

ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI/TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI

Nota: Il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono analoghi a quelli allegati alla decisione della Commissione sul deferimento ai sensi dell'articolo 29 per i medicinali contenenti doxazosina mesilato. Tale testo era valido a quel tempo.

Dopo la decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati membri aggiorneranno le informazioni relative al prodotto in maniera appropriata. Pertanto, il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo possono non corrispondere al testo attuale.

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Denominazione</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Danimarca	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Regno Unito Tel. 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Germania		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Germania Tel. 0049 (0) 81 41 3572 324 Fax: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Ungheria		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 UNGHERIA Tel. 0036 1 505 0000 Fax: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Polonia		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Francia Tel. 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Repubblica slovacca		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Francia Tel. 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Denominazione</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Regno Unito Tel. 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg 4	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Regno Unito		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Regno Unito	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI Doxazosin “Winthrop” 4 mg compresse a rilascio prolungato e denominazioni associate (cfr. allegato I)

Il CHMP è stato del parere che la bioequivalenza è sufficientemente stabilita dopo la somministrazione di una dose unica in due diversi studi sulla bioequivalenza (studi 463/04 e 1995/04-05) e dopo la somministrazione di più dosi (studio 5208/02-3), in conformità delle linee guida del CHMP. Le differenze osservate a livello di T_{max} sono modeste e il C_{max} della compressa test non è superiore a quello della compressa innovatrice. È improbabile che queste differenze portino a reazioni negative clinicamente rilevanti. Il prodotto test ha dimostrato prestazioni costanti a dose unica nei vari studi e sono state fornite assicurazioni sufficienti che i risultati in regime stabile presentati sono rappresentativi di altri lotti. Lo studio sull'interazione con gli alimenti non è stato eseguito in conformità delle linee guida del CHMP. Tuttavia, i risultati di questo studio hanno indicato che, quando vengono somministrati assieme ad alimenti, non si rilevano differenze cliniche significative tra i due prodotti. Dal 2002 sono state immesse sul mercato più di 44.000.000 compresse generiche di detta formulazione e migliaia di pazienti sono passati dal prodotto originario al prodotto generico. Fino ad ora non sono state segnalate reazioni negative potenzialmente correlate ad un più rapido rilascio di doxazosina. L'azienda si è inoltre impegnata ad eseguire un programma di sorveglianza successiva all'immissione in commercio.

In conclusione, la similarità essenziale è stata sufficientemente dimostrata. Qualsiasi altro dubbio sulla similarità essenziale è risolto dall'impegno del richiedente ad eseguire un programma di sorveglianza successiva all'immissione sul mercato. Il CHMP è del parere che il prodotto non presenti differenze significative rispetto al prodotto originario in termini di efficacia e sicurezza.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato

- che lo scopo del deferimento era determinare se Doxazosin “Winthrop” 4 mg compresse a rilascio prolungato presentasse differenze significative in termini di profilo di rilascio rispetto al prodotto originario, con una maggiore incidenza potenziale di reazioni negative quali vertigini e ipotensione, se vi fossero differenze significative nelle prestazioni dei lotti sottoposti a test nella fase a dose singola degli studi 5208 e 1995 e se il richiedente si fosse discostato dalle linee guida del CHMP in merito alla concezione degli studi sulla bioequivalenza, in particolare in relazione agli effetti che gli alimenti possono avere sulla sufficiente sensibilità per individuare una differenza tra i prodotti,
- che è improbabile che le differenze potenziali osservate tra il prodotto di riferimento e le versioni generiche possano influire sulle informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto,
- che il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dal richiedente sono stati valutati in base alla documentazione presentata, alla discussione scientifica avvenuta in seno al comitato e alla nuova formulazione proposta nelle linee guida aggiornate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'ottobre 2005, nonché nell'ultima versione del modello di revisione qualitativa dei documenti (QRD),

il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Doxazosin “Winthrop” 4 mg compresse a rilascio prolungato e denominazioni associate (cfr. allegato I), il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo figurano nell'allegato III.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE, ETICHETTATURA E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I]

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di doxazosina (come mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, con "DL" impresso su un lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale

Trattamento sintomatico dell'iperplasia prostatica benigna.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere assunto ai pasti o lontano dai pasti. Le compresse devono essere ingerite intere con una sufficiente quantità di liquido. Le compresse a rilascio prolungato non devono essere masticate, divise o frantumate.

La dose massima raccomandata è di 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

Ipertensione essenziale:

Adulti: di norma 4 mg di doxazosina una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere usato come agente unico o in combinazione con un altro medicinale, per es. un diuretico tiazidico, un agente bloccante beta-adrenocettore, un calcio-antagonista o un ACE-inibitore.

Trattamento sintomatico dell'iperplasia prostatica benigna:

Adulti: di norma 4 mg di doxazosina una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere usato nei pazienti con iperplasia prostatica benigna che siano ipertesi o normotesi, in quanto la variazione della pressione sanguigna

nei pazienti normotesi è clinicamente insignificante. Nei pazienti ipertesi le due condizioni sono trattate simultaneamente.

Anziani: stessa dose degli adulti.

Pazienti con insufficienza renale: non verificandosi alcun cambiamento nella farmacocinetica dei pazienti con funzione renale compromessa, e non essendoci indicazioni che le compresse di doxazosina a rilascio prolungato aggravino un'insufficienza renale esistente, in questi pazienti si può usare la dose normale.

Pazienti con insufficienza epatica: Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti con sintomi di funzione epatica compromessa. Mancano esperienze cliniche relative ai pazienti con grave insufficienza epatica, per i quali si sconsiglia quindi l'uso delle compresse di doxazosina a rilascio prolungato (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti: L'uso di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di esperienza clinica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre chinazoline (per es. prazosina, terazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Iperplasia prostatica benigna e concomitante congestione delle vie urinarie superiori, infezioni croniche del tratto urinario o calcoli vescicali
- Incontinenza da trabocco, anuria o insufficienza renale progressiva
- Precedenti di ostruzione esofagea o gastrointestinale o ridotto diametro del lume del tratto gastrointestinale
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con cardiopatie acute:

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con cautela ai pazienti con le seguenti cardiopatie acute: edema polmonare conseguente a stenosi aortica o mitrale, scompenso cardiaco ad alta gittata, scompenso cardiaco destro come conseguenza di embolia polmonare o effusione pericardica e scompenso cardiaco ventricolare sinistro con bassa pressione di riempimento.

Nei pazienti ipertesi con uno o più fattori aggiuntivi di rischio per cardiovasculopatie, le compresse di doxazosina a rilascio prolungato non dovrebbero essere usate come singolo agente per il trattamento di prima linea dell'ipertensione, a causa di un possibile maggior rischio di sviluppo di scompenso cardiaco.

Il paziente deve essere monitorato all'inizio della terapia o quando si aumenta la dose per minimizzare il potenziale rischio di effetti posturali, per es. ipotensione e sincope. Nei pazienti trattati per l'ipertensione prostatica benigna e non ipertesi, le variazioni medie della pressione sanguigna sono ridotte, ma nel 10-20% dei pazienti si verificano ipotensione, capogiro e spossatezza, mentre edema e dispnea si verificano in meno del 5% dei pazienti. Si devono adottare speciali precauzioni per i pazienti ipotesi o con disturbi noti dell'ortostasi che assumono compresse di doxazosina a rilascio prolungato per trattare l'iperplasia prostatica benigna. Tali pazienti devono essere informati sul potenziale rischio di lesioni e sulle misure precauzionali per minimizzare i sintomi ortostatici.

Pazienti con insufficienza epatica:

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con cautela ai pazienti con sintomi di insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Non esistendo esperienze cliniche su pazienti con insufficienza epatica grave, si sconsiglia l'uso per questi pazienti. Si

raccomanda cautela anche quando le compresse di doxazosina a rilascio prolungato vengono somministrate in concomitanza con prodotti medicinali che possono influire sul metabolismo epatico (per es. cimetidina).

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con cautela ai pazienti con neuropatia diabetica autonoma.

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può influenzare l'attività retinica plasmatica e l'escrezione urinaria dell'acido vanililmandelico. Questo fatto deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i dati di laboratorio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La doxazosina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (98%). I dati *in vitro* nel plasma umano indicano che la doxazosina non ha effetti sul legame proteico di digossina, warfarina, fenitoina o indometacina. La doxazosina è stata somministrata insieme a diuretici tiazidici, furosemide, agenti beta-bloccanti, antibiotici, agenti ipoglicemici orali, agenti uricosurici o anticoagulanti senza interazioni avverse. La doxazosina potenzia l'effetto di riduzione della pressione sanguigna esercitato da altri antipertensivi. Gli antireumatici non steroidei o gli estrogeni possono ridurre l'effetto antipertensivo della doxazosina. I simpatomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo della doxazosina; la doxazosina può ridurre la pressione sanguigna e le reazioni vascolari a dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminolo, metoxamina e fenilefrina.

Non sono stati effettuati studi riguardanti l'interazione con agenti che influiscono sul metabolismo epatico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso delle compresse di doxazosina a rilascio prolungato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una ridotta sopravvivenza fetale a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è controindicato durante l'allattamento in quanto il medicinale si accumula nel latte dei ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3) e non vi sono informazioni riguardanti l'escrezione del medicinale nel latte materno umano. In alternativa, si deve interrompere l'allattamento se il trattamento con Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è inevitabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati influisce moderatamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, specialmente all'inizio della terapia.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di reazioni avverse è dovuta principalmente alle caratteristiche farmacologiche del medicinale. La maggior parte delle reazioni avverse è stata passeggera.

Il profilo delle reazioni avverse nei trial clinici con pazienti con iperplasia prostatica benigna corrispondeva a quello riscontrato per l'ipertensione.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente legate al trattamento sono elencate di seguito, divise per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$);

comune (da $>1/100$ a $<1/10$); non comune (da $>1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $>1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:

Molto rare: riduzione degli eritrociti, dei leucociti e dei trombociti

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:

Non comuni: sete, ipocalemia, gotta

Rare: ipoglicemia

Molto rare: aumento dell'urea sierica.

Disturbi psichiatrici:

Comuni: apatia

Non comuni: incubi, amnesia, instabilità emotiva

Rari: depressione, agitazione

Alterazioni del sistema nervoso:

Comuni: crampi muscolari, spossatezza, malessere, cefalea, sonnolenza

Non comuni: tremito, rigidità muscolare

Rare: parestesia

Disturbi oculari:

Comuni: disturbi di accomodazione

Non comuni: lacrimazione, fotofobia

Rari: visione offuscata

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito

Alterazioni cardiache:

Comuni: palpitazioni, dolori al petto

Non comuni: aritmia, angina pectoris, bradicardia, tachicardia, infarto del miocardio

Alterazioni del sistema vascolare:

Comuni: capogiro, sensazione di stordimento, edema, disturbi dell'ortostasi

Non comuni: ipotensione posturale, ischemia periferica, sincope

Rare: disturbi cerebrovascolari

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:

Comuni: dispnea, rinite

Non comuni: epistassi, broncospasmi, tosse, faringite

Rare: edema laringeo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

Comuni: stitichezza, dispepsia

Non comuni: anoressia, aumento dell'appetito, alterazioni del gusto

Rare: dolori addominali, diarrea, vomito

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Rare: ittero, aumento dei parametri epatici

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: alopecia, edema facciale/edema generale

Rare: eruzioni cutanee, prurito, porpora

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e tessuto osseo:

Non comuni: dolore muscolare, gonfiore delle articolazioni/artralgia, debolezza muscolare

Alterazioni renali e delle vie urinarie:

Comuni: frequente stimolo alla minzione, aumento della minzione, eiaculazione ritardata

Non comuni: incontinenza, disturbi della minzione, disuria

Rare: impotenza, priapismo

Molto rare: aumento della creatinina nel siero

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Comuni: astenia

Non comuni: rossore, febbre/brividi, pallore

Rari: ipotermia negli anziani

Precauzioni particolari:

All'inizio della terapia possono verificarsi ipotensione posturale e, in rari casi, sincope, specialmente a dosi molto alte, ma anche quando si riprende il trattamento dopo una sospensione.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Cefalea, capogiro, incoscienza, sincope, dispnea, ipotensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia. Nausea, vomito. Possibile ipoglicemia, ipocalemia.

Trattamento:

Trattamento sintomatico. Stretto controllo della pressione sanguigna. Poiché la doxazosina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti degli alfa-adrenocettori, codice ATC: C02CA04

Ipertensione:

La somministrazione di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati nei pazienti ipertesi causa una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna come conseguenza di una riduzione della resistenza vascolare sistemica. Si ritiene che questo effetto sia il risultato di un blocco selettivo degli alfa-1-adrenocettori situati a livello vasale. Con un dosaggio una volta al giorno, si ottengono riduzioni clinicamente significative della pressione sanguigna per tutta la giornata e 24 ore dopo la dose. La maggior parte dei clienti risulta controllata con la dose iniziale di 4 mg Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati. Nei pazienti con ipertensione, la diminuzione della pressione sanguigna durante il trattamento con Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è risultata simile sia in posizione seduta che eretta.

I pazienti trattati con compresse di doxazosina a rilascio immediato contro l'ipertensione possono essere passati a Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati aumentando la dose secondo la necessità, senza cambiamenti a livello dell'efficacia e della tollerabilità.

Non è stata osservata assuefazione durante il trattamento a lungo termine con doxazosina. Durante il trattamento a lungo termine si sono osservati raramente incrementi di attività della renina plasmatica e della tachicardia.

La doxazosina ha un effetto benefico sui lipidi ematici con aumento significativo del rapporto HDL/colesterolo totale (circa 4-13% dei valori di base) e riduzione significativa dei gliceridi totali e del colesterolo totale. Si ignora ancora la rilevanza clinica di questi riscontri.

È stato dimostrato che il trattamento con doxazosina ha come esito la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e l'aumentata capacità dell'attivatore del plasminogeno dei tessuti. È ancora incerta la rilevanza clinica di questi riscontri. Inoltre, la doxazosina migliora la sensibilità all'insulina nei pazienti con compromissione di tale sensibilità, ma anche la rilevanza clinica di questo fatto è tuttora incerta.

La doxazosina si è rivelata priva di effetti indesiderati metabolici ed è idonea per il trattamento di pazienti con coesistenza di asma, diabete, disfunzione ventricolare sinistra o gotta.

Iperplasia prostatica:

La somministrazione di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati a pazienti con iperplasia prostatica produce un miglioramento significativo dell'urodinamica e relativi sintomi a causa di un blocco selettivo degli alfa-adrenocettori situati nello stroma muscolare prostatico, nella capsula e nel collo della vescica.

La maggior parte dei pazienti con iperplasia prostatica può essere controllata con la dose iniziale.

La doxazosina si è dimostrata un bloccante efficace del sottotipo 1A degli alfa-adrenocettori che compongono più del 70% dei subtipi adrenergici nella prostata.

In tutto il range dei dosaggi raccomandati, Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati ha solo un effetto ridotto o nullo sulla pressione sanguigna dei pazienti normotesi con iperplasia prostatica benigna.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, la doxazosina in Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è ben assorbita con livelli ematici di picco raggiunti gradualmente 6-8 ore dopo la dose. I livelli ematici di picco sono circa un terzo di quelli ottenuti con la stessa dose di compresse a rilascio immediato. I livelli minimi a 24 ore sono invece simili. Le proprietà farmacocinetiche della doxazosina in Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati causano minori variazioni nei livelli plasmatici. Il rapporto picco/minimo di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è inferiore alla metà rispetto alle compresse di doxazosina a rilascio immediato.

In equilibrio dinamico, la biodisponibilità relativa della doxazosina in Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati rispetto alla forma a rilascio immediato era del 54% con la dose di 4 mg e del 59% con la dose di 8 mg.

Distribuzione:

Il 98% circa della doxazosina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione:

La doxazosina è metabolizzata estensivamente con <5% escreto come medicinale immodificato. La doxazosina è metabolizzata principalmente mediante O-demetilazione e idrossilazione.

Eliminazione:

L'eliminazione plasmatica è bifase, con un'emivita di eliminazione terminale di 22 ore, fornendo così la base per il dosaggio una volta al giorno.

Anziani:

Gli studi farmacocinetici con la doxazosina negli anziani non hanno evidenziato alterazioni significative rispetto ai pazienti più giovani.

Insufficienza renale:

Anche gli studi farmacocinetici con la doxazosina nei pazienti con funzione renale compromessa non hanno evidenziato alterazioni significative rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

Insufficienza epatica:

Esistono solo studi limitati riguardanti i pazienti con funzione epatica compromessa e gli effetti di prodotti medicinali di cui sono noti gli influssi sul metabolismo epatico (per es. cimetidina). In uno studio clinico su 12 soggetti con moderata compromissione della funzione epatica, la somministrazione monodose di doxazosina ha determinato un aumento del 43% dell'AUC e una diminuzione della clearance orale di circa il 40%. La terapia con doxazosina nei pazienti con insufficienza epatica deve essere attuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano speciali rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi su conigli e ratti gravidi a dosi giornaliere che davano concentrazioni plasmatiche pari rispettivamente a 4 e 10 volte l'esposizione umana (C_{max} e AUC) non hanno rivelato evidenze di rischio per il feto. Un regime di 82 mg/kg/giorno (8 volte l'esposizione umana) è risultato associato ad una ridotta sopravvivenza fetale.

Gli studi su ratti in allattamento con una singola dose orale di doxazosina radioattiva hanno rivelato un accumulo nel latte materno con una concentrazione massima superiore di circa 20 volte alla concentrazione nel plasma materno. È stato riscontrato che la radioattività attraversa la placenta in seguito alla somministrazione orale di doxazosina marcata a ratti gravidi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polietilene ossido
Cellulosa microcristallina
Povidone
 α -tocoferolo
Butilidrossitoluene (E321)
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato
Copolimero di acido metacrilico (Eudragir L30 D-55)
Macrogol 1300-1600
Titanio biossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio

Confezioni: 28, 30 & 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completare su base nazionale]

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completare su base nazionale]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I]
Doxazosina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di doxazosina (come mesilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse a rilascio prolungato
30 compresse a rilascio prolungato
100 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE:

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Da completare su base nazionale]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Da completare su base nazionale]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completare su base nazionale]

INFORMAZIONI DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I]
Doxazosina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I] (Doxazosina)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati e a che cosa serve
2. Prima di prendere Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
3. Come prendere Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
6. Altre informazioni

1 CHE COS'È DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI E A CHE COSA SERVE

La doxazosina appartiene a un gruppo di medicinali detti alfa-bloccanti e può essere utilizzata per trattare la pressione sanguigna elevata o i sintomi causati dall'ingrossamento della prostata negli uomini.

Nei pazienti che assumono Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati per trattare la pressione sanguigna elevata (ipertensione), la doxazosina agisce rilassando i vasi sanguigni affinché il sangue possa fluire più facilmente con conseguente riduzione della pressione sanguigna.

Nei pazienti con ingrossamento della prostata si riscontra come effetto indesiderato comune la scarsa e/o frequente minzione. Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati agisce rilassando i muscoli che circondano l'uscita della vescica e la prostata, consentendo un più facile passaggio dell'urina.

2 PRIMA DI PRENDERE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI

Non prenda Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

- se ha sofferto di reazioni allergiche (per es. prurito, arrossamento della pelle o difficoltà di respirazione) al principio attivo, la doxazosina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
- se sa di essere sensibile alle chinazoline (per es. prazosina, terazosina), che è la famiglia chimica di farmaci a cui appartiene la doxazosina
- se sta allattando

- se soffre di una qualsiasi forma di congestione o blocco delle vie urinarie, di un'infezione del tratto urinario oppure di calcoli vescicali
- se soffre di problemi renali, incontinenza da trabocco (non si avverte lo stimolo ad urinare) o anuria (il corpo non produce urina)
- se ha o ha avuto in passato una qualsiasi forma di ostruzione del tratto gastrointestinale.

Faccia attenzione con Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati soprattutto

- se soffre di malattie cardiache
- se soffre di malattie del fegato
- se soffre di neuropatia diabetica autonoma, una malattia associata al diabete con effetti sul sistema nervoso

Prima di qualsiasi intervento o anestesia, anche presso uno studio dentistico, informi il medico o il dentista che sta assumendo Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati.

L'uso di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di esperienza clinica.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- altri medicinali per abbassare la pressione
- antidolorifici detti antinfiammatori non steroidei (FANS), per es. ibuprofene
- medicine contenenti estrogeni
- medicine contenenti dopamina, metaraminolo, metoxamina, adrenalina (epinefrina)
- medicine per la tosse e il raffreddore, perché potrebbero contenere efedrina o fenilefrina.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Assunzione di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati con cibi e bevande

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere assunto ai pasti o lontano dai pasti.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati se è in gravidanza o in allattamento. Consulti prima il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari, soprattutto quando si comincia ad assumere le compresse.

3 COME PRENDERE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI

Prenda Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è di una compressa sotto forma di dose singola una volta al giorno. È possibile che il suo medico decida di aumentare la dose a 8 mg. Questa è la dose massima di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati.

Le compresse devono essere ingerite intere. Non deve masticare o frantumare le compresse.

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere assunto in qualsiasi momento del giorno, sia durante che lontano dai pasti. Scelga un orario comodo per lei e assuma le compresse alla stessa ora ogni giorno. Non cambi la dose e non sospenda l'assunzione delle compresse, a meno che non abbia ricevuto istruzioni in tal senso dal medico.

Se prende più Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati di quanto deve

L'assunzione di una quantità eccessiva di compresse allo stesso tempo può causare un certo malessere. Se assume una quantità eccessiva di compresse, informi immediatamente il medico o si faccia visitare dal pronto soccorso più vicino.

Se dimentica di prendere Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

Non si preoccupi. Se dimentica di prendere la compressa, salti completamente la dose. Proceda quindi come prima.

Se interrompe il trattamento con Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

Continui a prendere le compresse fino a che il medico non le dica di smettere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4 POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati:

Gli effetti indesiderati comuni, osservati in più di 1 su 100 pazienti ma in meno di 1 su 10 pazienti, includono apatia, crampi muscolari, stanchezza, sensazione generale di malessere o di debolezza, mal di testa, sonnolenza, problemi di focalizzazione visiva, palpitazioni, dolore al petto, sensazione di stordimento, capogiro, gonfiore, svenimenti o capogiro nel passare dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta (disturbi dell'ortostasi), mancanza di respiro, naso che cola (rinite), stitichezza, indigestione, aumentato stimolo o esigenza di urinare e eiaculazione ritardata (astenia).

Gli effetti indesiderati non comuni, osservati in più di 1 su 1.000 pazienti ma in meno di 1 su 100 pazienti, includono bassi livelli di potassio nel sangue, gotta, aumentata sete, incubi, dimenticanza (amnesia), instabilità emotiva, tremore, rigidità muscolare, aumentata lacrimazione, intolleranza anomala alla luce, ronzio nelle orecchie (tinnito), palpitazioni, angina pectoris, aumento o riduzione della frequenza cardiaca, attacco cardiaco, bassa pressione sanguigna soprattutto nel passare dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta, ridotto apporto ematico agli arti, capogiro in posizione eretta (sincope), sangue dal naso, senso di pressione al petto, tosse, infiammazione alla gola, perdita di appetito o aumentato appetito, alterazioni del gusto, perdita dei capelli, gonfiore al viso e alle articolazioni, dolore muscolare, gonfiore dell'articolazione e dolore (artralgia), debolezza muscolare, incontinenza, difficoltà o dolore ad urinare, rossore, febbre (brividi) e pallore.

Gli effetti indesiderati rari, osservati in più di 1 su 10.000 pazienti ma in meno di 1 su 1.000 pazienti, includono bassi livelli di zucchero nel sangue, sensazione di irrequietezza (agitazione), formicolii, visione offuscata, ictus (incidente cerebrovascolare), gonfiore della laringe, dolore addominale, diarrea, vomito, ittero, aumentati livelli di enzimi epatici nel sangue, eruzioni cutanee, prurito o arrossamento della pelle, impotenza, erezione dolorosa e persistente del pene e bassa temperatura corporea (soprattutto negli anziani).

Gli effetti indesiderati molto rari, osservati in meno di 1 su 10.000 pazienti, includono una riduzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine nel sangue e un aumento dell'urea e dei livelli di creatinina nel sangue.

È possibile avvertire un senso di svenimento o di capogiro nel passare dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta, soprattutto all'inizio del trattamento oppure se si riprende il trattamento dopo una sospensione. Non si preoccupi se ciò accade, ma si accerti che non sta guidando veicoli, utilizzando macchinari o eseguendo altre attività che potrebbero essere pericolose in caso di svenimento. Se questi sintomi persistono oppure diventano un problema, consulti il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5 COME CONSERVARE DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6 ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

- Il principio attivo è la doxazosina mesilato. Ciascuna compressa contiene il principio attivo doxazosina mesilato, equivalente a 4 mg di doxazosina.
- Gli eccipienti sono: miscele di preparati a base di polietilene ossido contenenti butilidrossitoluene (E321), cellulosa microcristallina, povidone, α - tocoferolo, silice colloidale anidra e sodio stearil fumarato. La compressa contiene copolimero dell'acido metacrilico, silice colloidale anidra, macrogol e titanio biossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati e contenuto della confezione:

Questo medicinale è sotto forma di compressa bianca, rotonda, biconvessa a rilascio prolungato.

Doxazosin Winthrop 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è disponibile in blister da 28, 30 e 100 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[Da completare su base nazionale]

Produttore:

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

United Kingdom

Questo medicinale è autorizzato negli Stati membri dell'EEA (Agenzia europea dell'ambiente) con le seguenti denominazioni:

[Da completare alla finalizzazione della procedura]

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il [da completare su base nazionale].