

## **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	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Royaume-Uni Tél. : 00 44 (0) 1483 55 4831 Télécopieur : 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Allemagne		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Allemagne Tél. : 0049 (0) 81 41 3572 324 Télécopieur : 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Hongrie		Chinoïn Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 HONGRIE Tél. : 0036 1 505 0000 Télécopieur : 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablettes	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Pologne		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris France Tél. : 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Prolonged release tablets	Oral

<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>
Slovakia		Winthrop Médicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris France Tél. : 0033 (0) 1 57 63 33 33 Télécopieur : 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Espagne		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Royaume-Uni Tél. : 00 44 (0) 1483 55 4831 Télécopieur : 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	comprimés à libération prolongée	orale
Royaume-Uni		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Royaume-Uni	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	comprimés à libération prolongée	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'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES comprimés à libération prolongée Doxazosin «Winthrop» 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 «Winthrop» 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 «Winthrop» 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

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées [voir 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 la mention « DL » sur une face.

## 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

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut être absorbé en même temps que des aliments ou seul. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson en quantité suffisante. Les comprimés à libération prolongée ne doivent être ni mâchés, ni divisés, ni écrasés.

La dose maximale recommandée est de 8 mg de doxazosine une fois par jour.

*Hypertension essentielle :*

Adulte : la dose habituelle est de 4 mg de doxazosine une fois par jour. Si nécessaire, elle peut être augmentée à 8 mg de doxazosine une fois par jour.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut être utilisé seul ou en association avec une autre spécialité comme un diurétique thiazidique, un bêtabloquant, un antagoniste du calcium ou un inhibiteur de l'ECA.

*Traitement symptomatique de l'hyperplasie bénigne de la prostate :*

Adulte : la dose habituelle est de 4 mg de doxazosine une fois par jour. Si nécessaire, elle peut être augmentée à 8 mg de doxazosine une fois par jour.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut être utilisé chez les patients présentant une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) hypertendus ou normotendus, les variations de tension artérielle chez les patients normotendus étant cliniquement non significatives. Chez les patients hypertendus, les deux affections sont traitées de manière concomitante.

*Personnes âgées :* même dose que chez l'adulte.

*Patients présentant une insuffisance rénale :* Compte tenu de l'absence de variation de la pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux et qu'il n'y a aucun signe que les comprimés à libération prolongée de doxazosine aggravent une insuffisance rénale existante, ces patients peuvent être traités à la dose habituelle.

*Patients présentant une insuffisance hépatique :* Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques. Du fait de

l'absence de données cliniques chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique aigue, les comprimés à libération prolongée de doxazosine ne doivent pas être utilisés chez ces patients (voir rubrique 4.4).

*Enfants et adolescents* : Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées ne doit pas être utilisé chez l'enfant ni l'adolescent du fait de l'absence de données cliniques.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres quinazolines (comme la prazosine, la térazosine) ou à l'un des excipients
- Hyperplasie bénigne concomitante à une congestion de l'appareil urinaire supérieur, infections des voies urinaires chroniques ou calculs de la vessie
- Miction par regorgement, anurie ou insuffisance rénale progressive
- Antécédents d'obstruction gastro-intestinale ou œsophagienne, ou de rétrécissement de la lumière gastro-intestinale
- Allaitement

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### *Troubles cardiaques aigus :*

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées doit être administré avec précaution chez les patients présentant des troubles cardiaques de type : œdème pulmonaire secondaire à une sténose aortique ou mitrale, insuffisance cardiaque à haut débit, insuffisance cardiaque droite due à une embolie pulmonaire ou à un épanchement péricardique et insuffisance ventriculaire gauche avec faible pression de remplissage.

Chez les patients hypertendus présentant un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires de maladie cardiovasculaire, les comprimés à libération prolongée de doxazosine ne doivent pas être utilisés seuls en traitement de première intention de l'hypertension du fait des risques éventuels de développer une insuffisance cardiaque.

En début de traitement ou en cas d'augmentation de la dose, le patient doit être soumis à une surveillance afin de minimiser les effets posturaux éventuels de type hypotension et syncope. Chez les patients traités pour une hyperplasie bénigne de la prostate et ne présentant pas d'hypertension, les variations moyennes de tension artérielle sont peu élevées, mais une hypotension, des étourdissements et une fatigue se produisent chez 10 à 20 % des patients, des œdèmes et dyspnées se produisent chez moins de 5 % des patients. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients hypotendus ou dont on sait qu'ils présentent des troubles orthostatiques suivant un traitement par comprimés à libération prolongée de doxazosine en traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Ces patients doivent être informés des risques de blessure éventuels et des mesures de précaution à prendre en vue de réduire au minimum les symptômes orthostatiques.

#### *Patients présentant une insuffisance hépatique :*

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées doit être administré avec précaution chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2) : compte tenu de l'absence de données cliniques concernant les sujets présentant une insuffisance hépatique aigue, cette spécialité ne doit pas être utilisée chez ces patients. Il est également recommandé d'être prudent lorsque la doxazosine en comprimés à libération prolongée est administré en même temps que des spécialités susceptibles d'influencer le métabolisme hépatique (la cimétidine par exemple).

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées doit être administré avec précaution chez les patients présentant une neuropathie diabétique autonome.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées est susceptible d'influencer la réninémie et l'excrétion urinaire d'acide vanylmandélique. Il faut en tenir compte lors de l'interprétation des données de laboratoire.

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

La liaison aux protéines plasmatiques de la doxazosine est élevée (98 %). Les données plasmatiques humaines obtenues *in vitro* indiquent que la doxazosine n'a aucun effet sur la liaison protéique de la digoxine, de la warfarine, de la phénytoïne ou de l'indométacine. La doxazosine a été administrée en même temps que des diurétiques thiazidiques, du furosémide, des bêtabloquants, des antibiotiques, des hypoglycémiant oraux, des uricosuriques et des anticoagulants, sans donner lieu à des interactions médicamenteuses. La doxazosine accroît l'effet hypotenseur des autres antihypertenseurs. Les antirhumatismaux non-stéroïdiens et les œstrogènes sont susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de la doxazosine. Les sympathomimétiques sont susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de la doxazosine ; la doxazosine peut faire baisser la tension artérielle et les réactions vasculaires à la dopamine, l'éphédrine, l'épinéphrine, le métaraminol, la méthoxamine et la phényléphrine.

Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions avec les substances ayant une influence sur le métabolisme hépatique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de doxazosine en comprimés à libération prolongée chez la femme enceinte. Les études sur l'animal ont mis en évidence un taux de survie fœtale réduit aux doses élevées (voir rubrique 5.3). Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées est contre-indiqué pendant l'allaitement, la spécialité s'accumulant dans le lait des rates allaitant (voir rubrique 5.3) et on ne dispose d'aucune information concernant le passage de la substance dans le lait maternel humain. Si un traitement par Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées est inévitable, l'allaitement doit être interrompu.

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

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, notamment en début de traitement.

#### **4.8 Effets indésirables**

La fréquence des effets indésirables tient principalement aux propriétés pharmacologiques de la spécialité. La majorité de ces effets étaient passagers.

Le profil des effets indésirables constaté lors des essais cliniques chez les patients présentant une hyperplasie bénigne de la prostate correspondait à celui observé dans l'hypertension.

Les effets indésirables considérés comme au moins éventuellement en rapport avec le traitement sont indiqués dans la liste ci-dessous, selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les effets indésirables sont définis de la manière suivante : très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquents ( $> 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $> 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rares ( $> 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

##### *Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Très rares : diminution des érythrocytes, des leucocytes et des thrombocytes

##### *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Peu fréquents : soif, hypokaliémie, goutte

Rares : hypoglycémie

Très rares : augmentation de l'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 floue

*Affections de l'oreille et du labyrinthe :*

Peu fréquents : acouphène

*Affections cardiaques :*

Fréquents : palpitations, douleurs de poitrine

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

*Affections vasculaires :*

Fréquents : vertiges, étourdissements, œdème, troubles orthostatiques

Peu fréquents : hypotension posturale, ischémie périphérique, syncope

Rares : troubles cérébrovasculaires

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

Fréquents : dyspnée, rhinite

Peu fréquents : épistaxis, bronchospasmes, toux, pharyngite

Rares : œdème laryngé

*Affections gastro-intestinales :*

Fréquents : constipation, dyspepsie

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

Rares : troubles abdominaux, diarrhée, vomissements

*Affections hépatobiliaires :*

Rares : ictère, augmentation des paramètres hépatiques

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Peu fréquents : alopecie, œdème du visage / œdème généralisé

Rares : rash, prurit, purpura

*Affections musculo-squelettiques et systémiques :*

Peu fréquents : douleurs musculaires, tuméfactions articulaires / arthralgies, faiblesse musculaire

*Affections du rein et des voies urinaires :*

Fréquents : désir fréquent d'uriner, miction accrue, éjaculation tardive

Peu fréquents : incontinence, troubles de la miction, dysurie

Rares : impuissance, priapisme

Très rares : augmentation de la créatinine sérique.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fréquents : asthénie

Peu fréquents : rougeurs, fièvre/frissons, pâleur

Rares : température corporelle faible chez les personnes âgées

*Précautions particulières :*

Une hypotension posturale et, dans de rares cas, une syncope peuvent survenir en début de traitement, en particulier à des doses très élevées, mais également lorsque le traitement reprend après une interruption.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

## **4.9 Surdosage**

*Symptômes :*

Céphalée, étourdissements, inconscience, syncope, dyspnée, hypotension, palpitations, tachycardie, arythmie. Nausée, vomissements. Éventuellement hypoglycémie, hypokaliémie.

*Traitement :*

Traitement symptomatique. Surveillance étroite de la tension artérielle. Compte tenu de la forte liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques, une dialyse n'est pas indiquée.

## **5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

*Hypertension :*

L'administration de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées chez les patients hypertendus entraîne une baisse cliniquement significative de la tension artérielle secondaire à une réduction de la résistance vasculaire systémique. On pense que cet effet résulte d'un blocage sélectif des récepteurs adrénergiques alpha-1 situés dans les vaisseaux. Avec une administration une fois par jour, on obtient une baisse cliniquement significative de la tension artérielle tout au long de la journée et 24 heures après l'administration. La majorité des patients sont contrôlés lors de l'administration de la première dose de 4 mg {nom de fantaisie}. Chez les patients hypertendus, la baisse de la tension artérielle pendant le traitement par Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées était similaire en positions assise et debout.

Les patients traités contre l'hypertension par doxazosine comprimés à libération immédiate peuvent être traités par Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées et la dose accrue selon les besoins, tout en conservant les effets de la substance et la tolérance à la substance.

Aucune accoutumance n'a été observée au cours d'un traitement à long-terme par doxazosine. De rares cas d'augmentation de la réninémie et de tachycardie ont été observés dans le cadre de traitements à long-terme.

La doxazosine a des effets positifs sur les lipides sanguins, à savoir une augmentation significative du rapport HDL / cholestérol total (env. 4 à 13 % du taux initial) et une réduction significative des triglycérides totaux et du cholestérol total. La signification clinique de ces résultats n'est pas encore connue.

Il est établi que le traitement par doxazosine entraîne une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, une inhibition de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'un accroissement de capacité de l'activateur

plasminogène tissulaire. La signification clinique de ces observations est encore incertaine. D'autre part, la doxazosine améliore la sensibilité à l'insuline des patients présentant des troubles dans ce domaine, mais l'importance de ces observations cliniques est encore incertaine également.

Il est établi que la doxazosine est exempte d'effets indésirables métaboliques et peut être administrée à des patients souffrant également d'asthme, de diabète, d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou de goutte.

#### *Hyperplasie de la prostate :*

L'administration de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées à des patients atteints d'hyperplasie de la prostate entraîne une amélioration significative de l'urodynamique et des symptômes du fait d'un blocage sélectif des récepteurs adrénergiques alpha situés dans le stroma musculaire prostatique, la capsule prostatique et le col de la vessie.

La plupart des patients atteints d'hyperplasie de la prostate sont contrôlés à la dose initiale.

Il est établi que la doxazosine bloque efficacement les récepteurs adrénergiques alpha de sous-type 1A qui représentent plus de 70 % des sous-types de récepteurs adrénergiques dans la prostate.

Dans la plage des doses recommandées, Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées n'a que des effets mineurs ou aucun effet sur la tension artérielle chez les patients normotendus atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### *Absorption :*

Après administration orale de doses thérapeutiques, la doxazosine contenue dans Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées est bien absorbée, avec des pics sanguins atteints progressivement 6 à 8 heures après administration. Les pics plasmatiques correspondent approximativement à un tiers de ceux de la même dose de comprimés à libération immédiate. Les concentrations minimales au bout de 24 heures, toutefois, sont similaires. Les propriétés pharmacocinétiques de la doxazosine dans Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées entraînent de faibles variations des taux plasmatiques. Le rapport des concentrations maximales/minimales de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées correspond à moins de la moitié de celui de la doxazosine en comprimés à libération immédiate. Au plateau d'équilibre, la biodisponibilité relative de la doxazosine dans Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées par rapport à la forme à libération immédiate était de 54 % à la dose de 4 mg et de 59 % à la dose de 8 mg.

#### *Distribution :*

Le taux de liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques s'élève à env. 98 %.

#### *Biotransformation :*

La métabolisation de la doxazosine est extensive, < 5 % de la substance étant excrétés inchangés. La doxazosine est métabolisée principalement par O-déméthylation et hydroxylation.

#### *Élimination :*

L'élimination plasmatique est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale de 22 heures, ce qui permet une administration quotidienne unique.

#### *Personnes âgées :*

Les études de pharmacocinétique sur la doxazosine chez les personnes âgées n'ont mis aucune altération significative en évidence par rapport aux patients plus jeunes.

#### *Insuffisance rénale :*

Les études de pharmacocinétique sur la doxazosine menées auprès de patients présentant une insuffisance rénale n'ont mis aucune altération significative en évidence par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale.

#### *Insuffisance hépatique :*

On ne dispose que de données limitées concernant les patients présentant une insuffisance hépatique et les effets des spécialités dont on sait qu'elles ont une influence sur le métabolisme hépatique (par ex. la cimetidine). Dans une étude clinique menée auprès de 12 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, une administration unique de doxazosine entraînait un accroissement de l'ASC de 43 % et une diminution de la clairance orale d'env. 40 %. Le traitement par doxazosine chez les insuffisants hépatiques exige une certaine prudence (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 sur la lapine et la rate gravides à des doses quotidiennes donnant lieu à des concentrations plasmatiques 4 et 10 fois supérieures à l'exposition humaine ( $C_{max}$  et ASC) n'ont mis en évidence, respectivement, aucun effet nocif pour le fœtus. Une posologie de 82 mg/kg/jour (8 fois supérieure à l'exposition humaine) était associée à un taux de survie fœtal réduit.

Des études sur la rate allaitant ayant reçu une dose orale unique de doxazosine radioactive ont indiqué une accumulation dans le lait maternel à une concentration maximale d'environ 20 fois la concentration plasmatique maternelle. On a constaté que la radioactivité passait la barrière placentaire suite à une administration orale de doxazosine marquée à des rates gravides.

## **6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Oxyde de polyéthylène  
Cellulose microcristalline  
Povidone  
 $\alpha$ -tocophérol  
Butylhydroxytoluène (E321)  
Silice colloïdale anhydre  
Fumarate de stéaryle sodique  
Copolymère d'acide méthacrylique (Eudragir L30 D-55)  
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**

Boîte de plaquettes thermoformées PVC/PVDC/aluminium.

Présentations : 28, 30 et 100 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**

[À remplir selon les pays]

### **8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À remplir selon les pays]

### **9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[À remplir selon les pays]

### **10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

[À remplir selon les pays]

## **ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

[Voir annexe I - À remplir selon les pays]

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

100 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

**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 remplir selon les pays]

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

[À remplir selon les pays]

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

[À remplir selon les pays]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[À remplir selon les pays]

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

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

[Voir annexe I - À remplir selon les pays]  
Doxazosine

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

[À remplir selon les pays]

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

[Voir annexe I - À remplir selon les pays]  
**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 Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées et dans quel cas est-il utilisé.
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées
3. Comment prendre Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées
6. Informations supplémentaires

### **1 QU'EST-CE QUE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

La doxazosine fait partie d'un groupe de médicaments appelés alpha-bloquants, elle peut être utilisée pour traiter l'hypertension ou les symptômes provoqués par un grossissement de la prostate chez l'homme.

Chez les patients prenant Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées en traitement de l'hypertension, la doxazosine agit en détendant les vaisseaux sanguins, ce qui permet au sang de s'écouler plus facilement et aide à faire baisser la tension artérielle.

Chez les patients présentant un grossissement de la prostate, un effet indésirable courant est un besoin d'uriner faible et/ou fréquent. Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées agit en relaxant le muscle situé à la sortie de la vessie et de la prostate, permettant ainsi à l'urine de s'écouler plus facilement.

### **2 QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES**

**Ne prenez jamais Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées**

- si vous avez déjà eu une réaction allergique (par ex. des démangeaisons, rougeurs ou difficultés respiratoires) à la substance active, la doxazosine, ou à l'un des autres composants contenus dans {nom de fantaisie}
- si vous savez que vous êtes hypersensible aux quinazolines (comme la prazosine, la térazosine), la famille chimique de médicaments à laquelle appartient la doxazosine
- si vous allaitez
- si vous présentez une congestion ou un blocage des voies urinaires quel qu'ils soient, une infection urinaire ou des calculs de la vessie
- si vous avez des problèmes rénaux, une incontinence par regorgement (vous ne sentez pas le besoin d'uriner) ou une anurie (votre organisme ne produit pas d'urine)
- si vous avez, ou avez eu dans le passé, une forme d'obstruction du système digestif quelle qu'elle soit.

**Faites attention avec Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées**

- si vous avez une maladie du cœur
- si vous avez une maladie du foie
- si vous souffrez de neuropathie diabétique autonome, une maladie associée au diabète qui affecte votre système nerveux.

Avant une opération chirurgicale ou une anesthésie, même chez le dentiste, informez le médecin ou le dentiste que vous prenez {nom de fantaisie}.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées ne doit pas être utilisé chez l'enfant ni l'adolescent du fait de l'absence de données cliniques.

**Prise d'autres médicaments**

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- d'autres médicaments pour faire baisser la tension artérielle
- des médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène
- des médicaments contenant des œstrogènes
- des médicaments contenant de la dopamine, du métaraminol, de la méthoxamine, de l'adrénaline (épinéphrine)
- des médicaments contre la toux et le rhume du fait qu'ils peuvent contenir de l'éphédrine, ou 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**

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut être absorbé en même temps que des aliments ou après.

**Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Parlez-en avec votre médecin d'abord.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées est susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, en particulier lorsque vous commencez le traitement.

**3 COMMENT PRENDRE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées est de un comprimé par jour en une prise. Votre médecin pourra éventuellement augmenter cette dose à 8 mg. Il s'agit de la dose maximale de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées.

Avalez les comprimés entiers. Ne les croquez pas et ne les écrasez pas.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées peut être pris à n'importe quel moment de la journée, pendant un repas ou après. Choisissez un moment vous convenant et prenez votre comprimé tous les jours à la même heure. Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de les prendre sans en parler avec votre médecin.

**Si vous avez pris plus de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées que vous n'auriez dû :**

Si vous prenez un nombre trop élevé de comprimés à la fois, il est possible que vous vous sentiez mal. Si vous avez pris trop de comprimés, informez-en votre médecin immédiatement ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche.

**Si vous oubliez de prendre {nom de fantaisie} :**

Ne vous inquiétez pas. Si vous oubliez de prendre votre comprimé, ne cherchez pas à compenser cette prise. Continuez comme avant.

**Si vous arrêtez de prendre {nom de fantaisie} :**

Continuez à prendre vos comprimés jusqu'à ce que le médecin vous dise 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, Doxazosin Winthrop 4 mg 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 rapportés :

Les effets indésirables fréquents, rencontrés chez plus de 1 patient sur 100 mais chez moins de 1 sur 10 incluent : apathie, crampes musculaires, fatigue, sensation générale de malaise ou de faiblesse, maux de tête, somnolence, problèmes d'accommodation des yeux, palpitations, douleurs de poitrine, vertiges, étourdissements, gonflements, faiblesse ou étourdissements se produisant au passage d'une position assise ou allongée en position debout (troubles orthostatiques), souffle court, nez qui coule (rhinite), constipation, indigestion, désir ou besoin accru d'uriner, éjaculation tardive et état de faiblesse (asthénie).

Les effets peu fréquents observés chez plus de 1 patient sur 1000 mais chez moins de 1 sur 100 incluent : taux de potassium sanguins faibles, goutte, soif accrue, cauchemars, manque de mémoire (amnésie), instabilité émotionnelle, tremblements, rigidité musculaire, production de larmes accrue, intolérance anormale à la lumière, sifflements d'oreille (acouphène), palpitations, angine de poitrine, accélération ou ralentissement du rythme cardiaque, crise cardiaque, baisse de la tension artérielle, en particulier lors du passage d'une position assise ou allongée en position debout, circulation sanguine réduite dans les membres, étourdissement debout (syncope), saignements de nez, sensation d'oppression, toux, inflammation de la gorge, manque d'appétit ou appétit accru, troubles du goût, perte de cheveux, gonflement du visage et des articulations, douleurs musculaires, gonflement des articulations accompagnées de douleurs (arthralgie), faiblesse musculaire, incontinence, difficulté à uriner ou douleur pendant la miction, bouffées de chaleur, fièvre (frissons) et pâleur.

Les effets indésirables rares, rencontrés chez plus de 1 patient sur 10 000 patients mais chez moins de 1 sur 1000 incluent : taux de glucose sanguin faibles, dépression, agitation, fourmillements, vision floue, attaque

(accident cérébrovasculaire), gonflement du larynx, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, jaunisse, accroissement des enzymes hépatiques dans le sang, éruption, démangeaisons ou rougeurs, impuissance, érection persistante, douloureuse du pénis et température corporelle faible (en particulier chez les personnes âgées).

Les effets indésirables très rares, rencontrés chez moins de 1 patient sur 10 000 patients incluent : diminution des globules rouges et blancs, ainsi que des plaquettes, accroissement des taux d'urée et de créatinine dans le sang.

Il pourra arriver que vous vous sentiez faible ou étourdi en vous levant d'une position assise ou allongée, en particulier en début de traitement ou si vous le reprenez après une interruption. Si cela se produit, ne vous inquiétez pas mais veillez à ne pas conduire de véhicule, ne pas utiliser de machines, ni mener des activités susceptibles d'être dangereuses si vous deviez avoir un accès de faiblesse. Si ces symptômes persistent ou deviennent un problème, veuillez contacter 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 {NOM DE FANTAISIE}**

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur 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 SUPPLÉMENTAIRES**

### **Que contient Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées:**

- La substance active est le mésilate de doxazosine. Chaque comprimé contient la substance active, du mésilate de doxazosine, équivalant à 4 mg de doxazosine.
- Les autres composants sont : produits à base d'oxyde de polyéthylène contenant du butylhydroxytoluène (E321), cellulose microcristalline, povidone,  $\alpha$ - tocophérol, silice colloïdale anhydre et fumarate de stéaryle sodique. La couche enrobant le comprimé contient : copolymère d'acide méthacrylique, silice colloïdale anhydre, macrogol et dioxyde de titane (E171).

### **A quoi ressemble Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées et contenu de l'emballage extérieur :**

Votre médicament se présente sous forme d'un comprimé à libération prolongée blanc, rond, biconvexe. Doxazosin Winthrop 4 mg comprimés à libération prolongée et dénominations associées existe en boîtes de plaquettes thermoformées de 28, 30 et 100 comprimés.

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

#### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :**

[À remplir selon les pays]

#### **Fabricant :**

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Royaume-Uni

**Une autorisation de mise sur le marché a été délivrée pour ce médicament dans les pays membres de l'EEE sous les dénominations suivantes :**

[À remplir une fois la procédure achevée]

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est [À remplir selon les pays].**