cellulose microcristalline, povidone, butylhydroxytoluène (E321), alpha-tocophérol, silice colloïdale anhydre, stéaryl fumarate de sodium, copolymère d'acide méthacrylique et dioxyde de titane (E171)

A quoi ressemble Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, et contenu de l'emballage extérieur

Doxagamma 4 mg, comprimé à libération prolongée et noms associés, est un comprimé blanc, rond, biconvexe avec gravure « DL » bombée.

Ils sont vendus en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium de 28 comprimés [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) comprimés et en flacons en HDPE de 100, 250 comprimés].

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Insérer les informations nationales]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'EEA sous les dénominations suivantes :

[Insérer les informations nationales]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est [insérer les informations nationales].