

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLETS/LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE

Bemærkning: Dette produktresumé og denne etikettering og indlægsseddel er de samme som dem, der var vedlagt Kommissionens afgørelse af denne artikel 29-indbringelse vedrørende lægemidler indeholdende Doxazosin mesilat. Teksten havde gyldighed på daværende tidspunkt.

Efter Kommissionens afgørelse skal medlemsstaternes kompetente myndigheder ajourføre produktoplysningerne efter behov. Dette produktresumé, denne etikettering og indlægsseddel repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladel se</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Den Tjekkiske Republik		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Tyskland Tlf.: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Danmark	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finland Tlf.: 00358 407 075670 Fax: 00358 94524872		Cargoreg 4 mg depottabletter	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Ungarn		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Ungarn Tlf.: 0036 1 2732730 Fax: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tableta	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Polen		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Tyskland Tlf.: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladel se</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Tyskland Tlf.: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Tyskland Tlf.: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ(ER), ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF
EMA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF Cardoreg 4 mg depottabletter og de tilknyttede navne (se bilag I)

CHMP var af den opfattelse, at bioækvivalensen efter indgivelse af en enkelt dosis i to forskellige bioækvivalensundersøgelser (undersøgelse 463/04 og 1995/04-05) og indgivelse af flere doser (undersøgelse 5208/02-3) var blevet tilstrækkeligt påvist i overensstemmelse med CHMP's retningslinjer. De observerede forskelle i værdien for T_{max} er beskedne, og C_{max} -værdien for testtablettet er ikke højere end for den oprindelige tablet. Disse forskelle vil sandsynligvis ikke kunne resultere i klinisk relevante bivirkninger. Virkningen af en enkelt dosis af testpræparatet var konstant i alle undersøgelserne, og der foreligger tilstrækkelig sikkerhed for, at de fremlagte steady-state-resultater er repræsentative for andre batcher. Undersøgelsen for interaktion med fødevarer blev ikke gennemført i overensstemmelse med CHMP's retningslinjer. Undersøgelsens resultater viste imidlertid, at der ingen væsentlige forskelle er mellem de to produkter, når de indtages samtidig med fødevarer. Siden 2002 er der bragt over 44 000 000 generiske tabletter med denne formulering på markedet, og tusindvis af personer har skiftet fra det oprindelige præparat til det generiske lægemiddel. Hidtil er der ikke indberettet om bivirkninger, som kan tænkes at være forbundet med en hurtigere frigivelse af doxazosin. Firmaet har endvidere forpligtet sig til at gennemføre en overvågning af lægemidlet efter markedsføringen.

Endelig er lighedspunkterne blevet tilstrækkeligt påvist. Enhver yderligere tvivl med hensyn til væsentlige lighedspunkter er blevet fjernet, idet ansøgeren forpligter sig til at gennemføre en overvågning af lægemidlet efter markedsføringen. CHMP er af den opfattelse, at lægemidlet ikke afviger væsentligt fra det oprindelige lægemiddel med hensyn til sikkerhed og virkning.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Eftersom

- hensigten med indbringelsen var at opnå enighed om, hvor vidt frigivelsesprofilen for Cardoreg 4mg depottabletter og de tilknyttede navne afviger væsentligt fra det oprindelige lægemiddel og eventuelt medfører øget forekomst af bivirkninger såsom hypotension og svimmelhed, hvorvidt der er væsentlige forskelle i resultaterne af testbatcher i enkelt dosisfasen af undersøgelserne 5208 og 1995, hvor vidt ansøgeren ved udformningen af bioækvivalensundersøgelserne afviger fra CHMP's retningslinjer, navnlig når det gælder virkningen af fødevarer, og spørgsmålet om, hvorvidt denne afvigelse medfører, at undersøgelserne ikke er tilstrækkeligt følsomme til at kunne registrere forskelle mellem præparaterne,
- det ikke er sandsynligt, at de eventuelle observerede forskelle mellem referencepræparatet og den generiske udgave vil påvirke oplysningerne i produktresuméet,
- det af ansøgeren foreslåede produktresumé, etikettering og indlægsseddel er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation, den faglige drøftelse i udvalget og den foreslåede ordlyd i den ajourførte udgave af Guideline on Summary of Product Characteristics fra oktober 2005 og den seneste QRD-model,

anbefaler CPMP, at der udstedes markedsføringstilladelse(r) for Cardoreg 4 mg depottabletter og de tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUMÉ

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne [Se Bilag I]

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En depottablet indeholder 4 mg doxazosin (som mesilat).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Hvide, runde biconvex-tabletter mærket "DL" på den ene side.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Essentiel hypertension.

Symptomatisk behandling af benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kan både tages med og uden mad. Tabletterne skal sluges hele med tilstrækkelig væske. Depottabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

Den maksimalt anbefalede dosering er 8 mg doxazosin en gang dagligt.

Essentiel hypertension

Voksne: Normalt 4 mg doxazosin en gang dagligt. Om nødvendigt kan doseringen øges til 8 mg doxazosin en gang dagligt.

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kan anvendes som det eneste middel eller kombineres med et andet lægemiddel, fx en thiazid-diuretikum, beta-adrenoceptor blokeringsagent, kalciumantagonist eller en ACE-inhibitor.

Symptomatisk behandling af benign prostatisk hyperplasi

Voksne: Normalt 4 mg doxazosin en gang dagligt. Om nødvendigt kan doseringen øges til 8 mg doxazosin en gang dagligt.

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kan anvendes på patienter med benign prostatahyperplasi (BPH), som enten er hypertensive eller normotensive, idet blodtryksændringer i normotensive patienter er klinisk insignifikant. I hypertensive patienter behandles begge sygdomme samtidigt.

Ældre: Samme dosering som for voksne.

Patienter med nyreskader: Der forekommer ikke ændringer i farmakokinetikken hos patienter med nyreskader, og der er heller ikke tegn på, at doxazosin forværrer allerede eksisterende nyreskader. Den normale dosering kan derfor anvendes hos sådanne patienter.

Patienter med leverskader: Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne skal gives med særlig forsigtighed til patienter med tegn på leverskader. Der mangler klinisk erfaring med patienter med alvorlige leverskader. Derfor anbefales brug af doxazosin-depottabletter ikke (se afsnit 4.4).

Børn og unge: Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne anbefales ikke til patienter under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

- ☐ Overfølsomhed over for det aktive stof, quinazolin (fx prazosin, terazosin), eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- ☐ Benign hyperplasi og samtidig kongestion af de øvre urinveje, kronisk urinvejsinfektion eller blæresten
- ☐ Overløben blære, anuri eller progressiv nyreinsufficiens
- ☐ Tidligere øsofageal eller gastrointestinal obstruktion eller reduceret lumendiameter af mave-tarm-kanalen
- ☐ Amning

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med akutte hjertesygdomme:

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne skal gives med forsigtighed til patienter med følgende akutte hjertesygdomme: Lungeødem som følge af aorta- eller mitralstenose, hjertefejl ved høj volumen, højresidet hjertefejl som følge af lungeembolisme eller perikardial ekssudation og venstresidet ventrikulær hjerteinsufficiens med lavt fyldningstryk.

Da der kan være forøget risiko for udvikling af hjertefejl, bør doxazosin ikke anvendes som eneste middel som førstevalgsbehandling af hypertension hos hypertensive patienter med en eller flere yderligere risikofaktorer vedrørende kardiovaskulær sygdom.

For at minimere en eventuel postural effekt, som eksempelvis hypotension og besvimelse, skal patienten overvåges ved igangsætning af terapi og ved forhøjelse af dosering. Hos patienter, som behandles for benign prostatahyperplasi og uden hypertension, er der tale om en mindre gennemsnitlig blodtryksændring. Dog oplever 10 – 20 % af patienterne hypotension og træthed, og mindre end 5 % af patienterne oplever ødem og dyspnø. Hypotensive patienter eller patienter med kendt ortostatisk dysregulation, som tager doxazosin-depottabletter, kræver særlig opmærksomhed med henblik på behandling af benign prostatahyperplasi (BPH). Patienterne skal orienteres om den potentielle risiko for læsioner og foranstaltninger med henblik på at minimere ortostatiske symptomer.

Patienter med leverskader:

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne skal gives med forsigtighed til patienter med tegn på mild eller moderat leverskade (se afsnit 5.2). Idet der ikke findes nogen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverinsufficiens, anbefales brug hos disse patienter ikke. Det anbefales at være forsigtig med at give doxazosin samtidigt med lægemidler, som kan påvirke levermetabolismen (fx cimetidin).

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne skal anvendes med forsigtighed hos patienter med diabetisk autonomisk neuropati.

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kan påvirke plasmareninaktiviteten og urineksekretion af vanillinmandelsyre. Det skal der tages hensyn til ved fortolkning af laboratoriedata.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxazosin bindes i høj grad til plasmaproteiner (98 %). *In vitro*-data i humant plasma viser, at doxazosin ingen effekt har på proteinbindingen af digoxin, warfarin, phenytoin eller indomethacin. Doxazosin er givet sammen med thiazid-diuretikum, furosemid, betablokerende midler, antibiotika, oral antidiabetikum, urikosuriske midler eller antikoagulerende midler uden bivirkninger. Doxazosin potenserer blodtrykket og reducerer effekten af antihypertensiva. Ikke-steroidalt antireumatikum eller estrogener kan reducere doxazosins antihypertensive effekt. Sympatomimetiske midler kan reducere doxazosins antihypertensive effekt. Doxazosin kan reducere blodtrykket og vaskulære reaktioner på dopamin, efedrin, adrenalin, metaraminol, methoxamin og fenylefrin.

Der er ingen studier vedrørende interaktionen med midler, der påvirker levermetabolismen.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af doxazosin-depottabletter hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reduceret fosteroverlevelse ved høj dosering (se afsnit 5.3). Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne må ikke bruges ved graviditet, medmindre der er et tydeligt behov herfor.

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kontraindiceres ved amning, når lægemidlet akkumuleres i mælken hos diegivende rotter (se afsnit 5.3). Der er ingen oplysninger om ekskretion af lægemidlet i humant brystmælk. Alternativt skal amningen stoppes, hvis behandling med Cardoreg-depottabletter på 4 mg ikke kan undgås.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne har en moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, navnlig i begyndelsen af en behandling.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger skyldes navnlig lægemidlets farmakologiske egenskaber. Størstedelen af bivirkningerne var forbigående.

Bivirkningsprofilen i kliniske forsøg med patienter med benign prostatahyperplasi svarede til den for hypertension.

De bivirkninger, som anses for at kunne være opstået i forbindelse med behandlingen, fremgår nedenfor. Bivirkningerne er anført efter kropssystem, organklasse og absolut frekvens. Frekvenserne defineres som meget almindelige ($\geq 1/10$); almindelig ($> 1/100$ til $< 1/10$); usædvanlig ($> 1/1000$ til $< 1/100$); sjældne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); meget sjældne ($< 1/10\ 000$).

Sygdomme i blod- og lymfesystem:

Meget sjælden: Reduktion af erythrocytter, leukocytter og trombocytter

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme:

Usædvanlig: tørst, hypokalæmi, gigt

Sjælden: hypoglykæmi

Meget sjælden: forhøjet serum urea

Psykiske lidelser:

Almindelig: apati

Usædvanlig: mareridt, amnesi, labilitet

Sjælden: depression, agitation

Sygdomme i nervesystemet:

Almindelig: muskelkramper, træthed, utilpashed, hovedpine, somnolens

Usædvanlig: rystebevægelse, muskelstivhed

Sjælden: paræstesi

Øjensygdomme:

Almindelig: akkommodationsforstyrrelser

Usædvanlig: tåresekretion, fotofobi

Sjælden: sløret syn

Sygdomme i det ydre og det indre øre:

Usædvanlig: tinnitus

Hjertesygdomme:

Almindelig: hjertebanken, brystsmerte

Usædvanlig: arrytmi, angina pectoris, bradykardi, takykardi, hjerteinfarkt

Karsygdomme:

Almindelig: svimmelhed, ødem, **ortostatisk dysregulering**

Usædvanlig: postural hypotension, perifer iskæmi, synkope

Sjælden: cerebrovaskulære sygdomme

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum:

Almindelig: dyspnø, rhinitis

Usædvanlig: næseblod, bronkospasme, hoste, pharyngitis

Sjælden: larynxødem

Gastrointestinale sygdomme:

Almindelig: forstoppelse, dyspepsi

Usædvanlig: anoreksi, forhøjet appetit, smagsforstyrrelser

Sjælden: mavebesvær, diarré, opkastning

Sygdomme i lever og galdeveje:

Sjælden: icterus, forhøjet levertal

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: alopeci, ødem i ansigtet/almindeligt ødem

Sjælden: udslæt, kløe, purpura

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv:

Usædvanlig: muskelsmerte, hævelse af led/ledsmerte, muskelsvaghed

Sygdomme i nyre og urinveje :

Almindelig: jævnlige ønske om at lade vandet, forhøjet vandladning, forsinket ejakulering

Usædvanlig: inkontinens, vandladningsforstyrrelser, vandladningsbesvær

Sjælden: impotens, priapisme

Meget sjælden: forhøjet serum kreatinin.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet:

Almindelig: asteni

Usædvanlig: blussen, feber/kulderysten, bleghed

Sjælden: lav kropstemperatur hos ældre

Særlig forsigtighed:

Der kan optræde postural hypotension og i sjældne tilfælde besvimelse i begyndelsen af terapien, navnlig ved meget høj dosering men også når behandlingen genoptages efter en pause.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Hovedpine, svimmelhed, bevidstløshed, dyspnø, hypotension, hjertebanken, takykardi, arythmi.

Kvalme, opkastning. Eventuel hypoglykæmi, hypokalæmi.

Behandling:

Symptomatisk behandling. Tæt kontrol af blodtryk. Idet doxazosin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, angives dialyse ikke.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alfa-adrenoceptor-antagonister, ATC-code: C02CA04

Hypertension:

Som følge af en reduktion af den systemiske vaskulære modstand opnås der en klinisk signifikant reduktion af blodtrykket, når Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne gives til hypertensive patienter. Effekten menes at skyldes en selektiv blokering af de alfa-1-adrenoceptorer, der befinder sig i vaskulaturen. Med en dosering en gang dagligt opnås en klinisk signifikant reduktion af blodtrykket hele dagen og 24 timer efter doseringsindgivelsen.. Flertallet af patienter kontrolleres ved en indledende dosering på 4 mg af Cardoreg-depottablet 4 mg og tilhørende navne. Hos patienter med hypertension sås der et fald i blodtrykket under behandlingen med Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne. Dette fald i blodtrykket var det samme, både når patienterne sad, og når de stod.

De patienter, som blev behandlet med doxazosin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse for hypertension, kan overføres til behandling med Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne. Doseringen kan titreres op efter behov, mens effekt og tolerabilitet fastholdes.

Der er ikke observeret tilvænning ved langvarig behandling med doxazosin. Der er sjældent konstateret forhøjet plasmareninaktivitet og takykardi ved langvarig behandling.

Doxazosin har en effektiv virkning på blodlipider med signifikant forhøjelse af forholdet mellem HDL/kolesterol (ca. 4-13 % af baseline-værdierne) og en signifikant reduktion af glycerider og kolesterol. Den kliniske relevans af disse fund er fortsat ukendt.

Behandling med doxazosin har vist sig at medføre regression af venstre ventrikulære hypertrofi, ophobning af trombocytter samt forbedret kapacitet af vævsplasminogenaktivator. Den kliniske relevans af disse fund er fortsat usikker. Endvidere styrker doxazosin insulinsensitiviteten hos patienter med forringet sensitivitet over for insulin. Den kliniske relevans af dette fund er dog også fortsat usikker.

Doxazosin har vist sig ikke at have metaboliske bivirkninger og er egnet til behandling af patienter med samtidig astma, diabetes, dysfunktion i venstre ventrikel eller gigt.

Prostatahyperplasi:

Ved at give Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne til patienter med prostatahyperplasi opnås en signifikant forbedring af urodynamik og symptomer. Denne forbedring sker som følge af en selektiv blokering af alfa-adrenoceptorer, som befinder sig i prostatas muskulære stroma, kapsel- og blærehals.

Flertallet af patienter med prostatahyperplasi kontrolleres ved en indledende dosering.

Doxazosin har vist sig effektivt at blokere 1A subtypen af alfa-adrenoceptorer, som udgør mere end 70 % af adrenerge subtyper i prostata.

For hele det anbefalede doseringsområde har Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kun mindre eller ingen effekt på blodtrykket i patienter med normotensiv benign prostatahyperplasi (BPH).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter at der gives orale terapeutiske doser, absorberes doxazosin i Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne godt med et maksimalt blodniveau, som opnås i løbet af 6 til 8 timer efter doseringen. Det maksimale plasmaniveau udgør omtrent en tredjedel i forhold til den samme dosering af doxazosin-tabletter med øjeblikkelig afgivelse. Bundniveauet efter 24 timer er imidlertid det samme. De farmakokinetiske egenskaber for doxazosin i Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne indebar en mindre variation i plasmaniveauet. Forholdet mellem top/bund for Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne er mindre end halvdelen af forholdet for doxazosin-tabletter med øjeblikkelig afgivelse.

Ved steady state udgjorde den relative biotilgængelighed af doxazosin fra Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne - sammenlignet med tabletter med øjeblikkelig afgivelse - 54 % ved dosering på 4 mg og 59 % ved dosering på 8 mg.

Distribution:

Omtrent 98 % af doxazosinen er proteinbundet i plasma.

Biotransformation:

Metaboliseringen af doxazosin er omfattende med en ekskretion på <5 % i form af uændret produkt. Metaboliseringen af doxazosin sker primært ved O-demetylation og hydroxylation.

Elimering:

Plasmaelimineringen er tofaset og elimineringsens halveringstid er 22 timer, hvilket danner grundlag for dosering en gang dagligt.

Ældre:

Farmakokinetiske studier med doxazosin hos ældre mennesker har ikke udvist nogen signifikant ændring sammenlignet med yngre patienter.

Nyreskader:

Farmakokinetiske studier med doxazosin hos patienter med nyreskader viste endvidere ingen signifikant ændring sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Leverskader:

Der findes kun begrænsede data for patienter med leverskader og for effekten af lægemidler, som vides at påvirke levermetabolismen (fx cimetidin). I et klinisk forsøg med 12 deltagere med moderat leverforringelse resulterede en enkelt dosering af doxazosin i en stigning i AUC på 43 % og et fald i

den orale clearance på ca. 40 %. Doxazosinterapi skal udføres med forsigtighed hos patienter med leverskader (se afsnit 4.4.).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske sikkerhedsdata viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet. Forsøg med drægtige kaniner og rotter med daglige doseringer, som resulterede i plasmakoncentrationer på henholdsvis 4 og 10 gange den humane eksponering ($C_{\max}$ og AUC), viste ingen tegn på fosterskade. Et doseringsregimen på 82 mg/kg/dag (8 gange den humane eksponering) var forbundet med reduceret fosteroverlevelse.

Forsøg med diegivende rotter, som fik en enkelt oral dosering af radioaktivt doxazosin, medførte akkumulering i brystmælken med en maksimal koncentration, som var ca. 20 gange større end moderens plasmakoncentration. Det blev konstateret, at radioaktiviteten krydsede placenta, efter at mærket doxazosin var givet oralt til drægtige rotter.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne

Macrogol

Cellulose, mikrokrySTALLISK

Povidon K 29-32

Butylhydroxytoluen (E321)

α -tocopherol

Silika, colloid ren

Natrium stearyl fumarat

Tabletbelægning:

Methacrylsyre - etylakrylatcopolymer (1:1), spredning på 30 %

Silika, kolloid ren

Macrogol 1300-1600

Titaniumdioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler for opbevaringen.

6.5 Emballage (art og indhold)

PVC/PVDC/aluminiumblister.

Pakningsstørrelser: 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 500 depottabletter (normal blister: 20, 30, 50, 100, 500; kalenderblister: 28, 98; enhedsdoseringsblister: 30x1, 50x1 og 100x1)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne [Se Bilag I]
Doxazosin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 4 mg doxazosin (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 depottabletter
28 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
98 depottabletter
100 depottabletter
500 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF**

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne [Se Bilag I]
Doxazosin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne [Se Bilag I] (Doxazosin)

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør IKKE give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne er og hvad de anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne
3. Hvordan De tager Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne
4. Hvilke mulige bivirkninger Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne har
5. Hvordan De opbevarer Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne
6. Yderligere oplysninger

1 HVAD CARDOREG-DEPOTTABLETTER PÅ 4 MG OG TILHØRENDE NAVNE ER OG HVAD DE ANVENDES TIL

Deres læge kan have udskrevet Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne til Dem, fordi De har for højt blodtryk. Hvis blodtrykket ikke bliver reguleret, kan der være risiko for sygdom eller hjerteanfald. Det aktive indholdsstof doxazosin i tabletterne tilhører en gruppe af medicin, der kaldes alfa-blokkere. Denne medicin fungerer ved at udvide blodkarrene, og den gør det derved nemmere for hjertet at pumpe gennem karrene. Det hjælper med til at sænke et forhøjet blodtryk.

Lægen kan også have udskrevet Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne, fordi De har forstørret prostata (prostatahyperplasi). Det gør det svært for urinen at passere. Hos mænd befinder prostataen sig under blæren. Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne fungerer ved at afslappe musklerne omkring blæreåbningen og prostata, så det bliver nemmere for urinen at passere.

2 HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE CARDOREG-DEPOTTABLETTER PÅ 4 MG OG TILHØRENDE NAVNE

De bør ikke tage Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne

- Hvis De er allergisk for doxazosin eller et af ovennævnte indholdsstoffer
- Hvis De ved, at De er overfølsom for quinazolin (fx prazosin, terazosin), som er den kemiske familie med medicin, som doxazosin tilhører
- Hvis De har eller har haft tilstopning af mave-tarm-kanalen
- Hvis De har infektion eller tilstopning af urinvejene eller blæresten

- Hvis De lider af nyreproblemer, **ischuria paradoxa** (De føler ikke behov for at urinere) eller anuri (kroppen producerer ikke urin)
- Hvis De ammer

Vær særlig forsigtig med at anvende Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne

- Hvis De har leverproblemer
- Hvis De lider af akut hjertesygdom såsom lungeødem eller hjertefejl

Indtagelse af anden medicin

Hvis De tager anden medicin, skal De altid fortælle det til Deres læge. Det gælder både medicin, som De selv har købt og medicin, som De har fået på recept. Andre slags medicin kan påvirke den måde, som Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne virker på og omvendt. Den slags medicin omfatter :

- Ikke-steroidalt antireumatikum (NSAID)
- Anden medicin, som bruges i behandling af højt blodtryk
- Østrogener
- Dopamin, efedrin, adrenalin, metaraminol, metoxamin, fenylefrin (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer)

Hvordan man tager Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne sammen med mad- og drikkevarer

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kan tages med og uden mad..

Graviditet og amning

De må ikke tage Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne, hvis De er gravid eller ammer. Tal først med lægen.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne kan forårsage døsighed. De bør især være forsigtig, når De tager tabletterne første gang. Hvis De er døsig, må De ikke køre eller betjene maskiner.

3 HVORDAN DE TAGER CARDOREG-DEPOTTABLETTER PÅ 4 MG OG TILHØRENDE NAVNE

De skal altid tage Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne præcist, som Deres læge har foreskrevet. De bør tale med Deres læge eller apotek, hvis der er noget, De er i tvivl om.. Etiketten på kartonen angiver, hvor mange tabletter De skal tage og hvornår. Tabletterne skal sluges hele med et glas vand. Lad være med at knuse eller tygge tabletterne.

Voksne og ældre:

Doseringen af Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne er den samme, uanset om De tager dem mod for højt blodtryk eller til behandling af prostatahyperplasi. Den normale dosering er en tablet dagligt. Deres læge kan øge doseringen til det anbefalede maksimum på to tabletter dagligt.

Hvis De tager flere Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne end De bør

Hvis De tager for mange tabletter, er de mest sandsynlige symptomer en følelse af uklarhed eller svimmelhed som følge af faldende blodtryk. Hvis det sker, skal De lægge Dem på ryggen og sørge for at holde fødderne højere end hovedet. De bør enten kontakte den nærmeste skadestue eller tale med Deres læge eller apotek. Tag denne indlægsseddel og resterende tabletter med Dem, så lægen kan se, hvad De har taget.

Hvis De glemmer at tage Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne

Prøv at tage Deres tabletter dagligt som foreskrevet. Hvis De glemmer at tage en dosering, skal De blot tage den, så snart De kommer i tanke om det. De må ikke tage to doseringer på samme tid

Hvis De holder op med at tage Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne

De må ikke stoppe med at tage Deres medicin uden at have talt med lægen først.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4 HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER CARDOREG-DEPOTTABLETTER PÅ 4 MG OG TILHØRENDE NAVNE HAR

Som alle andre lægemidler kan Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (mellem 1 ud af 10 personer og 1 ud af 100 personer):

- muskelkrampe, træthed, søvnighed, almindelig utilpashed, hovedpine
- hjertebanken, brystsmerte
- svimmelhed, navnlig når man rejser sig efter at have været siddende eller liggende
- rhinitis (løbende næse eller tilstoppethed), kortåndethed
- forstoppelse, mavebesvær eller halsbrand
- ødem (hævelse af fødder eller ankler),
- øget behov for at urinere, øget mængde urin, der passerer, forsinket ejakulering
- svaghed

Usædvanlig bivirkninger (mellem 1 ud af 100 personer og 1 ud af 1000 personer):

- tørst, lavt kaliumindhold i blodet, gigt
- mareridt, hukommelsestab, humørsvingninger
- muskelrystelse, muskelstivhed
- øjne løber i vand, lysoverfølsomhed
- ringen eller støj for ørene
- ujævnt hjerteslag, hjertekramper, langsomt eller hurtigt hjerteslag, besvimelse, navnlig når man rejser sig efter at have siddet eller ligget
- næseblod, åndedrætsbesvær, hoste, halsbetændelse
- manglende appetit eller øget appetit, smagsforstyrrelser
- hårtab, hævelse i ansigtet eller andre legemsdele
- led- eller muskelsmerte, muskelsvaghed
- inkontinens, smerte ved uriner
- rødmen, feber, kulderysten

Sjældne bivirkninger (mellem 1 ud af 1000 personer og 1 ud af 10.000 personer):

- lavt blodsukker
- depression, ophidselse
- prikken i hænder og fødder
- sløret syn
- hævelse af larynx (stemmebåndet)
- abdominal smerte, diarré, syg
- gulsot, øget leverenzzymer
- udslæt, kløe, rødmen
- manglende evne til at få erektion, smertefuld vedvarende erektion.

Meget sjældne bivirkninger (mindre end 1 ud af 10.000 personer):

- lavt leukocyttal: lavt blodpladetal, som kan medføre suggilation eller nemt ved at bløde

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge.

5 HVORDAN DE OPBEVARER CARDOREG-DEPOTTABLETTER PÅ 4 MG OG TILHØRENDE NAVNE

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne efter udløbsdatoen, som er angivet på karton og blister.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg ders apotek hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6 YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne indeholder

- Det aktive stof er doxazosin (som mesilat).
En depottablet indeholder 4,85 mg doxazosinmesilat svarende til 4 mg doxazosin
- De øvrige indholdsstoffer er polyetylenoxid, mikrokrySTALLISK cellulose, povidon, α -tocopherol, kolloid ren silika, natriumstearyl fumarat, methacrylsyre – etylakrylatcopolymer (1:1), macrogol, og titaniumdioxid (E171).

Produktets udseende og pakningstørrelse

Cardoreg-depottabletter på 4 mg og tilhørende navne er hvide, runde biconvex-tabletter mærket med "DL" på den ene side.

De leveres i PVC/PVDC/aluminium-blisterpakninger med 28 tabletter [20, 30, 50, 98, 100 og 500 tabletter].

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Udfyldes nationalt]

Nærværende lægemiddel er godkendt i medlemsstaterne i EØS med følgende navne:

[Udfyldes ved afslutning af proceduren]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den [udfyldes nationalt].