

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	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Reino Unido Tel.: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral
Alemanha		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Alemanha Tel.: 0049 (0) 81 41 3572 324 Fax: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral
Hungria		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Budapest, To utca 1-5 HUNGRIA Tel.: 0036 1 505 0000 Fax: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral
Polónia		Winthrop Medicaments 1- 13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris França Tel.: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral

<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>
Eslováquia		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris França Tel.: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral
Espanha		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Reino Unido Tel.: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral
Reino Unido		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Reino Unido	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Oral

ANEXO II

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

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO Doxazosin “Winthrop” 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 “Winthrop” 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 “Winthrop” 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 Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados [ver Anexo I]

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos com a marcação “DL” num dos lados.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão essencial

Tratamento sintomático da hiperplasia benigna da próstata.

4.2 Posologia e modo de administração

Doxazosin Winthrop 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 líquidos. Os comprimidos de libertação prolongada não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

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

Hipertensão essencial:

Adultos: Geralmente, 4 mg de doxazosina uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 8 mg de doxazosina uma vez por dia.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode ser utilizado como agente único ou em combinação com outro medicamento, por ex., um diurético tiazida, um agente de bloqueio dos beta-adrenoreceptores, um antagonista do cálcio ou um inibidor da ECA.

Tratamento sintomático da hiperplasia da próstata:

Adultos: Geralmente, 4 mg de doxazosina uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 8 mg de doxazosina uma vez por dia.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode ser utilizado em doentes com hiperplasia benigna da próstata (HPB) que são hipertensos ou normotensos, já que as alterações

da tensão arterial nos doentes normotensos não são clinicamente significativas. Ambas as condições são tratadas concomitantemente nos doentes hipertensos.

Idosos: A mesma posologia dos adultos.

Doentes com disfunção renal: Como não há alteração na farmacocinética nos doentes com alteração da função renal e como não há sinais de que a doxazosina em comprimidos de libertação prolongada agrava a disfunção renal existente, geralmente, pode utilizar-se a dose habitual nestes doentes.

Doentes com disfunção hepática: Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados deve ser administrado com especial cuidado em doentes com evidência de alteração da função hepática. Não existe experiência clínica nos doentes com disfunção hepática grave e, portanto, não se recomenda a utilização de doxazosina em comprimidos de libertação prolongada (ver secção 4.4.).

Crianças e adolescentes: Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados não é recomendado em crianças e adolescentes devido à ausência de experiência clínica.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa, a outras quinazolininas (por ex. prazosina, terazosina) ou a qualquer um dos excipientes.
- Hiperplasia benigna e congestão concomitante do tracto urinário superior, infecções crónicas do tracto urinário ou cálculos na bexiga
- Transbordamento da bexiga, anúria ou insuficiência renal progressiva
- História de obstrução esofágica ou gastrointestinal ou diâmetro do lúmen do tracto gastrointestinal reduzido
- Aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com doenças cardíacas agudas:

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados deve ser administrado com cuidado em doentes com as seguintes doenças cardíacas agudas: Edema pulmonar como resultado de estenose da aorta ou mitral, insuficiência cardíaca com débito elevado, insuficiência cardíaca direita como resultado de embolia pulmonar ou derrame pericárdico e insuficiência cardíaca ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento.

Nos doentes hipertensos com um ou mais factores adicionais de risco para doença cardiovascular, a doxazosina em comprimidos de libertação prolongada não deve ser utilizada como agente único no tratamento de primeira linha da hipertensão devido ao aumento possível do risco de se desenvolver falência cardíaca.

Ao iniciar-se a terapêutica ou ao aumentar-se a dose, o doentes deve ser monitorizado de modo a minimizar-se o potencial de haver efeitos posturais, por ex., hipotensão e síncope. As alterações médias da tensão arterial são pequenas nos doentes tratados devido a hiperplasia benigna da próstata e sem hipertensão, mas há ocorrência de hipotensão, tonturas, fadiga em 10 - 20% dos doentes e ocorrência de edema e dispneia em menos de 5% dos doentes. Deve ter-se um cuidado especial com os doentes hipotensos ou em doentes com desregulação ortostática conhecida a tomarem doxazosina em comprimidos de libertação prolongada para tratar a hiperplasia benigna da próstata (HBP). Os mesmos devem ser informados sobre o risco potencial de lesões e sobre as medidas de precaução para minimizar os sintomas ortostáticos.

Doentes com disfunção hepática:

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados deve ser administrado com cuidado em doentes com sinais de disfunção hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Como não existe

qualquer experiência clínica com doentes com insuficiência hepática grave, não se recomenda a utilização nestes doentes. Também se recomenda cuidado quando se administra doxazosina em comprimidos de libertação prolongada concomitantemente com medicamentos que possam influenciar o metabolismo hepático (por ex., cimetidina).

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados deve ser utilizado com cuidado em doentes com Neuropatia Diabética Autónoma.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode influenciar a actividade da renina plasmática e a excreção urinária do ácido vanililmandélico. Este facto deve ser tido em consideração ao interpretar-se os dados laboratoriais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A doxazosina está altamente ligada às proteínas dos plasma (98%). Dados *in vitro* de plasma humano indicam que a doxazosina não tem qualquer efeito na ligação da digoxina, varfarina, fenitoína ou indometacina às proteínas. A doxazosina foi administrada juntamente com diuréticos tiazida, furosemida, agentes beta-bloqueantes, antibióticos, agentes hipoglicémicos orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes sem interações medicamentosas adversas. A doxazosina potencia o efeito redutor da tensão arterial de outros anti-hipertensores. Os anti-reumáticos não esteróides ou estrogénios podem reduzir o efeito anti-hipertensor da doxazosina. Os simpatomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor da doxazosina; a doxazosina pode reduzir a tensão arterial e as reacções vasculares à dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminol, metoxamina e fenilefrina.

Não existem estudos sobre as interações com agentes que influenciam o metabolismo hepático.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de doxazosina em comprimidos de libertação prolongada em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram haver uma sobrevivência fetal reduzida com doses elevadas (ver secção 5.3). Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados está contra-indicado durante o aleitamento, já que o medicamento acumula no leite de ratos fêmea a amamentar (ver secção 5.3) e não existe informação sobre a excreção do medicamento para o leite materno do ser humano. Como alternativa, deve parar-se o aleitamento se o tratamento com Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados for inevitável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, especialmente no início da terapêutica.

4.8 Efeitos indesejáveis

A ocorrência de reacções adversas é principalmente devido às propriedades farmacológicas do medicamento. A maioria das reacções adversas foram transitórias.

O perfil de reacções adversas nos ensaios clínicos com doentes com hiperplasia benigna da próstata correspondeu ao que foi observado na hipertensão.

As reações adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos do corpo e por frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($> 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($> 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($> 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raro ($< 1/10\,000$).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Muito raro: Redução do número de eritrócitos, leucócitos e trombócitos

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequente: sede, hipocalemia, gota

Raro: hipoglicémia

Muito raro: aumento da ureia sérica

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequente: apatia

Pouco frequente: pesadelos, amnésia, instabilidade emocional

Raro: depressão, agitação

Doenças do sistema nervoso:

Frequente: câibras musculares, fadiga, mal-estar, cefaleias, sonolência

Pouco frequente: tremores, rigidez muscular

Raro: parestesia

Afecções oculares:

Frequente: distúrbios da acomodação

Pouco frequente: lacrimação, fotofobia

Raro: visão turva

Afecções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequente: acúfeno

Cardiopatias:

Frequente: palpitações, dores no peito

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

Vasculopatias:

Frequente: vertigens, tonturas, edema, desregulação ortostática

Pouco frequente: hipotensão postural, isquemia periférica, síncope

Raro: distúrbios cerebrovasculares

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequente: dispneia, rinite

Pouco frequente: epistaxe, broncoespasmo, tosse, faringite

Raro: edema da laringe

Doenças gastrointestinais:

Frequente: obstipação, dispepsia

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

Raro: desconforto abdominal, diarreia, vômitos

Afecções hepatobiliares:

Raro: icterícia, aumento dos valores hepáticos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Pouco frequente: alopecia, edema da face/edema geral

Raro: exantema cutâneo, prurido, púrpura

Afecções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

Doenças renais e urinárias:

Frequente: desejo frequente de urinar, aumento da micção, ejaculação retardada

Pouco frequente: incontinência, perturbações miccionais, disúria

Raro: impotência, priapismo

Muito raro: aumento da creatinina sérica

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequente: astenia

Pouco frequente: rubores, febre/arrepios, palidez

Raro: baixa temperatura corporal nos idosos

Cuidados particulares:

No início da terapêutica podem ocorrer hipotensão postural e, em casos raros, síncope, especialmente com doses muito elevadas, mas também quando se reinicia o tratamento após um intervalo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem de gravidade decrescente em cada agrupamento de frequências.

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

Cefaleias, tonturas, perda de consciência, síncope, dispneia, hipotensão, palpitações, taquicardia, arritmia. Náuseas, vômitos. Possivelmente hipoglicémia, hipocalemia.

Tratamento:

Tratamento sintomático. Controlo cuidadoso da tensão arterial. A diálise não está indicada, pois a doxazosina liga-se fortemente às proteínas do plasma.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos adrenoreceptores alfa,
Código ATC: C02CA04

Hipertensão:

A administração de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados em doentes hipertensos causa uma redução clinicamente significativa da tensão arterial como resultado de uma redução da resistência vascular sistémica. Pensa-se que este efeito é o resultado do bloqueio selectivo dos adrenoreceptores alfa-1 localizados na vasculatura. Com uma administração de uma vez por dia, observam-se reduções clinicamente significativas da tensão arterial durante todo o dia e 24 horas após a administração da dose. A maioria dos doentes são controlados com a dose inicial de 4 mg Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados. Em doentes com hipertensão, a redução da tensão arterial durante o tratamento com Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados foi similar tanto na posição sentada como de pé.

Os doentes tratados com comprimidos de libertação imediata de doxazosina para a hipertensão podem ser mudados para Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados comprimidos de libertação prolongada e a dose deve ser titulada para cima, conforme seja necessário, mantendo simultaneamente o efeito e a tolerabilidade.

Não foi observada habituação durante o tratamento a longo prazo com a doxazosina. Foram raramente observados aumentos da actividade da renina plasmática e taquicardia durante o tratamento a longo prazo.

A doxazosina apresenta um efeito benéfico nos lípidos do sangue com aumentos significativos da razão HDL/colesterol total (aprox. 4-13% dos valores no início do tratamento) e uma redução significativa dos glicéridos totais e colesterol total. Desconhece-se ainda a relevância clínica destes dados.

Demonstrou-se que o tratamento com a doxazosina resulta numa regressão da hipertrofia ventricular esquerda, inibição da agregação plaquetária, assim como, um aumento da capacidade do activador do plasminogénio tecidual. A relevância clínica destes dados é ainda incerta. Adicionalmente, a doxazosina melhora a sensibilidade à insulina dos doentes com alteração da sensibilidade à insulina, mas ainda no que respeita a estes dados, a sua relevância clínica permanece incerta.

A doxazosina revelou não ter efeitos adversos metabólicos e é adequada para tratamento de doentes com asma, diabetes, disfunção ventricular à esquerda ou gota coexistentes.

Hiperplasia da próstata:

A administração de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados em doentes com hiperplasia da próstata resulta numa melhoria significativa da urodinâmica e dos sintomas, como resultado de um bloqueio selectivo dos adrenoreceptores alfa localizados no estroma muscular da próstata, cápsula e colo da bexiga.

A maior parte dos doentes com hiperplasia da próstata são controlados com a dose inicial.

A doxazosina revelou ser um bloqueador eficaz dos adrenoreceptores alfa do subtipo 1A que perfazem mais de 70% dos subtipos adrenérgicos da próstata.

Em toda a gama posológica recomendada, Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados apresenta apenas um ligeiro efeito ou nenhum efeito na tensão arterial dos doentes com hiperplasia benigna da próstata (HPB) normotensos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados comprimidos de libertação prolongada é bem absorvida atingindo níveis sanguíneos máximos gradualmente 6 a 8 horas após a administração da dose. Os níveis plasmáticos máximos correspondem a aproximadamente um terço dos que são obtidos com a mesma dose de comprimidos de libertação imediata de doxazosina. Os níveis mínimos às 24 horas são, contudo, similares. As propriedades farmacocinéticas da doxazosina de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados comprimidos de libertação prolongada levam a uma variação ligeira dos níveis plasmáticos. A razão máxima/mínima de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados comprimidos de libertação prolongada corresponde a menos de metade da dos comprimidos de libertação imediata de doxazosina.

A biodisponibilidade relativa da doxazosina de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados comprimidos de libertação prolongada no estado estacionário foi de 54% com a dose de 4 mg e 59% com a dose de 8 mg em comparação com a formulação de libertação imediata.

Distribuição:

Aprox. 98% da doxazosina está ligada às proteínas do plasma.

Biotransformação:

A doxazosina é extensivamente metabolizada, sendo < 5% excretada na forma de produto inalterado. A doxazosina é principalmente metabolizada por O-desmetilação e por hidroxilação.

Eliminação:

A eliminação plasmática é bifásica, com uma semivida de eliminação terminal de 22 horas e, portanto, isto fornece a base para que a administração da dose seja de uma vez por dia.

Idosos:

Os estudos de farmacocinética com doxazosina efectuados nos idosos não revelaram haver alterações significativas em comparação com os doentes mais jovens.

Disfunção renal:

Os estudos de farmacocinética efectuados com doxazosina em doentes com disfunção renal também não revelaram quaisquer alterações significativas em comparação com os doentes com função renal normal.

Disfunção hepática:

Existem apenas dados limitados nos doentes com disfunção hepática e sobre os efeitos de medicamentos que se sabe influenciarem o metabolismo hepático (por ex., cimetidina). Num estudo clínico com 12 indivíduos com disfunção hepática moderada, a administração de uma dose única de doxazosina resultou num aumento da AUC correspondente a 43% e a uma redução da depuração oral de, aprox., 40%. A terapêutica com doxazosina deve ser efectuada com cuidado nos doentes com disfunção hepática (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 farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade. Estudos efectuados em coelhas e ratos fêmeas grávidas, com doses diárias resultando em concentrações plasmáticas 4 a 10 vezes superiores à exposição humana (C_{max} e AUC), respectivamente, não revelaram haver evidências de lesão para o feto. Associou-se um regime posológico de 82 mg/kg/dia (8 vezes superior à exposição humana) a uma redução da sobrevivência fetal.

Estudos efectuados em ratos fêmeas a amamentar aos quais se administrou uma dose única oral de doxazosina radioactiva originou 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 em ratas grávidas.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óxido de polietileno
Celulose microcristalina
Povidona
 α -tocoferol
Butil-hidroxitolueno (E321)
Sílica anidra coloidal
Estearil fumarato de sódio
Copolímero de ácido metacrílico (Eudragir L30 D-55)
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

Embalagem *blister* de PVC/PVDC/alumínio.

Apresentações: 28, 30 e 100 comprimidos

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 completar a nível nacional]

8 NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A completar a nível nacional]

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

[A completar a nível nacional]

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A completar a nível nacional]

ROTULAGEM

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

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de liberação prolongada e nomes associados [ver Anexo I]
Doxazosina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

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

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

28 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via 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**

VAL

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**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A completar a nível nacional]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A completar a nível nacional]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A completar a nível nacional]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A completar a nível nacional]

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

“BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de liberação prolongada e nomes associados [ver Anexo I]
Doxazosina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A completar a nível nacional]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados [ver Anexo I] (Doxazosina)

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso 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 Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados e para que é utilizado
2. Antes de tomar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
3. Como tomar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
6. Outras informações

1 O QUE É DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS E PARA QUE É UTILIZADO

A doxazosina pertence a um grupo de medicamentos chamados bloqueadores alfa e pode ser utilizado para tratar a tensão arterial elevada ou os sintomas causados pelo aumento da próstata nos homens.

Nos doentes a tomarem Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados para tratar a tensão arterial elevada (hipertensão), a doxazosina funciona relaxando os vasos sanguíneos de modo a que o sangue passe através dos mesmos com mais facilidade e ajudando a baixar a sua tensão arterial.

Nos doentes com aumento da próstata, um efeito secundário frequente é uma fraca e/ou frequente micção. Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados funciona relaxando os músculos à volta da saída da bexiga e da próstata, o que permite que a urina passe mais facilmente.

2 ANTES DE TOMAR DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS

Não tome Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados

- se já teve alguma reacção alérgica (por ex., comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar) à substância activa, doxazosina, ou a qualquer outro componente de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados
- se sabe que é sensível às quinazolininas (por ex., prazosina, terazosina) que constituem a família química dos medicamentos à qual pertence a doxazosina
- se está a amamentar.

- Se tem qualquer tipo de congestão ou bloqueio do tracto urinário, uma infecção do tracto urinário ou se tem cálculos na bexiga
- se sofre de problemas renais, incontinência por transbordamento (não se sente aflito para urinar) ou anúria (o seu organismo não produz urina).
- se tem ou alguma vez teve no passado alguma forma de obstrução do tracto digestivo.

Tome especial cuidado com Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados

- se sofre de uma doença cardíaca
- se sofre de uma doença hepática
- se sofre de neuropatia diabética autónoma, uma doença associada à diabetes que afecta o seu sistema nervoso.

Antes de uma cirurgia ou anestesia, mesmo no dentista, deve informar o seu médico ou dentista de que está a tomar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados não é recomendado em crianças e adolescentes devido à ausência de experiência clínica.

Tomar outros medicamentos

Informe o seu médico se já estiver a tomar qualquer um dos seguintes:

- outros medicamentos para baixar a tensão arterial
- analgésicos chamados anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), por ex., Ibuprofeno
- medicamentos que contêm estrogénios
- medicamentos que contêm dopamina, metaraminol, metoxamina, adrenalina (epinefrina) remédios para a tosse e resfriados pois podem conter efedrina, fenilefrina.

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

Tomar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados com alimentos e bebidas

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode ser tomado com ou após os alimentos.

Gravidez e aleitamento

Não tome Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados se estiver grávida ou a amamentar. Fale primeiro com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode afectar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas, especialmente quando começa a tomar os comprimidos pela primeira vez.

3 COMO TOMAR DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS

Tomar Doxazosin Winthrop 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. A dose habitual de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados é de um comprimido tomado como dose única uma vez por dia. O seu médico pode querer aumentar a sua dose para 8 mg. Esta corresponde à dose máxima de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados.

Os seus comprimidos devem ser engolidos inteiros. Não os mastigue nem esmague.

Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode ser tomado em qualquer altura do dia, durante ou após as refeições. Escolha uma altura que seja conveniente e tome os seus comprimidos todos os dias a essa hora. Não altere a dose ou pare de tomar os comprimidos, a menos que tenha falado com o seu médico.

Se tomar mais Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados do que deveria:

Tomar demasiados comprimidos de uma vez pode fazê-lo sentir-se mal. Se tomar demasiados comprimidos, fale com o seu médico imediatamente ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados:

Não se preocupe. Caso se tenha esquecido de tomar o seu comprimido, omita essa dose por completo. Depois proceda como anteriormente.

Se parar de tomar Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados:

Continue a tomar os seus comprimidos até o seu médico lhe dizer 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 Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Foram reportados os seguintes efeitos secundários:

Os efeitos secundários frequentes observados em mais de 1 em 100 doentes, mas em menos de 1 em 10, incluem apatia, câibras musculares, uma sensação geral de mal-estar ou de fraqueza, dores de cabeça, sonolência, problemas ao focar os olhos, palpitações, dores no peito, vertigens, tonturas, inchaço, desmaios ou tonturas ao levantar-se a partir de uma posição sentada ou deitada (desregulação ortostática), falta de ar, corrimento nasal (rinite), obstipação, indigestão, um aumento do desejo ou da necessidade de urinar, ejaculação retardada e fraqueza (astenia).

Os efeitos pouco frequentes observados em mais de 1 em 1000 doentes, mas em menos de 1 em 100 doentes, incluem níveis baixos de potássio no sangue, gota, aumento da sede, pesadelos, esquecimento (amnésia), instabilidade emocional, tremores, rigidez muscular, aumento da produção de lágrimas, intolerância anormal à luz, zumbido nos ouvidos (acufeno), batimento irregular do coração, angina de peito, um aumento ou redução da frequência cardíaca, ataque de coração, tensão arterial baixa especialmente ao levantar-se a partir de uma posição sentada ou deitada, redução no fornecimento de sangue para os membros, tonturas ao levantar-se (síncope), hemorragia nasal, aperto no peito, tosse, inflamação da garganta, falta de apetite ou aumento do apetite, distúrbios do sabor, perda de cabelo, inchaço da face e das articulações, dor muscular, inchaço e dor nas articulações (artralgia), fraqueza muscular, incontinência, dificuldade ou dor ao urinar, rubores, febre (arrepios) e perda de cor.

Os efeitos secundários raros observados em mais de 1 em 10 000 doentes, mas em menos de 1 em 1000, incluem níveis baixos de açúcar no sangue, depressão, agitação, formigueiro, visão turva, trombose (distúrbios cerebrovasculares), inchaço das cordas vocais, dor abdominal, diarreia, vômitos, icterícia, aumento das enzimas hepáticas no sangue, reacção na pele, comichão ou vermelhidão da pele, impotência, erecção persistente e dolorosa do pénis e baixa temperatura corporal (especialmente nos idosos).

Os efeitos muito raros observados em menos de 1 em 10 000 doentes incluem uma redução dos glóbulos vermelhos e brancos e das plaquetas no sangue e um aumento dos níveis de ureia e de creatinina no sangue.

Pode ter a sensação de desmaio ou sentir tonturas ao levantar-se a partir de uma posição sentada ou deitada, especialmente no início do seu tratamento ou se reiniciar o seu tratamento após um intervalo. Se isto acontecer não se preocupe, mas assegure-se de que não conduz, não utiliza máquinas nem efectua qualquer actividade que possa ser perigosa caso desmaie. Se estes sintomas persistirem ou tornarem-se um problema, fale com o seu médico.

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

5 COMO CONSERVAR DOXAZOSIN WINTHROP 4 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS:

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

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 ajudarão a proteger o ambiente.

6 OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados:

- A substância activa é o mesilato de doxazosina. Cada comprimido contém a substância activa mesilato de doxazosina equivalente a 4 mg de doxazosina.
- Os outros ingredientes são: misturas de preparações de óxido de polietileno contendo butil-hidroxitolueno (E321), celulose microcristalina, povidona, α -tocoferol, sílica anidra coloidal e estearil fumarato de sódio. O revestimento do comprimido contém copolímero de ácido metacrílico, sílica anidra coloidal, macrogol e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspecto de Doxazosin Winthrop 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 redondo, biconvexo, branco. Doxazosin Winthrop 4 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados é apresentado em embalagens *blister* de 28, 30 e 100 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

[A completar a nível nacional]

Fabricante:

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Reino Unido

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

[A completar ao finalizar-se o procedimento]

Este folheto foi aprovado pela última vez em [a ser completado a nível nacional].