

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</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	Arrow Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ Royaume-Uni Tél.: 00 44 207 612 7612 Fax: 00 44 207 612 7620		Doxazosin "Arrow", 4mg depottabletter	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Portugal		Arrowblue Produtos Farmacêuticos S.A., Torre Fernão Magalhães, 10° Esq., Av. D. João II - Lisbonne, Portugal Tél.: 00 351 21 896 51 05 Fax: 00 351 21896 51 05	Doxazosin Arrow 4mg comprimido de libertação prolongada	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Slovénie		Arrow Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ Royaume-Uni Tél.: 00 44 207 612 7612 Fax: 00 44 207 612 7620	Doksazosin Arrow 4mg tablete s podaljšanim sproščanjem	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Royaume-Uni		Arrow Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ Royaume-Uni Tél.: 00 44 207 612 7612 Fax: 00 44 207 612 7620	Cardozin XL 4mg	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale

ANNEXE II

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

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES COMPRIMÉS À LIBÉRATION PROLONGÉE DOXAZOSIN RETARD ARROW 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 Doxazosin Retard Arrow 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 Doxazosin Retard Arrow 4 mg et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doxazosine Retard Arrow 4 mg, comprimés à libération prolongée, et dénominations associées [voir l'annexe I]

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de doxazosine (sous forme de mésilate).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, portant l'inscription « DL » en relief.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson en quantité suffisante. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés.

La dose maximale recommandée est de 8 mg de doxazosine en une prise quotidienne.

Hypertension essentielle :

Chez l'adulte : Habituellement 4 mg de doxazosine une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être portée à 8 mg de doxazosine en une prise quotidienne.

La doxazosine peut être utilisée seule ou en association avec un autre produit médicamenteux tel qu'un diurétique thiazidique, un agent adrénergique, un inhibiteur calcique ou un IEC.

Traitement symptomatique de l'hyperplasie de la prostate :

Chez l'adulte : Habituellement 4 mg de doxazosine une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être portée à 8 mg de doxazosine en une prise quotidienne.

La doxazosine peut être utilisée en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) avec hypertension ou normotension car les fluctuations de la pression artérielle ne sont pas significatives d'un point de vue clinique chez les patients normotendus. Chez les patients hypertendus, les deux affections doivent être traitées de façon concomitante.

Chez le patient âgé : Même posologie que chez l'adulte.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Aucune altération des caractéristiques pharmacocinétiques n'est notée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et rien n'indique que la doxazosine puisse aggraver une insuffisance rénale existante. La dose habituelle peut donc être utilisée chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : La doxazosine doit être administrée avec grande précaution en présence de dysfonctionnements hépatiques. Nous manquons d'expérience clinique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation de la doxazosine chez ces patients n'est donc pas recommandée (voir la rubrique 4.4).

Chez l'enfant et l'adolescent : Par manque d'expérience clinique, l'utilisation de la doxazosine n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres quinazolines (prazosine, térazosine, par ex.) ou à l'un des excipients
- Hyperplasie bénigne et congestion concomitante des voies urinaires supérieures, infections urinaires chroniques ou calculs vésicaux
- Débordement de la vessie, anurie ou insuffisance rénale évolutive
- Antécédents d'obstruction œsophagienne ou gastro-intestinale, ou réduction du diamètre de la lumière du tube gastro-intestinal
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La doxazosine n'est pas jugée adaptée pour un traitement de première intention, ce qui n'en empêche nullement l'utilisation en deuxième ou troisième intention, en association avec d'autres types d'anti-hypertenseurs.

Patients atteints d'affections cardiaques aiguës :

La doxazosine doit être administrée avec précaution chez les patients atteints des affections cardiaques aiguës suivantes : Œdème pulmonaire dû à une sténose aortique ou mitrale, insuffisance cardiaque à débit élevé, insuffisance cardiaque latéralisée à droite résultant d'une embolie pulmonaire ou d'un épanchement péricardique et insuffisance cardiaque ventriculaire gauche avec faible pression de remplissage.

Chez les patients hypertendus présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires supplémentaires, la doxazosine ne doit pas être utilisée seule comme traitement de première intention d'une hypertension en raison de la possible augmentation du risque d'apparition d'une **insuffisance cardiaque**.

En début de traitement ou lors de l'augmentation de la dose, le patient doit être surveillé de façon à limiter au maximum les réactions orthostatiques comme les hypotensions et syncopes. Chez les patients traités pour une hyperplasie bénigne de la prostate sans hypertension, les fluctuations moyennes de la pression artérielle sont faibles, mais une hypotension, des vertiges, une fatigue surviennent chez 10 à 20 % des patients et des œdèmes et dyspnées se produisent chez moins de 5 % d'entre eux. Tout traitement par la doxazosine d'une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez des patients hypotendus ou sujets à des dérèglements orthostatiques connus devra se faire avec une prudence particulière. Les patients devront être informés du risque potentiel de blessures et des mesures de précaution à prendre pour limiter au maximum les symptômes orthostatiques.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

La doxazosine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir la rubrique 5.2). Étant donnée l'absence de toute expérience clinique

concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du produit chez ces patients n'est pas recommandée. La prudence est également de mise en cas d'administration concomitante de doxazosine et de médicaments susceptibles d'agir sur le métabolisme hépatique (la cimétidine, par ex.).

La doxazosine doit être employée avec discernement chez les patients atteints de neuropathie diabétique autonome.

La doxazosine peut avoir une incidence sur l'activité de la rénine plasmatique et l'excrétion urinaire de l'acide vanilmandélique. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des analyses de laboratoire.

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

La doxazosine se lie fortement aux protéines plasmatiques (98 %). Les analyses *in vitro* du plasma humain indiquent que la doxazosine n'a aucun effet sur la fixation protéique de la digoxine, la warfarine, la phénytoïne ou l'indométhacine. Aucune interaction médicamenteuse indésirable n'est survenue lors de l'administration concomitante de doxazosine et de diurétiques thiazidiques, de furosémide, de bêtabloquants, d'antibiotiques, d'hypoglycémisants oraux, d'agents uricosuriques ou d'anticoagulants. La doxazosine exacerbe les effets hypotenseurs des autres anti-hypertenseurs. Les anti-rhumatismaux non stéroïdiens ou les œstrogènes peuvent réduire les effets anti-hypertenseurs de la doxazosine. Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets anti-hypertenseurs de la doxazosine ; la doxazosine peut limiter les effets sur la pression artérielle et les réactions vasculaires liés à la dopamine, l'éphédrine, l'adrénaline, au métaraminol, à la méthoxamine et à la phényléphrine.

Aucune donnée d'étude n'est disponible concernant les interactions avec les agents agissant sur le métabolisme hépatique.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la doxazosine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une réduction du taux de survie du fœtus aux doses élevées (voir la rubrique 5.3) ; la doxazosine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

L'utilisation de doxazosine pendant l'allaitement est contre-indiquée, le médicament s'accumulant dans le lait maternel des rates (voir la rubrique 5.3) et aucune information n'étant disponible concernant l'excrétion du médicament dans le lait maternel humain. Inversement, l'allaitement devra être interrompu si le traitement par la doxazosine est incontournable.

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

La doxazosine a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier en début de traitement. Certains patients peuvent connaître une altération de leurs réflexes.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables éventuelles sont essentiellement liées aux propriétés pharmacologiques du produit médicamenteux.

Le profil des réactions indésirables noté lors des essais cliniques chez les patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate a été comparable à celui associé aux cas d'hypertension.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées :

Très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000, y compris les cas isolés)

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rare : baisse du nombre d'érythrocytes, de leucocytes et de thrombocytes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : soif, hypokaliémie, goutte.

Rare : hypoglycémie.

Très rare : augmentation de l'urée sérique.

Affections psychiatriques :

Fréquent : apathie.

Peu fréquent : cauchemars, amnésie, instabilité émotionnelle.

Rare : dépression, agitation.

Affections du système nerveux :

Fréquent : crampes musculaires, fatigue, malaise, céphalées, somnolence.

Peu fréquent : tremblements, raideur musculaire.

Rare : paresthésie.

Affections oculaires :

Fréquent : difficultés d'accommodation.

Peu fréquent : larmoiement, photophobie.

Rare : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : acouphène.

Affections cardiaques :

Fréquent : palpitations, douleur thoracique.

Peu fréquent : arythmies, angor, bradycardie, tachycardie, infarctus du myocarde.

Affections vasculaires :

Fréquent : étourdissements, vertiges, œdèmes, dérèglements orthostatiques.

Peu fréquent : hypotension orthostatique, ischémie périphérique, syncope.

Rare : troubles cérébrovasculaires.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent : dyspnée, rhinite.

Peu fréquent : épistaxis, spasmes bronchiques, toux, pharyngite.

Rare : œdème du larynx.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : constipation, dyspepsie.

Peu fréquent : anorexie, appétit accru, déformations gustatives.

Rare : gêne abdominale, diarrhées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :

Rare : ictère, augmentation des valeurs d'analyse hépatique.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Peu fréquent : alopecie, œdème du visage/œdème général.

Rare : éruption cutanée, prurit, purpura.

Affections des tissus musculo-squelettiques, systémiques et osseux :

Peu fréquent : douleur musculaire, gonflement articulaire/arthralgie, faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquent : besoin de miction fréquente, volume de miction accru, retard d'éjaculation.

Peu fréquent : incontinence, troubles de la miction, dysurie.

Rare : impuissance, priapisme.

Très rare : augmentation de la créatinine sérique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie.

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, fièvre/frissons, pâleur.

Rare : baisse de la température corporelle chez les personnes âgées.

Précautions particulières :

Une hypotension orthostatique et, dans de rares cas, une syncope peuvent se produire en début de traitement, particulièrement si les doses sont très élevées, mais également en cas de reprise du traitement après une pause.

4.9 Surdosage

Symptômes :

Céphalées, vertiges, pertes de conscience, syncope, dyspnée, hypotension, palpitations, tachycardie, arythmie. Nausées, vomissements. Hypoglycémie et hypokaliémie possibles.

Traitement :

Traitement symptomatique. Contrôle attentif de la pression artérielle. La doxazosine se liant fortement aux protéines plasmatiques, la dialyse n'est pas indiquée.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Alpha-bloquants

Code ATC : C02CA04

Hypertension :

L'administration de doxazosine chez les patients hypertendus entraîne une réduction cliniquement significative de la pression artérielle par suite de l'atténuation de la résistance vasculaire systémique. Cet effet découle, pense-t-on, de l'inhibition sélective des récepteurs adrénergiques alpha-1 situés dans le réseau vasculaire. L'administration en une prise quotidienne permet d'obtenir des abaissements cliniquement significatifs de la pression artérielle tout au long de la journée et jusqu'à 24 heures après la prise. Une dose initiale de 4 mg de doxazosine suffit à contrôler l'état de la majorité des patients. Chez les patients hypertendus, la diminution de la pression artérielle, lors du traitement par la doxazosine, a été similaire en position assise et en position debout.

Les patients traités par doxazosine en comprimés à libération immédiate pour une hypertension peuvent être passés sous doxazosine à libération prolongée et la dose peut être au besoin ajustée à la hausse sans que les effets ou la tolérabilité du produit soient altérés.

Aucune accoutumance n'a été notée lors du traitement à long terme par la doxazosine. De rares cas d'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et de tachycardie ont été observés lors du traitement à long terme.

La doxazosine a des effets bénéfiques sur la lipidémie avec une augmentation significative du rapport cholestérol HDL/total (env. 4-13 % des valeurs initiales) et une diminution significative du taux de glycérides total et de cholestérol total. On ignore encore quel est le degré de pertinence clinique de ces observations.

Le traitement par la doxazosine s'est montré capable de faire régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche, d'inhiber l'agrégation plaquettaire ainsi que d'accentuer la capacité de l'activateur tissulaire du plasminogène. Le degré de pertinence clinique de ces observations reste incertain.

En outre, la doxazosine améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients insuffisamment sensibles, mais le degré de pertinence clinique de cette observation est également incertain.

La doxazosine s'est avérée dénuée d'effets métaboliques indésirables et est adaptée au traitement des patients atteints parallèlement d'asthme, de diabète, de dysfonctionnements ventriculaires gauches ou de goutte.

Hyperplasie de la prostate :

L'administration de doxazosine chez les patients atteints d'hyperplasie de la prostate permet d'obtenir une amélioration significative des valeurs urodynamiques et des symptômes par suite de l'inhibition sélective des récepteurs adrénergiques alpha situés dans le stroma musculaire de la prostate, la capsule prostatique et le col vésical.

La dose initiale permet de contrôler l'état de la plupart des patients atteints d'hyperplasie de la prostate.

La doxazosine s'est avérée inhiber efficacement les récepteurs adrénergiques alpha de sous-type 1A qui représentent plus de 70 % des sous-types adrénergiques présents dans la prostate.

Dans la plage posologique recommandée, la doxazosine n'a qu'un effet mineur, voire nul, sur la pression artérielle des patients normotendus atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Suite à une administration orale aux doses thérapeutiques, la doxazosine en comprimés Doxazosine Retard Arrow 4 mg à libération prolongée et dénominations associées connaît une bonne absorption, avec des pics de concentration sanguine atteints progressivement 6 à 8 heures après la prise. Les pics de concentration plasmatique sont d'environ un tiers de ceux obtenus suite à l'administration de la même dose en comprimés de doxazosine à libération immédiate. Les concentrations minimales à 24 heures sont toutefois similaires. Les propriétés pharmacocinétiques de la doxazosine sont telles que les variations de la concentration plasmatique sont mineures. Le rapport pic/niveau minimal de la doxazosine en comprimés à libération prolongée est plus de deux fois inférieur à celui des comprimés à libération immédiate.

Au niveau d'équilibre, la biodisponibilité relative de la doxazosine en comprimés à libération prolongée par rapport à celle des comprimés à libération immédiate est de 54 % pour une dose de 4 mg et de 59 % pour une dose de 8 mg.

Diffusion :

La doxazosine se lie à 98 % env. avec les protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La doxazosine est très largement métabolisée, moins de 5 % du produit étant excrété sous forme inchangée. La doxazosine est essentiellement métabolisée par O-déméthylation et hydroxylation.

Élimination :

L'élimination plasmatique du produit est biphasique, avec une demi-vie d'élimination finale de 22 heures, d'où la préconisation d'une prise quotidienne unique.

Chez le patient âgé :

Les études pharmacocinétiques sur l'utilisation de la doxazosine chez le patient âgé n'ont fait apparaître aucune altération significative par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance rénale :

Les études pharmacocinétiques sur l'utilisation de la doxazosine en présence d'une insuffisance rénale n'ont pas non plus fait apparaître d'altération significative par rapport aux patients dont les fonctions rénales étaient normales.

Insuffisance hépatique :

On ne dispose que de données limitées concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique et les effets des médicaments connus pour agir sur le métabolisme hépatique (la cimétidine, par ex.). Lors d'une étude clinique menée chez 12 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, l'administration de doses uniques de doxazosine a abouti à une augmentation de 43 % de l'ASC et une diminution de la clairance orale d'env. 40 %. La doxazosine doit être administrée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la 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. Les études menées sur les lapines et rates en cours de gestation à des doses quotidiennes aboutissant à des concentrations plasmatiques respectivement 4 et 10 fois supérieures au niveau d'exposition chez l'être humain (C_{max} et ASC) n'ont fait apparaître aucun signe de nocivité pour le fœtus. La dose de 82 mg/kg/jour (8 fois le niveau d'exposition chez l'être humain) a été associée à une baisse du taux de survie fœtale.

Les études menées chez les rates en cours d'allaitement après administration d'une dose orale unique de doxazosine radioactive ont montré une accumulation du produit dans le lait maternel avec une concentration maximale environ 20 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le produit radioactif s'est avéré traverser le placenta suite à l'administration orale de doxazosine marquée chez les rates en cours de gestation.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

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

Enrobage du comprimé :

Copolymère acide méthacrylique – acrylate d'éthyle (1/1), à 30 % de dispersion
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

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/aluminium)

Taille des boîtes : 28, 30, 56, 98 et 100 comprimés à libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

8 NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[À compléter au niveau national]

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Doxazosine Retard Arrow 4 mg, comprimés à libération prolongée, et dénominations associées [voir l'annexe I]
Doxazosine

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

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de doxazosine (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
56 comprimés à libération prolongée
98 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À prendre par voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE**

MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DE LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doxazosine Retard Arrow 4 mg, comprimés à libération prolongée, et dénominations associées [voir l'annexe I]

Doxazosine

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

[À compléter au niveau national]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : {numéro}

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Doxazosine Retard Arrow 4 mg, comprimés à libération prolongée, et dénominations associées [voir l'annexe I] (Doxazosine)

Veillez 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 la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées et dans quel cas est-elle utilisée ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées ?
3. Comment prendre la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LA DOXAZOSINE RETARD ARROW 4 MG EN COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES ET DANS QUEL CAS EST-ELLE UTILISEE ?

La doxazosine appartient à la famille de médicaments appelée « alpha-bloquants ». Ils sont utilisés pour traiter l'hypertension ou les symptômes liés à l'hypertrophie de la glande prostatique, chez les hommes.

Chez les patients prenant la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées pour traiter une hypertension (pression artérielle élevée), la doxazosine agit en décontractant les vaisseaux sanguins de façon à faciliter le passage du sang. Ceci aide à abaisser la pression sanguine.

En cas d'hypertrophie de la prostate, la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées sert à traiter les problèmes de miction (émission des urines) faible et/ou fréquente. Ceux-ci sont courants chez les patients qui connaissent une hypertrophie de la prostate. La doxazosine agit en décontractant le muscle qui entoure la sortie de la vessie et la glande prostatique, ce qui permet d'uriner plus facilement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LA DOXAZOSINE RETARD ARROW 4 MG EN COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES ?

Ne prenez jamais de Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la doxazosine ou à l'un des autres composants de la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées ;
- si vous savez que vous êtes hypersensible aux quinazolines (prazosine, térazosine, par ex.), famille chimique de médicaments à laquelle appartient la doxazosine ;
- si vous présentez une quelconque congestion ou obstruction des voies urinaires, une infection urinaire ou des calculs vésicaux ;
- si vous présentez une affection rénale grave (anurie ou insuffisance rénale évolutive) ;
- si vous connaissez des problèmes de maîtrise de la vessie (débordement de la vessie) ;
- si vous connaissez ou avez connu une quelconque obstruction du tube digestif ;
- si vous allaitez ;
- si vous présentez une quelconque congestion ou obstruction des voies urinaires, une infection urinaire ou des calculs vésicaux ;
- si vous avez des problèmes rénaux, d'incontinence avec débordement (vous ne ressentez pas le besoin d'uriner) ou d'anurie (votre corps ne produit pas du tout d'urine) ;
- si vous connaissez ou avez connu par le passé une quelconque obstruction du tube digestif.

Faites attention avec la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées :

- si vous avez des problèmes cardiaques ou des antécédents de maladie du cœur ;
- si vous avez une maladie du foie ou prenez des médicaments pour réguler le fonctionnement de votre foie, comme la cimétidine, ou si vous êtes sous dialyse ;
- si vous êtes atteint(e) de neuropathie diabétique autonome, maladie associée au diabète et touchant le système nerveux ;
- si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie (même chez le dentiste), vous devez prévenir le médecin ou le dentiste que vous prenez de la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez déjà l'un des produits suivants, veuillez en informer votre médecin car ils peuvent interférer avec votre médicament :

- médicaments servant à abaisser la pression artérielle, comme le fosinopril et le lisinopril, car la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut en accroître les effets ;
- certains médicaments non stéroïdiens utilisés contre les rhumatismes ou les œstrogènes (hormones féminines) car ceux-ci peuvent affaiblir les effets de la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées ;
- les médicaments qui agissent sur le système nerveux, comme la dopamine, l'éphédrine, l'adrénaline, le métaraminol, la méthoxamine et la phényléphrine, car ceux-ci peuvent également affaiblir les effets de la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées.

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

La Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson en quantité suffisante.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Ne prenez pas de Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées si vous êtes enceinte, sauf instruction contraire de votre médecin. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, vous devez contacter votre médecin dès que possible.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut altérer votre discernement et votre concentration. En début de traitement, veillez à ce que vos sens ne soient pas altérés avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines.

3. COMMENT PRENDRE LA DOXAZOSINE RETARD ARROW 4 MG EN COMPRIMÉS A LIBERATION PROLONGEE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES ?

Respectez toujours la posologie indiquée pour Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson en quantité suffisante. Ils ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris à tout moment de la journée, avant, pendant ou après les repas. Choisissez une heure qui vous convient bien et prenez votre comprimé chaque jour à cette même heure.

La dose habituelle de Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées est d'un comprimé (4 mg) par jour, tous les jours.

Votre médecin pourra décider de porter votre dose à 8 mg par jour. C'est la dose quotidienne maximale de Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées.

L'utilisation de Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées n'est pas recommandée chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans.

Si vous avez pris plus de Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées que vous n'auriez dû :

Vous connaîtrez peut-être des maux de tête, des vertiges, des nausées ou un évanouissement, et votre cœur battra peut-être plus vite que d'habitude. Vous devez contacter immédiatement votre médecin ou vous rendre au cabinet médical de garde le plus proche. Pensez à emporter la boîte et les comprimés restants.

Si vous oubliez de prendre la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées :

Ne prenez pas la dose oubliée ou une dose double pour compenser la dose oubliée. Prenez la dose suivante au moment habituel.

Si vous arrêtez de prendre la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées :

Prenez vos comprimés tant que votre médecin ne vous a pas dit d'arrêter.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables suivants ont été signalés :

Fréquent (touchant moins d'un patient sur 10 mais plus d'un patient sur 100) :

douleur musculaire, fatigue, sensation générale de mal-être ou d'affaiblissement, mal de tête, somnolences, problèmes d'ajustement de la vision, palpitations, douleur thoracique, étourdissements, vertiges, gonflement, évanouissement ou vertiges lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, souffle court, nez qui coule (rhinite), constipation, indigestion, envie ou besoin accru d'uriner et retard d'éjaculation.

Peu fréquent (touchant moins d'un patient sur 100 mais plus d'un patient sur 1 000) : faible niveau du potassium dans le sang, goutte, soif accrue, cauchemars, pertes de mémoire (amnésie), instabilité émotionnelle, tremblements, raideur musculaire, yeux qui pleurent, intolérance anormale à la lumière, tintement dans les oreilles (acouphène), emballement du cœur, angor, augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque, crise cardiaque, pression artérielle faible en particulier lors du passage en position debout, problèmes vasculaires, saignements de nez, oppression de la poitrine, toux, inflammation de la gorge, troubles alimentaires (anorexie), augmentation de l'appétit, déformations gustatives, perte de cheveux, gonflement du visage et des articulations, douleur dans les articulations, faiblesse musculaire, incontinence, émission d'urine difficile ou douloureuse, bouffées de chaleur, fièvre (frissons) et décoloration.

Rare (touchant moins d'un patient sur 1 000 mais plus d'un patient sur 10 000) : dépression, taux de sucre dans le sang élevé, agitation, fourmillements, vision trouble, attaque, gonflement du larynx, douleur à l'estomac, diarrhées, vomissements (nausées), jaunisse, augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang, éruption cutanée, démangeaison ou rougeur sur la peau, impuissance, érection persistante douloureuse du pénis et faible température corporelle (en particulier chez les personnes âgées).

Très rare (touchant moins d'une personne sur 10 000) : diminution du nombre de globules rouges et blancs dans le sang et augmentation des niveaux d'urée et de créatinine dans le sang.

En début de traitement ou si vous reprenez le traitement après une pause, il est possible que vous vous sentiez défaillir ou pris(e) de vertiges lorsque vous passerez de la position assise ou couchée à la position debout. Si ceci se produit, ne vous inquiétez pas mais veillez à ne pas prendre le volant, utiliser des machines ou vous livrer à des activités pouvant être dangereuses en cas de défaillance. Si ces symptômes persistent ou deviennent problématiques, contactez votre médecin.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LA DOXAZOSINE RETARD ARROW 4 MG EN COMPRIMÉS A LIBÉRATION PROLONGÉE ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES ?

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées après la date de péremption mentionnée sur la boîte (après la mention EXP :). La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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 SUPPLÉMENTAIRES

Que contient la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées ?

La substance active est la doxazosine (sous forme de mésilate de doxazosine).

Les autres composants du noyau du comprimé sont le macrogol, la cellulose microcristalline, la povidone, le butylhydroxytoluène (E321), l' α -tocophérol, la silice colloïdale anhydre et le stéaryl-fumarate de sodium. Les autres composants de l'enrobage du comprimé sont un copolymère méthacrylique, la silice colloïdale anhydre, le macrogol et le dioxyde de titane (E171).

À quoi ressemble la Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées et contenu de l'emballage extérieur :

Ce médicament est présenté sous forme de comprimés à libération prolongée. Les comprimés sont blancs, ronds et biconvexes, et portent l'inscription « DL » en relief.

La Doxazosine Retard Arrow 4 mg en comprimés à libération prolongée et dénominations associées est disponible en boîtes de plaquettes de 28, 30, 56, 98 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Arrow Generics Limited, Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ, Royaume-Uni

Fabricant :

Arrow Generics Limited, Unit 4/5 Willsborough Cluster, Clonshaugh Industrial Estate, Clonshaugh, Dublin 17, République d'Irlande.

Ce médicament est autorisé dans les états membres de l'Espace Économique Européen sous les noms suivants :

[À compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est [À compléter au niveau national].