

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S), DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S)/TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Nota: Estos RCP, etiquetado y prospecto son los mismos que figuraban en el anexo a la Decisión de la Comisión sobre la remisión en virtud del Artículo 29 para medicamentos que contienen mesilato de doxazosina. El texto tenía validez en esa fecha.

Después de que la Comisión emita su Decisión, las autoridades competentes de los Estados miembros actualizarán la información sobre el producto cuando y como proceda. En consecuencia, dichos RCP, etiquetado y prospecto pueden no representar necesariamente el texto actual

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
República Checa		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3. 89079 Ulm, Alemania Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg.	Comprimidos de liberación prolongada	Oral
Dinamarca	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finlandia Tel: 00358 407 075670 Fax: 00358 94524872		Cargoreg 4 mg depottabletter	4 mg.	Comprimidos de liberación prolongada	Oral
Hungría		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Hungría Tel: 0036 1 2732730 Fax: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tableta	4 mg.	Comprimidos de liberación prolongada	Oral
Polonia		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3. 89079 Ulm, Alemania Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg.	Comprimidos de liberación prolongada	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovaquia		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3. 89079 Ulm, Alemania Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg.	Comprimidos de liberación prolongada	Oral
Reino Unido		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3. 89079 Ulm, Alemania Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg compromidos de liberación prolongada	4 mg.	Comprimidos de liberación prolongada	Oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN O RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados (véase el Anexo I)

El CHMP considera que ha quedado suficientemente probada la bioequivalencia tras la administración de una dosis única en dos estudios de bioequivalencia distintos (estudios 463/04 y 1995/04-05) y tras la administración de varias dosis (estudio 5208/02-3) según las directrices del CHMP. Las diferencias observadas en $T_{\text{máx}}$ son modestas, y la $C_{\text{máx}}$ de los comprimidos a ensayo no es mayor que la del comprimido innovador. No parece probable que estas diferencias se traduzcan en efectos adversos clínicamente relevantes. El producto ensayado ha demostrado una eficacia constante en dosis única en todos los estudios, y se han dado suficientes garantías de que los resultados en condiciones de equilibrio presentados son representativos de otros lotes. El estudio sobre la interacción con la ingesta de alimentos no se desarrolló siguiendo las directrices elaboradas por el CHMP. En cualquier caso, los resultados de este estudio indican que, cuando se los administra con ingesta concomitante de alimentos, no existen diferencias clínicas significativas entre ambos productos. Desde 2002 han salido al mercado más de 44 000 000 de comprimidos genéricos de esta formulación, y miles de personas se han pasado del producto de origen al producto genérico. Hasta el momento no se han comunicado efectos adversos potencialmente relacionados con una liberación más rápida de la doxazosina. La empresa se comprometió además a establecer un programa de vigilancia posterior a la comercialización.

En conclusión, ha quedado suficientemente demostrada su similitud esencial. Cualquier otra duda sobre la similitud esencial queda disipada con el compromiso del solicitante de establecer una vigilancia posterior a la comercialización. El CHMP considera que el producto no difiere significativamente del producto de origen en cuestiones de eficacia y seguridad.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando:

- que la remisión tenía por objeto decidir si Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada difería significativamente del producto de origen en cuanto a la curva de liberación, con una posible mayor incidencia de reacciones adversas como mareo e hipotensión; si existían diferencias dignas de mención en la eficacia de los lotes sometidos a ensayo durante la fase de dosis única de los estudios 5208 y 1995 y si el solicitante no había seguido las directrices del CHMP al diseñar los estudios de bioequivalencia, especialmente en relación con el efecto que los alimentos pueden tener sobre la necesaria sensibilidad para detectar una diferencia entre productos;
- no parece probable que las posibles diferencias observadas entre el producto de referencia y las versiones genéricas influyan sobre la información contenida en el Resumen de Características del Producto (RCP);
- el RCP, el etiquetado y el prospecto propuestos por el solicitante han sido evaluados basándose en la documentación presentada, el debate científico celebrado en el Comité y la nueva formulación del texto propuesta en la Directriz relativa a los RCP actualizada en octubre de 2005, así como en la última versión de las plantillas del Grupo de Revisión de la Calidad de los Documentos (QRD),

el CPMP recomienda que se conceda(n) la(s) autorización(es) de comercialización de Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados (véase Anexo I), cuyo Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto figuran en el Anexo III .

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y
PROSPECTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1 DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados [Ver el Anexo I]

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de doxazosina (como mesilato).

Para la lista completa, ver la sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos marcados con "DL" en un lado.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial

Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata.

4.2 Posología y forma de administración

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros, con suficiente líquido, y no deben ser masticados, divididos o triturados.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg de doxazosina una vez al día.

Hipertensión esencial:

Adultos: Habitualmente, 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, la posología puede aumentarse hasta 8 mg de doxazosina una vez al día.

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados se puede usar como fármaco único o combinado con otros medicamentos, como un diurético tiazida, un betabloqueante, un antagonista del calcio o un inhibidor de la ECA.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia de próstata:

Adultos: Habitualmente, 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, la posología puede aumentarse hasta 8 mg de doxazosina una vez al día.

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados se puede usar en pacientes con hiperplasia prostática benigna [HBP] que sean hipertensos o normotensos, ya que los cambios de presión arterial que se producen en los pacientes normotensos no son clínicamente significativos. En los pacientes hipertensos se tratan ambas afecciones simultáneamente.

Ancianos: Posología igual que en otros adultos.

Pacientes con insuficiencia renal: Como no se producen cambios en la farmacocinética de los pacientes con insuficiencia renal, y como no existen indicios de que el tratamiento con doxazosina agrave una insuficiencia renal preexistente, estos pacientes pueden tomar la dosis habitual.

Pacientes con insuficiencia hepática: Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados debe administrarse con una cautela particular en pacientes con signos de

insuficiencia hepática. Se carece de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática importante y, por tanto, no se recomienda usar doxazosina (ver la sección 4.4).

Niños y adolescentes: No se recomienda usar Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, otras quinazolininas (como prazosina o terazosina), o a cualquiera de los excipientes
- Hiperplasia benigna y congestión concomitante de vías urinarias altas, infecciones crónicas de vías urinarias o litiasis vesical
- Excedente de flujo vesical, anuria o insuficiencia renal progresiva
- Historia de obstrucción esofágica o gastrointestinal o descenso del diámetro de la luz gastrointestinal.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con cardiopatías agudas.

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados debe administrarse con cautela en pacientes con las siguientes cardiopatías agudas: edema de pulmón como consecuencia de una estenosis aórtica o mitral, insuficiencia cardiaca de alto gasto, insuficiencia cardiaca derecha como consecuencia de una embolia pulmonar o derrame pericárdico e insuficiencia cardiaca ventricular izquierda con presión de llenado baja.

En pacientes hipertensos con uno o más factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular no debe usarse doxazosina como monofármaco para el tratamiento de primera línea de la hipertensión, debido al posible aumento de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis es necesario vigilar al paciente para reducir la posibilidad de efectos posturales, por ejemplo, hipotensión y síncope. En los pacientes tratados por hiperplasia benigna de próstata y sin hipertensión, la media de los cambios de presión arterial es pequeña pero aparece hipotensión, mareos o cansancio en el 10% al 20% de los casos, y edema y disnea en menos del 5% de los pacientes. Deben tomarse medidas especiales cuando los pacientes hipotensos o con problemas conocidos de la regulación ortostática tomen doxazosina comprimidos de liberación prolongada para tratar la hipertrofia prostática benigna (HBP). Se les informará sobre el riesgo potencial de lesiones y se tomarán medidas de precaución para disminuir los síntomas ortostáticos.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados se debe administrar con cautela en pacientes con signos de insuficiencia hepática leve o moderada (ver la sección 5.2). No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática intensa, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes. También se recomienda cautela cuando se administre doxazosina junto a otros medicamentos que pueden influir en el metabolismo hepático (p. ej., cimetidina).

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados debería usarse con cautela en pacientes con neuropatía autónoma diabética.

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados puede influir en la actividad de renina plasmática y en la excreción urinaria de ácido vanilmandélico. Estos efectos deben tenerse en cuenta al interpretar resultados de laboratorio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La unión a las proteínas plasmáticas de doxazosina es muy alta (98%). *In vitro*, los datos obtenidos en plasma humano indican que doxazosina no afecta a la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. Se ha administrado doxazosina junto a diuréticos tiazida, furosemida, betabloqueantes, antibióticos, hipoglucemiantes orales, uricosúricos o anticoagulantes, sin interacciones farmacológicas negativas. Doxazosina potencia la presión arterial disminuyendo el efecto de otros antihipertensivos. Los antirreumáticos no esteroideos o los estrógenos reducen el efecto antihipertensivo de doxazosina. Los simpaticomiméticos reducen el efecto antihipertensivo de la doxazosina, mientras que la doxazosina reduce la presión arterial y las reacciones vasculares a la dopamina, la efedrina, el metaraminol, la metoxamina y la fenilefrina.

No hay estudios sobre interacciones con fármacos que influyen en el metabolismo hepático.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de doxazosina, comprimidos de liberación prolongada en mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales se constató una disminución de la supervivencia fetal con dosis altas (véase la sección 5.3). Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados no debería usarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

El tratamiento con Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados está contraindicado durante la lactancia, ya que este medicamento se acumula en la leche de las ratas que están lactando (ver la sección 5.3) y no hay información sobre la excreción del medicamento en la leche materna humana. Otra posibilidad es interrumpir la lactancia cuando el tratamiento con Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados sea inevitable.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados influye moderadamente la capacidad de conducir y utilizar máquinas, en especial al comienzo del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

La aparición de reacciones adversas se debe principalmente a las propiedades farmacológicas del medicamento. La mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias.

El perfil de reacciones adversas en los estudios clínicos de pacientes con hiperplasia benigna prostática correspondió al observado en la hipertensión.

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento se enumeran a continuación según la clase de órganos y sistemas y la frecuencia absoluta. La frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($> 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\ 000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros: Disminución de eritrocitos, leucocitos y trombocitos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: sed, hipopotasemia, gota

Raros: hipoglucemia

Muy raros: aumento de urea sérica.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: apatía

Poco frecuentes: pesadillas, amnesia, inestabilidad emocional

Raros: depresión, agitación

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: calambres musculares, cansancio, malestar, cefaleas, somnolencia

Poco frecuentes: temblor, rigidez muscular

Raros: parestesia

Trastornos oculares:

Frecuentes: trastornos de la acomodación

Poco frecuentes: lagrimeo, fotofobia

Raros: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: palpitaciones, dolor torácico

Poco frecuentes: arritmia, angina de pecho, bradicardia, taquicardia, infarto de miocardio

Trastornos vasculares:

Frecuentes: vértigos, mareos, edema, alteraciones de la regulación ortostática

Poco frecuentes: hipotensión postural, isquemia periférica, síncope

Raros: trastornos cerebrovasculares

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea, rinitis

Poco frecuentes: epistaxis, broncoespasmos, tos, faringitis

Raros: edema de laringe

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, dispepsia

Poco frecuentes: anorexia, aumento del apetito, alteraciones del gusto

Raros: molestias abdominales, diarrea, vómitos

Trastornos hepatobiliares:

Raros: ictericia, aumento de parámetros hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: alopecia, edema facial o edema general

Raros: exantema, prurito, purpura

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: dolor muscular, inflamación de las articulaciones o artralgia, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: deseo frecuente de orinar, aumento de la micción, retraso de la eyaculación

Poco frecuentes: incontinencia, trastornos miccionales, disuria

Raros: impotencia, priapismo

Muy raros: aumento de creatinina sérica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: sofocos, fiebre o escalofríos, palidez

Raros: temperatura corporal baja en la tercera edad

Cautela particular:

Al comienzo del tratamiento puede aparecer hipotensión postural y, en casos raros, síncope, en especial con dosis muy altas pero también cuando se reinicia el tratamiento después de una pausa.

4.9 Sobredosis

Síntomas:

Cefalea, mareos, inconsciencia, síncope, disnea, hipotensión, palpitaciones, taquicardia y arritmias. Náuseas y vómitos. Posiblemente, hipoglucemia o hipopotasemia.

Tratamiento:

Tratamiento sintomático. Control estricto de la presión arterial. La diálisis no está indicada, ya que doxazosina se une en una cuantía importante a las proteínas plasmáticas.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del receptor alfaadrenérgico,
Código ATC: C02CA04

Hipertensión:

La administración de Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados a pacientes hipertensos provoca una reducción clínicamente significativa de la presión arterial como consecuencia de la disminución de la resistencia vascular sistémica. Este efecto parece ser consecuencia del bloqueo selectivo de los receptores alfaadrenérgicos situados en la vasculatura. Con la administración una vez al día, las reducciones de la presión arterial clínicamente significativas se producen durante todo el día y en las 24 horas siguientes a la administración. La mayoría de los pacientes se controla con la dosis inicial de 4 mg de Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados. En pacientes con hipertensión, el descenso de la presión arterial con Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados fue similar en sedestación y bipedestación.

Los pacientes tratados con comprimidos de doxazosina de liberación inmediata para la hipertensión pueden cambiarse a Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados, aumentándose la dosis según necesidades mientras se mantiene el efecto y la tolerabilidad.

No se ha observado habituación durante el tratamiento a largo plazo con doxazosina. El aumento de la actividad de renina plasmática y la taquicardia son raros durante el tratamiento a largo plazo.

Doxazosina tiene un efecto favorable sobre los lípidos sanguíneos, con un aumento significativo de la relación colesterol HDL/total (aprox. 4%-13% de los valores basales), y una reducción significativa de los triglicéridos totales y del colesterol total. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

El tratamiento con doxazosina consigue la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la inhibición de la agregación plaquetaria y también una mayor capacidad del activador del plasminógeno tisular. Aún se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Además, el tratamiento con doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con alteración de la misma, pero también se desconoce la relevancia clínica de este efecto.

Doxazosina carece de reacciones adversas y es adecuada para el tratamiento de pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda o gota asociadas.

Hiperplasia prostática:

La administración de Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados a pacientes con hiperplasia prostática consigue una mejoría significativa de la urodinámica y los síntomas como consecuencia del bloqueo selectivo de los receptores alfaadrenérgicos situados en el estroma muscular y la cápsula de la próstata y en el cuello vesical.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia prostática se controla con la dosis inicial.

Doxazosina es un bloqueante eficaz del subtipo 1A de receptores alfaadrenérgicos, que suponen más del 70% de los subtipos adrenérgicos en la próstata.

En el intervalo posológico recomendado, el tratamiento con Cardoreg 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados sólo tiene un efecto menor o ninguno sobre la presión arterial en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HBP).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración de dosis terapéuticas, la doxazosina contenida en Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones sanguíneas máximas entre 6 y 8 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente un tercio que las alcanzadas con la misma dosis a partir de comprimidos de doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo, las concentraciones valle a las 24 horas son similares. Las propiedades farmacocinéticas de Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados condicionan variaciones pequeñas de las concentraciones plasmáticas. El índice pico/valle de Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados es menor de la mitad que el de los comprimidos de doxazosina de liberación inmediata.

En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de doxazosina a partir de Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados frente a la forma de liberación inmediata fue del 54% con la dosis de 4 mg y del 59% con 8 mg.

Distribución:

Aproximadamente el 98% de doxazosina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

Doxazosina sufre un importante metabolismo, eliminándose <5% como el producto sin metabolizar. Doxazosina se metaboliza principalmente por O-desmetilación e hidroxilación.

Eliminación:

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de 22 horas, lo que justifica su administración una vez al día

Ancianos:

En los estudios de farmacocinética de doxazosina en la tercera edad no se han demostrado alteraciones significativas frente a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

En los estudios de farmacocinética de doxazosina en pacientes con insuficiencia renal tampoco se demostraron alteraciones significativas frente a pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

Los datos de pacientes con insuficiencia hepática son escasos, igual que sobre los efectos de otros medicamentos que influyen en el metabolismo hepático (como cimetidina). En un estudio clínico de 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada la administración de una sola dosis de doxazosina consiguió un incremento del AUC del 43% y un descenso del aclaramiento oral de aproximadamente

el 40%. El tratamiento con doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con cautela (ver la sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad. Los estudios realizados en conejas y ratas gestantes con dosis diarias que alcanzan concentraciones plasmáticas entre 4 y 10 veces la exposición en el ser humano (C_{max} y AUC), respectivamente, no revelaron indicios de peligro para el feto. Una pauta de 82 mg/kg/día (8 veces la exposición en el ser humano) se asoció a una menor supervivencia fetal.

En los estudios en ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de doxazosina radiactiva se demostró la acumulación en la leche materna, con una concentración máxima en torno a 20 veces mayor que la concentración plasmática materna. Se determinó que la radiactividad cruzaba la placenta después de la administración oral de doxazosina marcada a ratas gestantes.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Macrogol

Celulosa, microcristalina

Povidona K 29-32

Butilhidroxitolueno (E321)

α -Tocoferol

Sílice, coloidal anhidra

Estearil fumarato sódico

Recubrimiento del comprimido:

Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1), dispersión al 30 %

Sílice, coloidal anhidra

Macrogol 1300-1600

Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blíster de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños del envase: 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 500 comprimidos de liberación prolongada (blíster normal: 20, 30, 50, 100, 500; blíster con calendario: 28, 98; blíster de dosis unitarias: 30x1, 50x1 y 100x1)

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar en cada país]

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar en cada país]

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar en cada país]

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar en cada país]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE

EXTERIOR

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados [Ver el Anexo I]
Doxazosina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de doxazosina (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

20 comprimidos de liberación prolongada
28 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
98 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada
500 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía
oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar en cada país]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar en cada país]

13. N° DE LOTE DEL FABRICANTE:

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar en cada país]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar en cada país]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTER O TIRAS

BLÍSTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados [Ver el Anexo I]
Doxazosina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar en cada país]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE:

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados [Ver el Anexo I] (Doxazosina)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y NO debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados
3. Cómo tomar Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados
Posibles efectos adversos
4. Conservación de Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados
5. Información adicional

1 QUÉ ES CARDOREG 4 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y NOMBRES ASOCIADOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Su médico le ha prescrito Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados porque su presión arterial es alta, lo cual, sin tratamiento, aumenta el riesgo de enfermedades cardíacas o accidente cerebrovascular. El principio activo de sus comprimidos, doxazosina, pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como alfabloqueantes. Estos fármacos actúan dilatando los vasos sanguíneos, con lo que facilitan la función de bomba del corazón empujando la sangre a través de ellos. De esa manera, es más fácil reducir la presión arterial elevada.

También es posible que le hayan prescrito Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados porque tiene aumentada su próstata (hiperplasia prostática), lo que dificulta la salida de la orina. La próstata se encuentra inmediatamente debajo de la vejiga de la orina en los varones. Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados actúa relajando el músculo que rodea la salida de la vejiga y la próstata, haciendo que sea más fácil la salida de la orina.

2 ANTES DE TOMAR CARDOREG 4 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y NOMBRES ASOCIADOS

No tome Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados

- si es alérgico a doxazosina o a cualquiera de los ingredientes mencionados anteriormente
- si sabe que es sensible a las quinazolininas (como prazosina o terazosina), que es la familia química a la que pertenece doxazosina
- si sufre o ha sufrido cualquier forma de obstrucción del aparato digestivo
- si tiene una infección u obstrucción de vías urinarias o litiasis vesical

- si sufre de problemas renales, incontinencia por rebosamiento (no tiene sensación de urgencia para orinar) o anuria (su cuerpo no produce nada de orina)
- Si está lactando

Tenga especial cuidado con Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados

- si tiene problemas hepáticos
- si sufre una cardiopatía aguda, como edema de pulmón o insuficiencia cardiaca

Uso de otros medicamentos

Comente siempre con su médico los medicamentos que está tomando. Esto incluye cualquier medicamento que haya comprado por su cuenta y también los que le haya prescrito un médico. Algunos medicamentos interaccionan con Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados. Entre ellos:

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Otros medicamentos usados en el tratamiento de la presión arterial elevada
- Estrógenos
- Dopamina, efedrina, adrenalina, metaraminol, metoxamina, fenilefrina (medicamentos usados para el tratamiento de problemas cardíacos)

Toma de Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados con los alimentos y bebidas

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados se puede tomar con o después de los alimentos.

Embarazo y lactancia

No tome Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados si está embarazada o dando el pecho a su hijo. Consulte primero con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados puede causar somnolencia. Sea especialmente cuidadoso cuando tome por primera vez los comprimidos. Si aparece somnolencia, no conduzca ni use máquinas.

3 CÓMO TOMAR CARDOREG 4 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y NOMBRES ASOCIADOS

Tome siempre Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados exactamente como le ha indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La etiqueta del envase le dirá cuántos comprimidos debería tomar y cuándo. Debe tragar los comprimidos enteros con un vaso lleno de agua. No los triture ni mastique.

Adultos y tercera edad:

La dosis de Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados es la misma si toma el medicamento para su presión arterial alta o para tratar los síntomas de la hiperplasia prostática. La dosis habitual es de un comprimido cada día. Su médico puede aumentar su dosis hasta la dosis máxima recomendada de dos comprimidos cada día.

Si Vd. toma más Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados del que debiera

Si toma demasiados comprimidos, los síntomas más probables serían la sensación de mareo o mareos por el descenso de la presión arterial. Deberá tumbarse sobre su espalda con los pies más altos que la cabeza. Contacte inmediatamente con el servicio de urgencias más cercano o consulte con su médico o farmacéutico. Lleve consigo este prospecto y los comprimidos sobrantes, para que su médico sepa lo que ha tomado.

Si olvidò de tomar Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados
Intente tomar los comprimidos cada día según se le ha prescrito. No obstante, si se olvida de una dosis, tómesela en cuanto se acuerde. No tome dos dosis al mismo tiempo.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados

No deje de tomar este medicamento sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4 POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos frecuentes que se pueden presentar (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas) son:

- calambres musculares, cansancio, somnolencia, sensación general de malestar, cefalea
- palpitaciones, dolor torácico
- vértigo o mareos, especialmente al levantarse de la silla o de la cama
- rinitis (secreción nasal o congestión), sensación de falta de aire
- estreñimiento, indigestión o pirosis
- edema (tumefacción de los pies o los tobillos),
- aumento de la necesidad de orinar, aumento del volumen de orina, retraso de la eyaculación
- debilidad

Los efectos adversos poco frecuentes que se pueden presentar (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas) son:

- sed, niveles bajos de potasio en sangre, gota
- pesadillas, pérdida de memoria, cambios del estado de ánimo
- temblor muscular, rigidez muscular
- ojos llorosos, intolerancia a la luz
- pitidos o ruido en los oídos
- latidos cardiacos irregulares, angina, latidos cardiacos lentos o rápidos,
- desvanecimiento, especialmente al levantarse de la silla o de la cama
- hemorragias nasales, dificultad para respirar, tos, inflamación de la garganta
- falta de apetito o aumento de apetito, alteraciones del gusto
- pérdida del pelo, inflamación de la cara o de otras partes del cuerpo
- articulaciones o músculos dolorosos, debilidad muscular
- incontinencia, dolor al orinar
- sofocos, fiebre, escalofríos

Los efectos adversos raros que se pueden presentar (entre 1 de cada 1000 y 1 de cada 10.000 personas) son:

- concentraciones bajas de glucosa en sangre
- depresión, agitación
- hormigueos en manos y pies
- visión borrosa
- inflamación de la laringe (caja de voz)
- dolor abdominal, diarrea, vómitos
- ictericia, aumento de las enzimas hepáticas
- exantema, prurito, enrojecimiento
- incapacidad de alcanzar la erección, erecciones persistentes dolorosas.

Los efectos adversos muy raros que se pueden presentar (en menos de 1 de cada 10.000 personas) son:

- descenso del número de leucocitos, descenso del número de plaquetas, que pueden provocar hemorragias o sangrado fácil

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico.

5 CONSERVACIÓN DE CARDOREG 4 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y NOMBRES ASOCIADOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados después de la fecha de caducidad que se aparece en el blíster y en el envase.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6 INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados:

- El principio activo es doxazosina (como mesilato).
Un comprimido de liberación prolongada contiene 4,85 mg de mesilato de doxazosina, que corresponde a 4 mg de doxazosina.
- Los demás componentes son óxido de polietileno, celulosa microcristalina, povidona, α -tocoferol, sílice coloidal anhidra, estearilfumarato sódico, copolímero de ácido metacrílico – etilacrilato (1:1), macrogol y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y tamaño del envase

Cardoreg 4 mg, comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados son comprimidos blancos, redondeados, biconvexos con "DL" haciendo relieve en un lado.

Se comercializan en envases tipo blíster de PVC/PVDC/aluminio de 28 comprimidos [20, 30, 50, 98, 100 y 500 comprimidos].

Titular de la autorización de comercialización y fabricante:

[Para completar en cada país]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros de la EEA con los siguientes nombres:

[Para completar al finalizar el procedimiento]

Este prospecto fue aprobado en [Para completar en cada país].