

## **ANEXO I**

### **LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS, DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, E DOS REQUERENTES E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, NOS ESTADOS-MEMBROS**

**Nota: O RCM, a rotulagem e o folheto informativo apresentados são os que foram apensos à Decisão da Comissão relativa à presente consulta nos termos do artigo 29.º referente a medicamentos que contêm mesilato de doxazosina. O texto era válido nessa ocasião.**

**Na sequência da Decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros actualizarão a informação relativa ao medicamento conforme necessário. Por conseguinte, o RCM, a rotulagem e o folheto informativo em referência não correspondem necessariamente ao texto actual.**

| <u>Estado-Membro</u> | <u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>                                                                                                 | <u>Requerente</u>                                                                                                                                                               | <u>Denominação</u>                                            | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u>                  | <u>Via de administração</u> |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| Dinamarca            | Arrow Generics UK Ltd<br>Unit 2 Eastman Way<br>Stevenage<br>Hertfordshire, SG1 4SZ<br>Reino Unido<br>Tel. 00 44 207 612 7612<br>Fax 00 44 207 612 7620 |                                                                                                                                                                                 | Doxazosin "Arrow",<br>4mg depottabletter                      | 4 mg           | Comprimidos de<br>libertação<br>prolongada | Oral                        |
| Portugal             |                                                                                                                                                        | Arrowblue Produtos<br>Farmacêuticos<br>S.A., Torre Fernão<br>Magalhães, 10° Esq., Av.<br>D. João II - Lisboa,<br>Portugal<br>Tel. 00 351 21 896 51 05<br>Fax 00 351 21896 51 06 | Doxazosin Arrow 4mg<br>comprimido de<br>libertação prolongada | 4 mg           | Comprimidos de<br>libertação<br>prolongada | Oral                        |
| Eslovénia            |                                                                                                                                                        | Arrow Generics UK Ltd<br>Unit 2 Eastman Way<br>Stevenage<br>Hertfordshire, SG1 4SZ<br>Reino Unido<br>Tel. 00 44 207 612 7612<br>Fax 00 44 207 612 7620                          | Doksazosin Arrow 4mg<br>tablete s podaljšanim<br>sproščanjem  | 4 mg           | Comprimidos de<br>libertação<br>prolongada | Oral                        |
| Reino Unido          |                                                                                                                                                        | Arrow Generics UK Ltd<br>Unit 2 Eastman Way<br>Stevenage<br>Hertfordshire, SG1 4SZ<br>Reino Unido<br>Tel. 00 44 207 612 7612<br>Fax 00 44 207 612 7620                          | Cardozin XL 4mg                                               | 4 mg           | Comprimidos de<br>libertação<br>prolongada | Oral                        |

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### **RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e denominações associadas (Ver Anexo I)**

O CHMP considerou que a bioequivalência foi suficientemente estabelecida após administração de dose única em dois estudos diferentes de bioequivalência (estudo 463/04 e 1995/04-05), e após administração de doses múltiplas (estudo 5208/02-3), em conformidade com as normas orientadoras do CHMP. As diferenças observadas no  $T_{max}$  são moderadas e a  $C_{max}$  do comprimido-teste não é mais elevada que a do comprimido inovador. É pouco provável que estas diferenças resultem em eventos adversos clinicamente relevantes. O medicamento-teste demonstrou um desempenho coerente da dose única nos estudos, tendo sido fornecidas garantias suficientes de que os resultados apresentados relativamente ao estado de equilíbrio são representativos de outros lotes. O estudo da interacção com alimentos não foi realizado de acordo com as normas orientadoras do CHMP. Não obstante, os resultados desse estudo indicaram que, quando administrados com alimentos, não existem diferenças clínicas significativas entre os dois medicamentos. Desde 2002, mais de 44 000 000 de comprimidos genéricos com esta formulação foram colocados no mercado e milhares de indivíduos mudaram do medicamento originador para o medicamento genérico. Até à data, não foram notificados eventos adversos potencialmente associados a uma libertação mais rápida de doxazosina. Além disso, a empresa comprometeu-se a efectuar uma vigilância pós-comercialização.

Em conclusão, a semelhança essencial foi suficientemente demonstrada. O esclarecimento de quaisquer dúvidas adicionais relativamente à semelhança essencial é garantido pelo compromisso do requerente no sentido da vigilância pós-comercialização. O CHMP entende que o medicamento não difere significativamente do originador em termos de eficácia e segurança.

### **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Considerando que

- O objectivo da consulta era determinar se o Doxazosin Retard Arrow 4mg comprimidos de libertação prolongada diferia significativamente, no que se refere ao perfil de libertação, do medicamento originador, com uma possível incidência acrescida de eventos adversos, como tonturas e hipotensão; se existiam diferenças importantes no desempenho dos lotes de teste na fase de dose única dos estudos 5208 e 1995; e se o requerente não observou as normas orientadoras do CHMP sobre a concepção de estudos de bioequivalência, nomeadamente no que respeita ao efeito dos alimentos, o que poderia resultar numa inadequação da capacidade para detectar diferenças entre os medicamentos;
- É pouco provável que as potenciais diferenças observadas entre o medicamento de referência e as versões genéricas influenciem a informação contida no Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- O RCM, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelo requerente foram avaliados com base na documentação apresentada, na discussão científica no seio do Comité, na nova redacção proposta na norma orientadora actualizada sobre o RCM, datada de Outubro de 2005, e na última versão do modelo QRD;

o CHMP recomendou a concessão das autorizações de introdução no mercado para o medicamento Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e denominações associadas (ver Anexo I), cujos Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo se encontram definidos no Anexo III.

### **ANEXO III**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1 DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de liberação prolongada e nomes associados [Ver anexo I]

## **2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido de liberação prolongada contém 4 mg de doxazosina (na forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3 FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido de liberação prolongada.

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos com relevo “DL”

## **4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

- Hipertensão essencial
- Tratamento sintomático da hiperplasia prostática benigna.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com uma quantidade suficiente de líquido. Os comprimidos não devem ser mastigados, divididos ou esmagados.

A dose máxima recomendada é de 8 mg de doxazosina uma vez ao dia.

#### *Hipertensão essencial:*

Adultos: Habitualmente, 4 mg de doxazosina uma vez ao dia. Caso necessário, a dose pode ser aumentada para 8 mg de doxazosina uma vez ao dia.

A doxazosina pode ser utilizada como agente único ou em combinação com outro medicamento, p. ex., diuréticos tiazídicos, um agente bloqueador dos adrenoreceptores beta, um antagonista do cálcio ou um inibidor da ECA.

#### *Tratamento sintomático da hiperplasia prostática:*

Adultos: Habitualmente, 4 mg de doxazosina uma vez ao dia. Caso necessário, a dose pode ser aumentada para 8 mg de doxazosina uma vez ao dia.

A doxazosina pode ser utilizada em doentes com hiperplasia prostática benigna (BPH) que sejam hipertensos ou normotensos, dado que as alterações na pressão arterial em doentes normotensos são clinicamente insignificantes. Em doentes hipertensos, ambas as doenças são tratadas concomitantemente.

*Idosos:* Dose igual à dos adultos.

*Doentes com insuficiência renal:* Dado que não existe uma alteração na farmacocinética em doentes com insuficiência renal existente, e visto que não há sinais de que a doxazosina agrave a insuficiência renal existente, pode utilizar-se a dose habitual nestes doentes (ver secção 4.4).

*Doentes com insuficiência hepática:* A doxazosina deve ser administrada com um cuidado especial a doentes com sinais de insuficiência da função hepática. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave e, por isso, a utilização de doxazosina não é recomendada. (ver secção 4.4).

*Crianças e adolescentes:* A doxazosina não é recomendada em crianças e adolescentes devido à ausência de experiência clínica.

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa, outras quinazolininas (p. ex., prazosina, terazosina) ou a qualquer dos excipientes
- Hiperplasia benigna e congestão concomitante do tracto urinário superior, infecções crónicas no tracto urinário ou cálculos vesicais
- Transbordamento da bexiga, anúria ou insuficiência renal progressiva
- Antecedentes de obstrução esofágica ou gastrointestinal ou diminuição do diâmetro do lúmen do tracto gastrointestinal
- Aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A doxazosina não é considerada adequada como tratamento de primeira linha, isto não exclui a utilização de segunda ou terceira linha em combinação com outros tipos de anti-hipertensores.

*Doentes com doenças cardíacas agudas:*

A doxazosina deve ser administrada com precaução a doentes com as seguintes doenças cardíacas agudas: Edema pulmonar em consequência de uma estenose aórtica ou mitral, insuficiência cardíaca de alto débito, insuficiência cardíaca direita em consequência de embolia pulmonar ou efusão pericárdica e insuficiência cardíaca esquerda com baixa pressão de enchimento.

Em doentes hipertensos com um ou mais factores de risco adicionais para a doença cardiovascular, a doxazosina não deve ser utilizada como agente único para o tratamento de primeira linha da hipertensão devido a um possível aumento do risco de desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Ao iniciar a terapêutica ou ao aumentar a dose, o doente deve ser monitorizado para minimizar o potencial de efeitos posturais, p. ex., hipotensão e síncope. Em doentes sob tratamento da hiperplasia prostática benigna e sem hipotensão, as alterações da pressão arterial média são pequenas, mas ocorrem hipotensão, tonturas e fadiga em 10 a 20% dos doentes e edema e dispneia em menos de 5% dos doentes. Deve ter-se um cuidado especial em doentes hipotensos ou doentes com desregulação ortostática conhecida a tomarem doxazosina para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH). Estes devem ser informados sobre o possível risco de lesões e sobre as medidas de precaução para minimizar os sintomas ortostáticos.

*Doentes com insuficiência hepática:*

A doxazosina deve ser administrada com precaução em doentes com sinais de insuficiência hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Dado não existir experiência clínica de doentes com insuficiência hepática grave, a utilização nestes doentes não é recomendada. Também se recomenda precaução quando a doxazosina é administrada concomitantemente com outros medicamentos que possam influenciar o metabolismo hepático (p. ex. cimetidina).

A doxazosina deve ser utilizada com cuidado em doentes com neuropatia autonómica diabética.



A doxazosina pode influenciar a actividade da renina plasmática e a excreção urinária do ácido vanililmandélico, devendo ter-se isto em consideração ao interpretar os dados laboratoriais.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

A doxazosina está altamente ligada às proteínas plasmáticas (98%). Dados *in vitro* no plasma humano indicam que a doxazosina não tem qualquer efeito sobre a ligação proteica da digoxina, warfarina, fenitoína ou indometacina. A doxazosina foi administrada juntamente com diuréticos tiazídicos, furosemidas, agentes bloqueadores beta, antibióticos, agentes hipoglicémicos orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes sem interações adversas medicamentosas. A doxazosina potencia o efeito diminuidor da pressão arterial de outros anti-hipertensores. Os anti-reumáticos não esteróides ou os estrogénios podem reduzir o efeito anti-hipertensor da doxazosina. Os simpatomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor da doxazosina; a doxazosina pode reduzir a pressão arterial e as reacções vasculares à dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminol, metoxamina e fenilefrina. Não existem estudos relativos a interações com agentes que influenciam o metabolismo hepático.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados suficientes sobre a utilização de doxazosina em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram uma sobrevivência fetal reduzida com doses elevadas (ver secção 5.3), pelo que a doxazosina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

A doxazosina é contra-indicada durante o aleitamento, dado que o medicamento se acumula no leite de ratos lactantes (ver secção 5.3) e não existe informação sobre a eliminação do medicamento no leite materno humano. Como alternativa, o aleitamento deve ser interrompido se o tratamento com doxazosina for inevitável.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A doxazosina tem uma influência menor ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, especialmente no início da terapêutica. Alguns doentes podem sentir uma capacidade de reacção diminuída.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A ocorrência de reacções adversas deve-se principalmente às características farmacológicas do medicamento.

O perfil de reacções adversas em ensaios clínicos com doentes com hiperplasia prostática benigna correspondeu àquele observado na hipertensão.

Foram relatadas as seguintes reacções adversas:

Muito frequentes ( $> 1/10$ ), frequentes ( $> 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $> 1/1000 < 1/100$ ), raros ( $> 1/10.000 < 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), incluindo comunicações isoladas

*Doenças do sangue e do sistema linfático:*

Muito raras: Redução dos eritrócitos, leucócitos e trombócitos

*Doenças do metabolismo e da nutrição:*

Pouco frequentes: sede, hipocalemia, gota

Raros: hipoglicemia

Muito raros: aumento da ureia no soro.

*Perturbações do foro psiquiátrico:*

Frequentes: apatia

Pouco frequentes: pesadelos, amnésia, instabilidade emocional

Raros: depressão, agitação

*Doenças do sistema nervoso:*

Frequentes: câibras musculares, fadiga, mal-estar, cefaleia, sonolência

Pouco frequentes: tremor, rigidez muscular

Raros: parestesia

*Afecções oculares:*

Frequentes: perturbações da acomodação

Pouco frequentes: lacrimação, fotofobia

Raros: visão desfocada

*Afecções do ouvido e do labirinto:*

Pouco frequentes: zumbido

*Cardiopatias:*

Frequentes: palpitações, dor no tórax

Pouco frequentes: arritmia, angina de peito, bradicardia, taquicardia, enfarte do miocárdio

*Vasculopatias:*

Frequentes: tonturas, vertigens, edema, desregulação ortostática

Pouco frequentes: hipotensão postural, isquémia periférica, síncope

Raros: perturbações cerebrovasculares

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:*

Frequentes: dispneia, rinite

Pouco frequentes: epistaxe, broncospasmo, tosse, faringite

Raros: edema da laringe

*Doenças gastrointestinais:*

Frequentes: obstipação, dispepsia

Pouco frequentes: anorexia, aumento do apetite, alterações do paladar

Raros: desconforto abdominal, diarreia, vômitos

*Afecções hepatobiliares:*

Raros: icterícia, valores hepáticos aumentados

*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:*

Pouco frequentes: alopecia, edema da face/edema geral

Raros: erupção cutânea, prurido, púrpura

*Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:*

Pouco frequentes: dor muscular, inchaço das articulações/artralgia, fraqueza muscular

*Doenças renais e urinárias:*

Frequentes: vontade frequente de urinar, aumento da micção, ejaculação retardada

Pouco frequentes: incontinência, perturbações da micção, disúria

Raros: impotência, priapismo

Muito raros: aumento da creatinina sérica.

*Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

Frequentes: astenia

Pouco frequentes: rubor, febre/arrepios, palidez

Raros: temperatura corporal baixa nos idosos

*Precaução particular:*

No início da terapêutica podem ocorrer hipotensão postural e, em casos raros, síncope, especialmente com doses muito elevadas mas também quando o tratamento é recommençado após uma interrupção.

## **4.9 4.9 Sobredosagem**

*Sintomas:*

Cefaleia, tonturas, perda dos sentidos, síncope, dispneia, hipotensão, palpitações, taquicardia, arritmia. Náuseas, vômitos. Possivelmente hipoglicemia, hipocalcemia.

*Tratamento:*

Tratamento sintomático. Controlo atento da pressão arterial. A diálise não está indicada devido à forte ligação da doxazosina às proteínas plasmáticas.

## **5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos adrenoreceptores alfa  
Código ATC: C02CA04

*Hipertensão:*

A administração de doxazosina em doentes hipertensos provoca uma redução clinicamente significativa na pressão arterial como resultado de uma redução na resistência vascular sistémica. Pensa-se que este efeito resulta do bloqueio selectivo dos adrenoreceptores alfa-1 localizados na vasculatura. Com uma dosagem de uma vez ao dia, as reduções clinicamente significativas na pressão arterial estão presentes durante todo o dia e em 24 horas de pós-dose. A maioria dos doentes está controlada com a dose inicial de 4 mg de doxazosina. Em doentes com hipertensão, a diminuição na pressão arterial durante o tratamento com doxazosina foi similar tanto na posição sentada como em pé.

Os doentes tratados com comprimidos de doxazosina de libertação imediata contra a hipertensão podem ser transferidos para comprimidos de doxazosina de libertação prolongada e a dose titulada para cima conforme a necessidade, enquanto se mantém o efeito e a tolerabilidade.

Não foi observada habituação durante o tratamento a longo prazo com doxazosina. Raramente foram observados aumento da actividade da renina plasmática e taquicardia durante o tratamento a longo prazo. A doxazosina tem um efeito benéfico nos lípidos sanguíneos com um aumento significativo da razão HDL/colesterol total (aproximadamente 4-13% dos valores de início de estudo) e uma redução significativa nos glicéridos totais e no colesterol total. A relevância clínica destes resultados ainda é desconhecida.

Demonstrou-se que o tratamento com doxazosina resulta na regressão da hipertrofia ventricular esquerda, na inibição da agregação plaquetária, assim como na capacidade aumentada do activador do plasminogénio tecidual. A relevância clínica destes resultados ainda é incerta.

Adicionalmente, a doxazosina melhora a sensibilidade à insulina em doentes com sensibilidade à insulina diminuída, mas também em relação a este resultado a relevância clínica ainda é incerta.

A doxazosina demonstrou ser livre de efeitos adversos metabólicos e é adequada para o tratamento de doentes com asma, diabetes, disfunção ventricular esquerda ou gota coexistentes.

*Hiperplasia prostática:*

A administração de doxazosina em doentes com hiperplasia prostática resulta numa melhoria significativa na urodinâmica e nos sintomas, como resultado de um bloqueio selectivo dos adrenoceptores alfa localizados no estroma muscular prostático, na cápsula e no colo vesical.

A maioria dos doentes com hiperplasia prostática é controlada com a dose inicial.

A doxazosina demonstrou ser um bloqueador eficaz dos adrenoceptores alfa de subtipo 1A que perfazem mais de 70% dos subtipos adrenérgicos na próstata.

Em todo o intervalo da dose recomendada, a doxazosina tem apenas um efeito menor ou nulo sobre a pressão arterial em doentes normotensos com hiperplasia prostática benigna (BPH).

## **5.2. Propriedades farmacocinéticas**

### *Absorção:*

Após a administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina em Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados é bem absorvida com níveis sanguíneos máximos gradualmente alcançados em 6 a 8 horas após a dosagem. Os níveis plasmáticos máximos são de aproximadamente um terço dos da mesma dose de comprimidos de doxazosina de libertação imediata. Os níveis mínimos às 24 horas são, contudo, similares. As propriedades farmacocinéticas da doxazosina provocam uma variação menor nos níveis plasmáticos. A razão de máximos/mínimos de doxazosina de libertação prolongada é menos de metade da dos comprimidos de doxazosina de libertação imediata.

No estado estacionário, a biodisponibilidade relativa da doxazosina da doxazosina de libertação prolongada, comparativamente à forma de libertação imediata, foi de 54% na dose de 4 mg e 59% na dose de 8 mg.

### *Distribuição:*

Aproximadamente 98% da doxazosina é ligada a proteínas do plasma.

### *Biotransformação:*

A doxazosina é extensivamente metabolizada com <5% excretada na forma de fármaco inalterado.

A doxazosina é metabolizada em primeiro lugar pela O-dimetilação e hidroxilação.

### *Eliminação:*

A eliminação plasmática é bifásica com uma semi-vida de eliminação terminal de 22 horas e, por isso, esta fornece o básico para a dosagem de uma vez ao dia.

### *Idosos:*

Estudos farmacocinéticos com doxazosina em idosos não demonstraram qualquer alteração significativa comparativamente a doentes mais jovens.

### *Insuficiência renal:*

Estudos farmacocinéticos com doxazosina em doentes com insuficiência renal também não demonstraram qualquer alteração significativa comparativamente a doentes com função renal normal.

### *Insuficiência hepática:*

Existem apenas dados limitados em doentes com insuficiência hepática e sob os efeitos de medicamentos conhecidos por influenciarem o metabolismo hepático (p. ex. cimetidina). Num estudo clínico em 12 indivíduos com insuficiência hepática moderada, a administração de dose única de doxazosina resultou num aumento da AUC em 43% e numa diminuição na depuração oral em, aproximadamente, 40%. A terapêutica com doxazosina em doentes com insuficiência hepática deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.4).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade. Estudos em coelhos e ratos fêmeas grávidas em doses diárias que resultam em concentrações plasmáticas de 4 e 10 vezes

a exposição humana ( $C_{\max}$  e AUC), respectivamente, não revelaram sinais de prejudicarem o feto. Um regime posológico de 82 mg/kg/dia (8 vezes a exposição humana) foi associado a sobrevivência fetal reduzida.

Estudos em ratos lactantes aos quais foi administrada uma dose oral única de doxazosina radioactiva demonstraram uma acumulação no leite materno com uma concentração máxima cerca de 20 vezes superior à concentração plasmática materna. Verificou-se que a radioactividade atravessa a placenta após a administração oral de doxazosina marcada a ratos fêmeas grávidas.

## **6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Núcleo do comprimido:*

Macrogol

Celulose microcristalina

Povidona K 29-32

Butil-hidroxitolueno (E321)

$\alpha$ -tocoferol

Sílica coloidal anídrica

Estearil fumarato de sódio

*Revestimento do comprimido:*

Copolímero de acrilato de etilo - ácido metacrílico (1:1) dispersão 30 por cento

Sílica coloidal anídrica

Macrogol 1300-1600

Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PVDC/alumínio.

Dimensões das embalagens: 28, 30, 56, 98 e 100 comprimidos de libertação prolongada

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

**7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A preencher no país]

**8 NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A preencher no país]

**9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A preencher no país]

**10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A preencher no país]

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados [Ver anexo I]  
Doxazosina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIOS(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido de libertação prolongada contém 4 mg de doxazosina (na forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos de libertação prolongada  
30 comprimidos de libertação prolongada  
56 comprimidos de libertação prolongada  
98 comprimidos de libertação prolongada  
100 comprimidos de libertação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para uso oral.  
Consultar o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**



|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

[A preencher no país]

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[A preencher no país]

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NÚMERO DO LOTE</b> |
|---------------------------|

Lote: {número}

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b> |
|-------------------------------------------------------|

[A preencher no país]

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

[A preencher no país]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de liberação prolongada e nomes associados [Ver anexo I]  
Doxazosina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A preencher no país]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote: {número}

**5. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados [Ver anexo I] (Doxazosina)**

#### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode necessitar de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. NÃO deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados e para que é utilizado
2. Antes de tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
3. Como tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
6. Outras informações

### **1 O QUE É DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS E PARA QUE É UTILIZADO**

A doxazosina pertence ao grupo de medicamentos denominados bloqueadores alfa. Estes são utilizados para tratar a pressão arterial elevada ou os sintomas causados pelo aumento da glândula prostática nos homens.

Em doentes a tomarem Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados para o tratamento da pressão arterial elevada (hipertensão), a doxazosina actua relaxando os vasos sanguíneos de modo que o sangue passe através deles com mais facilidade. Isto ajuda a diminuir a pressão arterial.

Em doentes com aumento da glândula prostática, Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados é tomado para o tratamento de uma passagem fraca e/ou frequente da urina. Isto é comum em doentes com um aumento da glândula prostática. A doxazosina actua relaxando os músculos à volta da saída da bexiga e da glândula prostática de modo que a urina passa com maior facilidade.

### **2 ANTES DE TOMAR DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS**

#### **Não tome Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à doxazosina ou a qualquer outro componente de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
- se sabe que é hipersensível às quinazolininas (p. ex., prazosina, terazosina) que é a família química de medicamentos à qual a doxazosina pertence

- se tiver algum tipo de congestão ou bloqueio no tracto urinário, uma infecção do tracto urinário ou tiver cálculos vesicais
- se tiver uma doença renal grave (anúria ou insuficiência renal progressiva)
- se sofrer de perda do controlo da bexiga (transbordamento da bexiga)
- se tem ou se alguma vez teve qualquer forma de obstrução do tracto digestivo
- se estiver a amamentar.
- se sofrer de problemas renais, incontinência por transbordamento (não sente vontade de urinar) ou anúria (o seu corpo não produz urina)

**Tome especial cuidado com Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados**

- se tiver problemas cardíacos ou antecedentes de doença cardíaca
- se tiver uma doença hepática ou se estiver a tomar medicamentos para controlar o modo de funcionamento do seu fígado tais como cimetidina ou se for submetido a diálise
- se sofrer de neuropatia autonómica diabética, uma doença associada à diabetes que afecta o sistema nervoso.
- se tem menos de 18 anos de idade.

Se estiver a planear ser operado com anestesia (mesmo no dentista), deve informar o seu médico ou dentista que está a tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados.

**Tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados com outros medicamentos**

Informe o seu médico se já estiver a tomar um dos seguintes, dado que estes podem interagir com o seu medicamento:

- medicamentos para diminuir a pressão arterial, incluindo o fosinopril e o lisinopril, dado que Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode aumentar o seu efeito
- determinados medicamentos não esteróides utilizados no tratamento do reumatismo ou a hormona feminina, estrogénio, dado que estes podem reduzir o efeito de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
- medicamentos que actuam sobre o sistema nervoso tais como a dopamina, a efedrina, a epinefrina, o metaraminol, a metoxamina e a fenilefrina, dado que estes também podem reduzir o efeito de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

**Tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados com alimentos e bebidas**

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com uma quantidade suficiente de líquido.

**Gravidez e aleitamento**

Gravidez

Não tome Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados se estiver grávida, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se ficar grávida enquanto estiver a tomar este medicamento, deve informar o seu médico o mais cedo possível.

Aleitamento

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode afectar o seu discernimento e a sua concentração. Quando começar a tomar os comprimidos, certifique-se de que os seus sentidos não são afectados antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **3 COMO TOMAR DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS**

Tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com uma quantidade suficiente de líquido. Não mastigue, esmague ou divida os comprimidos. Os comprimidos podem ser tomados em qualquer altura do dia e antes, durante e após as refeições. Escolha uma hora que lhe seja conveniente e tome o seu comprimido à mesma hora todos os dias.

A dose habitual de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados é um comprimido (4 mg) tomado como dose única todos os dias.

O seu médico pode desejar aumentar a sua dose para 8 mg por dia. Esta é a dose diária máxima de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados.

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos.

#### **Se tomar mais Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados do que deveria:**

Pode ter dores de cabeça, tonturas, enjoos ou desmaios e o seu coração pode bater mais rapidamente do que o normal. Deve contactar de imediato o seu médico ou ir ao serviço de urgências mais próximo. Lembre-se de levar a embalagem e todos os restantes comprimidos consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados:**

Não tome a dose em falta ou uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

#### **Se parar de tomar Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados:**

Continue a tomar os seus comprimidos até que o seu médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4 EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Foram relatadas as seguintes reacções adversas:

*Frequentes (afectando menos de uma pessoa em 10 mas mais de uma pessoa em 100):*

Dor muscular, cansaço, sensação geral de mal-estar ou fraqueza, dores de cabeça, sonolência, problemas em focar os olhos, palpitações, dor no peito, vertigens, tonturas, inchaço, debilidade ou vertigens ao levantar de

uma posição sentada ou deitada, falta de ar, nariz a pingar (rinite), obstipação, indigestão, aumento da vontade ou da necessidade de urinar e ejaculação retardada.

*Pouco frequentes (afectando menos de uma pessoa em 100 mas mais de uma pessoa em 1.000):* níveis baixos de potássio no sangue, gota, aumento da sede, pesadelos, esquecimento (amnésia), instabilidade emocional, tremores, rigidez muscular, aumento da produção de lágrima, intolerância anormal à luz, zumbido nos ouvidos (zumbido), batimento irregular do coração, angina, aumento ou diminuição do débito cardíaco, ataque cardíaco, pressão arterial baixa especialmente ao levantar de uma posição sentada ou deitada, problemas vasculares, hemorragia nasal, aperto no peito, tosse, inflamação da garganta, distúrbios alimentares (anorexia), aumento do apetite, alterações do paladar, perda de cabelo, inchaço da face e das articulações, dores nas articulações, fraqueza muscular, incontinência, dificuldade ou dor ao urinar, rubor, febre (arrepios) e perda de cor.

*Raros (afectando menos de uma pessoa em 1.000 mas mais de uma pessoa em 10.000):* depressão, níveis elevados de açúcar no sangue, agitação, formigueiro, visão desfocada, trombose, inchaço da laringe, dor de estômago, diarreia, vômitos (sentir-se enjoado), icterícia, aumento das enzimas hepáticas no sangue, reacção cutânea, comichão ou vermelhidão da pele, impotência, erecção dolorosa e persistente do pénis e temperatura corporal baixa (especialmente nos idosos).

*Muito raros (afectando menos de uma pessoa em 10.000):* uma redução dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos no sangue e um aumento nos níveis da ureia e da creatinina no sangue.

Pode sentir desmaios ou tonturas ao levantar-se de uma posição sentada ou deitada, especialmente no início do tratamento ou se reiniciar o tratamento após uma interrupção. Se isto acontecer, não se preocupe mas certifique-se de que não conduz, utiliza máquinas ou efectua qualquer actividade que possa ser perigosa no caso de sentir desmaios. Se estes sintomas persistirem ou se se tornarem um problema, consulte o seu médico.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5 COMO CONSERVAR DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6 OUTRAS INFORMAÇÕES**

**Qual a composição de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados:**

A substância activa é a doxazosina (na forma de mesilato de doxazosina).

Os outros ingredientes no núcleo do comprimido são macrogol, celulose microcristalina, povidona, butil-hidroxitolueno (E321),  $\alpha$ -tocoferol, sílica coloidal anídrica e estearil fumarato de sódio. Os outros ingredientes no revestimento do comprimido são o copolímero metacrílico, a sílica coloidal anídrica, o macrogol e o dióxido de titânio (E-171).

**Qual o aspecto de Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados e conteúdo da embalagem**

O seu medicamento tem a forma de um comprimido de libertação prolongada. Os comprimidos são brancos, redondos e biconvexos com o relevo 'DL'.

Doxazosin Retard Arrow 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados está disponível em embalagens blister de 28, 30, 56, 98 e 100 comprimidos.

Nem todas as apresentações poderão estar comercializadas.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

Arrow Generics Limited, Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ, Reino Unido

**Fabricante:**

Arrow Generics Limited, Unit 4/5 Willsborough Cluster, Clonshaugh Industrial Estate, Clonshaugh, Dublin 17, República da Irlanda.

**Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEE sob os seguintes nomes:**

[A preencher no país]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em [A preencher no país].**