

PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU, ZPŮSOBŮ PODÁNÍ, ŽADATELŮ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace tvořily přílohu rozhodnutí Komise o tomto použití článku pro léčivé přípravky obsahující doxazosin mesilát. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, provedou příslušné orgány členských států požadované úpravy informací o přípravku.

Z tohoto důvodu se tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Vymyšlený název přípravku</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Německo Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Dánsko	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finsko Tel: 00358 407 075670 Fax: 00358 94524872		Cargoreg 4 mg depottabletter	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Maďarsko		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Maďarsko Tel: 0036 1 2732730 Fax: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tableta	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Polsko		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Německo Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Vymyšlený název přípravku</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Slovensko		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Německo Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální
Spojené království		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Německo Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU Cardoreg 4 mg, tablet s prodlouženým uvolňováním, a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Výbor CHMP přijal stanovisko, že v souladu s pokyny výboru CHMP byla bioekvivalence dostatečně prokázána po podání jediné dávky v rámci dvou různých studií bioekvivalence (studie 463/04 a 1995/04-05), jakož i po podání více dávek (studie 5208/02-3). Pozorované rozdíly v hodnotách T_{max} jsou malé a hodnoty C_{max} testované tablety nepřesahují hodnoty u inovačního léčivého přípravku. Je nepravděpodobné, že by tyto rozdíly vedly ke klinicky relevantním nežádoucím účinkům. Testovaný léčivý přípravek prokázal v rámci všech studií konzistentní výkonnost při jediné dávce a výbor CHMP byl dostatečně ujištěn, že poskytnuté stabilní výsledky dosažené přípravkem jsou reprezentativní i pro ostatní šarže. Studie zabývající se interakcí přípravku s jídlem nebyla provedena v souladu s pokyny CHMP. Nicméně výsledky této studie naznačují, že mezi oběma přípravky neexistuje klinicky významný rozdíl, pokud jsou podávány s jídlem. Od roku 2002 bylo na trh dodáno více než 44 milionů generických tablet tohoto složení a tisíce pacientů přešly z původního léčivého přípravku ke generickému. Do současnosti nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by mohly případně souviset s rychlejším uvolňováním doxazosinu. Společnost se dodatečně zavázala, že bude provádět dohled nad přípravkem i po udělení registrace.

Lze shrnout, že nezbytná podobnost přípravků byla dostatečně prokázána. Jakékoliv dodatečné pochybnosti související s nezbytnou podobností jsou rozptýleny tím, že se žadatel zavázal k provádění dohledu nad přípravkem i v období po jeho registraci. Výbor CHMP zastává názor, že tento léčivý přípravek se od původního přípravku zásadně neliší, pokud jde o účinnost a bezpečnost.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- cílem předložení záležitosti daného přípravku k posouzení bylo zjistit a uznat, zda se tablety Cardoreg 4 mg s prodlouženým uvolňováním významně liší od původního přípravku, pokud jde o profil uvolňování, a to s ohledem na možné zvýšení pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě a hypotenze; zjistit, zda se vyskytly významné rozdíly ve výkonnosti testovaných šarží při podání jediné dávky v rámci příslušné fáze studií 5208 a 1995; a rovněž zjistit, zda se žadatel odchýlil od pokynů výboru CHMP týkajících se nastavení studií bioekvivalence, zejména pokud jde o vliv jídla a obavy, týkající se příslušné citlivosti přípravků a schopnosti odhalit odlišnosti mezi léčivými přípravky při vlivu jídla,
- je nepravděpodobné, že by případné rozdíly zjištěné mezi referenčním přípravkem a generickými verzemi ovlivnily informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- souhrn údajů o přípravku (SPC), označení na obalu a příbalové informace navržené žadatelem byly posouzeny na základě předložené dokumentace, vědecké diskuse v rámci výboru a nového znění navrženého v aktualizovaných pokynech týkajících se SPC z října 2005 a nejnovějších vzorech QRD,

Výbor pro humánní léčivé přípravky doporučil udělit přípravku Cardoreg 4 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním, a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I) rozhodnutí o registraci, s nímž souvisí souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedené v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I]

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg doxazosinum (ve formě mesilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílé, kulaté bikonvexní tablety označené na jedné straně písmeny „DL”.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze.

Léčba příznaků benigní hyperplazie prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze užívat při jídle nebo bez něj. Tablety je třeba polykat celé a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny. Tablety s prodlouženým uvolňováním není vhodné žvýkat, rozdělovat či kousat.

Maximální doporučená dávka je 8 mg doxazosinu jednou denně.

Esenciální hypertenze:

Dospělí: Obvykle 4 mg doxazosinu jednou denně. Pokud to bude zapotřebí, lze dávku zvýšit až na 8 mg doxazosinu jednou denně.

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze použít k monoterapii či v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, např. thiazidovými diuretiky, blokátory beta-adrenoreceptorů, antagonisty vápníku či inhibitory ACE.

Léčba příznaků benigní hyperplazie prostaty:

Dospělí: Obvykle 4 mg doxazosinu jednou denně. Pokud to bude zapotřebí, lze dávku zvýšit až na 8 mg doxazosinu jednou denně.

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze použít u pacientů s benigní hyperplazií prostaty, a to hypertenzních i normotenzních, protože změny krevního tlaku u normotenzních pacientů jsou klinicky nevýznamné. U hypertoniků jsou oba stavy léčeny současně.

Starší pacienti: Stejně dávkování jako u dospělých.

Pacienti s ledvinovým poškozením: Vzhledem k tomu, že je farmakokinetika u pacientů s poškozenou ledvinovou funkcí beze změn, a že u doxazosinu nebylo zjištěno zhoršování stávající renální nedostatečnosti, lze u těchto pacientů použít obvyklou dávku.

Pacienti s poškozením jater: Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy podávejte zvlášť opatrně u pacientů s projevy poškození jaterní funkce. U pacientů se závažným jaterním poškozením klinické poznatky chybí, a proto se použití doxazosinových tablet s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje (viz bod 4.4).

Děti a adolescenti: Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy se nedoporučují u pacientů mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

- hypersensitivita na léčivou látku(y), jiné chinazoliny (např. prazosin, terazosin), nebo na kteroukoli pomocnou látku
- benigní hyperplazie a přidružená kongesce horních močových cest, chronická infekce močového ústrojí či močové kameny.
- ischiuria paradoxa, anurie či progresivní renální insuficience
- anamnéza obstrukce jícnu či gastrointestinálního traktu, nebo zúžený lumen gastrointestinálního traktu
- kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Pacienti s akutními srdečními chorobami:

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy podávejte opatrně u pacientů s následujícími akutními srdečními chorobami: plicní edém v důsledku aortální či mitrální stenózy, srdeční selhání při vysokém výdeji, pravostranné srdeční selhání v důsledku plicní embolie či výpotku v osrdečníku, a levostranná komorová nedostatečnost s nízkým plicním tlakem.

U hypertenzních pacientů s jedním či více rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nesmí být doxazosin použit jako jediný přípravek první volby pro léčbu hypertenze z důvodu možného rizika srdečního selhání.

Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky by měl být pacient monitorován k předejití potenciálního posturálního účinku, např. hypotenze a synkopy. U pacientů s benigní hyperplazií prostaty a bez hypertenze jsou změny středního krevního tlaku malé, ale u 10 – 20 % pacientů se objevuje hypotenze, závratě a nevolnost a u méně než 5 % pacientů edém a dyspnoe. Pacientům s hypotenzí nebo s ortostatickou dysregulací, kterým je přípravek podáván jako léčba benigní hyperplazie prostaty, podávejte přípravek opatrně. Pacienty informujte o potenciálním riziku zranění a o preventivních opatřeních k minimalizaci ortostatických symptomů.

Pacienti s poškozením jater:

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy podávejte opatrně u pacientů s lehkou až střední jaterní nedostatečností (viz bod 5.2). V důsledku nedostatečných klinických zkušeností s pacienty se závažnou jaterní nedostatečností není u nich používání přípravku doporučováno. Opatrnost také doporučujeme v případech, kdy je doxazosin podáván současně s léky, které by mohly ovlivnit jaterní metabolismus (např. cimetidin).

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy podávejte opatrně u pacientů s diabetickou autonomní neuropatií.

Přípravek může ovlivnit aktivitu plazmatického reninu a močovou exkreci kyseliny vanilmandlové. Uvedené poznatky zvažte při interpretaci laboratorních výsledků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Doxazosin se intenzivně (98 %) váže na plazmatické proteiny. Údaje získané *in vitro* z lidské plazmy naznačují, že doxazosin neovlivňuje vazbu digoxinu, warfarinu, fenytoinu či indometacinu na proteiny. Doxazosin byl podáván společně s thiazidovými diuretiky, furosemidem, betablokátory, antibiotiky, perorálními antidiabetiky, urikosuriky a antikoagulancii bez nežádoucích lékových interakcí. Doxazosin stimuluje hypotenzní účinek dalších antihypertenziv. Antihypertenzní účinek doxazosinu může být snížen nesteroidními antirevmatiky nebo estrogeny. Sympatomimetika mohou antihypertenzivní účinky doxazosinu rovněž tlumit. Doxazosin může snižovat krevní tlak a tlumit vaskulární reakce na dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, metoxamin a fenylefrin.

Neexistují studie o interakcích s léky, které ovlivňují jaterní metabolismus.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání doxazosinových tablet s prodlouženým uvolňováním těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech ukázaly snížené přežití plodu při vysokých dávkách (viz bod 5.3.). Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy proto nepodávejte během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy jsou kontraindikovány během kojení, protože se kumulují v mateřském mléce (viz bod 5.3) a o jejich vylučování do mateřského mléka nejsou žádné informace. Pokud je léčba přípravkem nezbytná, musí být přerušeno kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy mají mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je převážně důsledkem farmakologických vlastností přípravku. Většina nežádoucích účinků je dočasná.

Profil nežádoucích účinků v klinických studiích u pacientů s benigní hyperplazií prostaty je shodný s profilem nežádoucích účinků u pacientů s hypertenzí.

Nežádoucí účinky, u nichž je přinejmenším možná souvislost s léčbou jsou uvedeny dále s rozdělením podle tělních soustav a orgánů a absolutní četnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($> 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné: pokles hladiny erytrocytů, leukocytů a trombocytů

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: žízeň, hypokalémie, dna
Vzácné: hypoglykémie
Velmi vzácné: nárůst hladiny močoviny v séru.

Psychiatrické poruchy:

Časté: apatie
Méně časté: noční můry, amnézie, emoční nestálost
Vzácné: deprese, agitovanost

Poruchy nervového systému:

Časté: svalové křeče, únava, malátnost, bolesti hlavy, chorobná spavost
Méně časté: třes, svalová tuhost
Vzácné: parestezie

Oční poruchy:

Časté: poruchy akomodace
Méně časté: slzení, fotofobie
Vzácné: rozmazané vidění

Ušní poruchy:

Méně časté: tinnitus

Srdeční poruchy:

Časté: palpitace, bolest na prsou
Méně časté: arytmie, angina pectoris, bradykardie, tachykardie, infarkt myokardu

Cévní poruchy:

Časté: závratě, edém, ortostatická dysregulace
Méně časté: posturální hypotenze, periferní ischemie, synkopa
Vzácné: cerebrovaskulární poruchy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: dušnost, rhinitida
Méně časté: epistaxe, bronchospasmus, kašel, faryngitida
Vzácné: edém laryngu

Gastrointestinální poruchy:

Časté: zácpa, dyspepsie
Méně časté: anorexie, zvýšená chuť k jídlu, poruchy chuti
Vzácné: nepříjemné pocity a potíže v oblasti břicha, průjem, zvracení

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: ikterus, zvýšené hodnoty jaterního metabolismu

Poruchy kůže a podkoží:

Méně časté: alopecie, edém obličeje či celkový
Vzácné: vyrážka, svědění, purpura

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Méně časté: svalová bolest, otoky kloubů/artralgie, svalová slabost

Poruchy ledvin a močových cest:

Časté: časté nucení na močení, zvýšené močení, opožděná ejakulace
Méně časté: inkontinence, poruchy močení, dysurie
Vzácné: impotence, priapismus

Velmi vzácné: nárůst hladin sérového kreatininu.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Časté: tělesná slabost

Méně časté: prehavé zarudnutí, horečka/chvění, bledost

Vzácné: nízká tělesná teplota u starších pacientů

Zvláštní případy:

Na začátku léčby může vzniknout posturální hypotenze a ve vzácných případech synkopa, zvláště při velmi vysokých dávkách, ale také tehdy, když je léčba znovu zahájena po určité přestávce.

4.9 Předávkování

Příznaky:

Bolest hlavy, závratě, bezvědomí, synkopa, dušnost, hypotenze, palpitace, zrychlený tep, arytmie.

Nevolnost, zvracení. Možná hypoglykémie, hypokalémie.

Léčba:

Symptomatická. Pečlivá kontrola krevního tlaku. Doxazosin se silně váže na plazmatické bílkoviny a dialýza proto není indikována.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty alfa-adrenergických receptorů, ATC kód: C02CA04

Hypertenze:

Podání přípravku hypertonikům způsobuje klinicky významné snížení krevního tlaku v důsledku snížení systémové cévní rezistence. Pravděpodobný mechanismus účinku je selektivní blokáda alfa-1 adrenergických receptorů umístěných v cévách. Jedna dávka denně způsobí klinicky významný pokles krevního tlaku, který trvá 24 hodin po požití dávky. Většině pacientů s hyperplazií prostaty dostačuje počáteční dávka 4 mg přípravku. U pacientů s hypertenzí byl pokles krevního tlaku během léčby tímto přípravkem podobný vsedě i ve stoje.

Pacienty s hypertenzí léčenou doxazosinovými tabletami s okamžitým účinkem lze převést na Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy a titrovat dávku nahoru podle potřeby, zatímco účinek a snášenlivost zůstanou beze změn.

V průběhu dlouhodobé léčby doxazosinem nebyla zjištěna žádná závislost. Růst plazmatické reninové aktivity a tachykardie byly při déletrvající léčbě pozorovány jen vzácně.

Doxazosin má příznivý vliv na krevní lipidy a způsobuje významný růst HDL v poměru k celkovému cholesterolu (přibližně 4-13 % základních hodnot) a významně snižuje celkové glyceridy a celkový cholesterol. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

Léčbou doxazosinem došlo k regresi hypertrofie levé srdeční komory, inhibici agregace trombocytů a posílení kapacity aktivátoru tkáňového plazminogenu. Klinická relevance těchto zjištění není jistá. Navíc doxazosin zlepšuje citlivost k inzulinu pacientů, kteří ji mají porušenou, ale i v tomto případě je klinická relevance těchto zjištění stále nejistá.

Bylo prokázáno, že doxazosin nemá nežádoucí metabolické účinky a je vhodný k léčbě pacientů, kteří mají současně astma, diabetes, dysfunkci levé srdeční komory či dnu.

Prostatická hyperplazie:

Podání tohoto přípravku pacientům s prostatickou hyperplazií má za následek významné zlepšení urodynamiky i příznaků, a to v důsledku selektivní blokády alfa-adrenoceptorů umístěných ve svalovém stromatu a pouzdře prostaty a krčku močového měchýře.

Většině pacientů s hyperplazií prostaty dostačuje počáteční dávka doxazosinu.

Doxazosin je účinný blokátor 1A subtypu alfa-adrenergických receptorů, které představují až 70 % adrenergických subtypů v prostatě.

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy mají v doporučeném rozsahu dávek pouze malý nebo žádný vliv na krevní tlak u normotenzních pacientů s benigní hyperplazií prostaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po orálním podání terapeutických dávek je přípravek dobře absorbován, maximálních krevních hladin je postupně dosaženo 6 až 8 hodin po podání. Maximální plasmatická hladina je přibližně třetinová v porovnání s hladinou dosahovanou se stejnou dávkou doxazosinu s okamžitým účinkem. Minimální hodnoty 24 hodin po podání jsou však podobné. Farmakokinetické vlastnosti doxazosinu v přípravku Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a přípravcích se souvisejícími názvy vedou k menšímu kolísání plasmatických hladin. Poměr maximálních a minimálních hladin přípravku je méně než polovina poměru doxazosinových tablet s okamžitým účinkem.

Při ustáleném stavu činila relativní biologická dostupnost přípravku s prodlouženým uvolňováním v porovnání s okamžitě působící formou 54 % při 4mg dávce a 59 % při 8mg dávce.

Distribuce:

Asi 98 % doxazosinu je vázáno na proteiny v plazmě.

Biotransformace

Doxazosin je rozsáhle metabolizován a <5 % je vyloučeno v nezměněné podobě. Doxazosin je primárně metabolizován O-demethylací a hydroxylací.

Vylučování:

Plasmatická eliminace je dvoufázová s poločasem konečné exkrece 22 hodin, což dostačuje pro dávkování jednou denně.

Starší pacienti:

Farmakokinetické studie s doxazosinem u starších pacientů nevykazovaly v porovnání s mladšími pacienty významné změny.

Renální nedostatečnost:

Farmakokinetické studie doxazosinu u pacientů se sníženou ledvinovou funkcí neprokázaly významné změny ve srovnání s pacienty s funkcí normální.

Poškození jaterní funkce:

Existuje pouze omezené množství údajů o pacientech se sníženou jaterní funkcí a o vlivu léků působících na jaterní metabolismus (např. cimetidin). V klinické studii se 12 pacienty s mírně sníženou jaterní funkcí při podání jedné dávky doxazosinu vzrostla AUC o 43 % a orální clearance poklesla přibližně o 40 %. Doxazosinovou léčbu pacientů se sníženou jaterní funkcí provádějte opatrně (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie u březích králíc a samic potkana při denních dávkách, které vedly k plasmatickým koncentracím vyšším než u člověka ($4 \times C_{\max}$, $10 \times \text{AUC}$), neprokázaly ohrožení plodu. Dávkový režim 82 mg/kg/den (osmkrát více než u lidí) byl spojen s nižším přežitím plodu.

Studie u potkanů v laktaci, kterým byla podána jedna perorální dávka radioaktivního doxazosinu, prokázala kumulaci v mateřském mléce s maximální koncentrací asi 20krát vyšší, než je koncentrace v plazmě matky. Po perorálním podání radioaktivně značeného doxazosinu březím samicím potkana se radioaktivita přenesla přes placentu.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

makrogol
celulóza, mikrokrytalická
povidon K 29-32
butylhydroxytoluen (E321)
 α -tokoferol
oxid křemičitý, koloidní bezvodý
natrium-stearyl-fumarát

Potah tablet

metakrylátový kopolymer (kyselina akrylová a ethylakrylát 1:1), disperze 30 %
oxid křemičitý, koloidní bezvodý
makrogol 1300-1600
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr PVC/PVDC/hliník.

Velikosti balení: 20, 28, 30, 50, 98, 100 a 500 tablet s prodlouženým uvolňováním (normální blistr: 20, 30, 50, 100, 500; kalendářový blistr: 28, 98; blistr s jednotkovými dávkami: 30x1, 50x1 a 100x1)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Vyplní místní dovozce]

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[Vyplní místní dovozce]

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Vyplní místní dovozce]

10 DATUM REVIZE TEXTU

[Vyplní místní dovozce]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I]
Doxazosin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg doxazosinum (ve formě mesilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

20 tablet s prodlouženým uvolňováním
28 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
50 tablet s prodlouženým uvolňováním
98 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním
500 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Vyplní místní dovozce]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Vyplní místní dovozce]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Vyplní místní dovozce]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Vyplní místní dovozce]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I]
Doxazosin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Vyplní místní dovozce]

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy [viz Příloha I] (Doxazosinum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy a k čemu se používá?
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy užívat
3. Jak se Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy uchovávat
6. Další informace

1 CO JE CARDOREG 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Lékař vám mohl předepsat Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy, protože máte vysoký krevní tlak, který je nutno kontrolovat, aby nedošlo k rozvoji srdeční choroby či mozkové cévní příhody. Léčivá látka v tabletách, doxazosin, patří do skupiny léků známých jako alfablokátory. Tyto léky rozšiřují krevní cévy a usnadňují tak čerpací funkci srdce. Tím také přispívají ke snížení krevního tlaku.

Přípravek vám také mohl být předepsán, protože máte zvětšenou prostatu (tzv. prostatickou hyperplazii). Toto zvětšení ztěžuje močení. Prostata je u mužů těsně pod močovým měchýřem. Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy snižují svalové napětí kolem hrdla močového měchýře a prostaty, a tak usnadňují močení.

2 ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE CARDOREG 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY UŽÍVAT

Neužívejte přípravek:

- jestliže jste alergický(á) na doxazosin či jakoukoli složku uvedenou výše
- pokud jste si vědomi citlivosti na chinazoliny (např. prazosin, terazosin), které chemicky patří do stejné skupiny jako doxazosin
- jestliže máte nebo jste v minulosti měli nějakou formu obstrukce zažívacího traktu
- jestliže máte nebo jste měli infekci či obstrukci močových cest či močové kameny

- jestliže trpíte problémy s ledvinami, neschopností udržet moč v přeplněném měchýři (necítíte potřebu močit) či anurií (vaše tělo vůbec nevytváří moč)
- jestliže kojíte

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a přípravků se souvisejícími názvy je zapotřebí

- jestliže trpíte závažnými jaterními potížemi
- jestliže trpíte akutní srdeční chorobou, například plicním edémem či srdečním selháním

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Vždy informujte lékaře o veškerých současně užívaných lécích. Platí to na veškeré léky, které jste si sám zakoupil(a), a také léky předepsané některým lékařem. Některé léky mohou s přípravkem reagovat. Jsou to:

- nesteroidní protizánětlivé látky
- jiné léky používané při léčbě vysokého krevního tlaku
- estrogeny
- dopamin, efedrin, adrenalin, , metaraminol, metoxamine, fenylefrin (léky používané při léčbě srdečních potíží)

Užívání přípravku s jídlem a pitím

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy lze užívat při jídle nebo po něm.

Těhotenství a kojení

Během těhotenství a kojení přípravek neužívejte. Porad'te se nejprve s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy mohou vyvolat ospalost. Zvláštní opatrnosti dbejte při zahájení léčby. Jestliže se tyto známky projeví, neříd'te vozidla a neobsluhujte stroje.

3 JAK SE CARDOREG 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY UŽÍVAJÍ

Přípravek vždy užívejte přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Etiketa na krabičce vás bude informovat, kolik tablet a kdy máte užívat. Tablety polykejte celé a zapíjejte sklenicí vody. Tablety nežvýkejte a nekousejte.

Dávky u dospělých a starších pacientů:

Dávka přípravku je stejná, ať už jej užíváte k léčbě vysokého krevního tlaku či příznaků prostatické hyperplazie. Obvyklá dávka přípravku je jedna tableta denně. Lékař může dávku zvýšit až na dvě tablety denně.

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a)

Jestliže užijete nadměrné množství tablet, nejpravděpodobnějšími příznaky budou točení hlavy či závratě způsobené poklesem krevního tlaku. V takovém případě si lehněte a opřete si nohy tak, aby byly nad úroveň hlavy. Ihned kontaktujte nejbližší lékařskou pomoc či informujte lékaře či lékárníka. Vezměte s sebou tuto příbalovou informaci a zbylé tablety, aby lékař věděl, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek

Snažte se tablety užívat denně podle předpisu. Pokud však jednu dávku vynecháte, užijte jej, jakmile si vzpomenete. Neužívejte dvě tablety ve stejný čas.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek

Nepřestávejte v užívání léku bez předchozí konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4 MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, mohou mít i Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky, k nimž může dojít (v rozmezí 1 z 10 osob až 1 ze 100 osob) jsou:

- svalové křeče, únava, ospalost, obecně nedobrá pohoda, bolesti hlavy
- rychlé, nepravidelné a prudké bušení srdce (palpitace), bolest na prsou
- závratě a točení hlavy, zvláště při vstání z polohy vsedě či vleže
- rhinitida (nadměrná produkce nosních sekretů – rýma), dušnost
- zácpa, porucha trávení či pálení žáhy
- edém (otoky dolní části nohou či kotníků),
- zvýšené nucení na močení, zvýšený objem moči, opožděná ejakulace
- slabost

Méně časté nežádoucí účinky, k nimž může dojít (v rozmezí 1 ze 100 osob až 1 z 1000 osob) jsou:

- žízeň, nízká hladina draslíku v krvi, dna
- noční můry, ztráta paměti, změny nálady
- svalový třes, ztuhlost svalů
- silné slzení, citlivost na světlo
- zvonění či hluk v uších
- nepravidelný srdeční tep, angina pectoris, zpomalený či rychlý srdeční tep,
- mdloby, zvláště při vstání z polohy vsedě či vleže,
- krvácení z nosu, problémy při dýchání, kašel, krční záněty
- absence či zvýšená chuť k jídlu, poruchy chuti
- ztráta vlasů, otok obličeje či jiných částí těla
- bolestivost kloubů či svalů, svalová slabost
- inkontinence, bolest při močení
- prchavé zarudnutí, horečka, svalový třes

Vzácné nežádoucí účinky, k nimž může dojít (v rozmezí do 1 z 1000 osob až 1 z 10 000 osob) jsou:

- nízká hladina krevního cukru
- deprese, agitovanost
- mravenčení v rukách a nohou
- rozmazané vidění
- otok laryngu (hlasivek)
- bolesti břicha, průjem, nevolnost
- žloutenka, nárůst hladin jaterních enzymů
- vyrážka, svědění, zarudnutí
- neschopnost dosáhnout erekce, bolestivá přetrvávající erekce.

Velmi vzácné: nežádoucí účinky, k nimž může dojít (u méně než 1 z 10 000 osob) jsou:

- nízké počty bílých krvinek, nízké počty krevních destiček, což může mít za následek modřiny či snadné krvácení

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

5 JAK PŘÍPRAVEK CARDOREG 4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte přípravek Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6 DALŠÍ INFORMACE

Co Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy obsahují:

- Léčivou látkou je doxazosin (ve formě mesilátu).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4,85 mg doxazosini mesilas, což odpovídá 4 mg doxazosinum
- Pomocné látky jsou polyetylenoxid, mikrokrytalická celulóza, povidon, α -tokoferol, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát, kopolymer kyselina akrylová – ethylakrylát (1:1), makrogol a oxid titaničitý (E171).

Jak Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy vypadají a co obsahuje toto balení:

Cardoreg 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy jsou bílé, kulaté bikonvexní tablety s vyraženými písmeny „DL“ na jedné straně.

Jsou dodávány v blistrech PVC/PVDC/hliník po 28 tabletách [20, 30, 50, 98, 100 a 500 tabletách].

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

[Vyplní místní dovozce]

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP povolen pod následujícími názvy:

[Vyplňte po ukončení řízení]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena v [vyplní místní dovozce].