

I LISA

ESILDISEGA SEOTUD RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIGITI

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC), märgistus ja pakendi infoleht moodustasid vastavalt artiklile 29 doksasosiinmesülaat sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst oli sel ajal kehtiv.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC), märgistus ja pakendi infoleht tingimata kajastada praegust teksti.

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Tšehhi Vabariik		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Saksamaa Tel 0049 731 40202 Faks 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt (prolongeeritult) vabastavad tabletid	Suukaudne
Taani	Pharmcom Oy Keijumäki 6B 30 02130 Espoo Soome Tel 00358 407 075670 Faks 00358 94524872		Cardoreg 4 mg depottabletter	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Ungari		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Ungari Tel 0036 1 2732730 Faks 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tablett	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Poola		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Saksamaa Tel 0049 731 40202 Faks 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne
Slovakkia		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Saksamaa Tel 0049 731 40202 Faks 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ühend- kuningriik		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Saksamaa Tel 0049 731 40202 Faks 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastavad tabletid	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oli arvamisel, et bioekvivalentsus tõestati piisavalt ühe annuse manustamise bioekvivalentsuse kahes eri uuringus (uuringud 463/04 ja 1995/04-05) ning mitme annuse manustamise uuringus (uuring 5208/02-3), mis tehti vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee suunistele. Täheldatud erinevused suuruses $T_{\max}$ on väikesed ja uuritava tableti $C_{\max}$ ei ole suurem kui innovaatortabletil. On vähe tõenäoline, et need erinevused tekitaksid kliiniliselt olulisi kõrvalmõjusid. Uuritav toode osutas ühelaadset ühe annuse toimet kõigis uuringutes ja on piisavalt veenev, et saadud tulemused on esinduslikud muude partiide suhtes. Toiduga koostoime uuringut ei tehtud vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee suunistele. Selle uuringu tulemused näitavad siiski, et toiduga koos manustamisel ei ole toodete mõjus kliiniliselt olulisi erinevusi. Alates 2002. aastast on turustatud üle 44 000 000 selle koostisega geneerilise tableti ja tuhanded inimesed on vahetanud originaalravimi geneerilise ravimi vastu. Praeguseini ei ole teatatud kõrvalmõjudest, mis võivad olla seotud doksasosiini kiirema vabanemisega. Ettevõtte on spetsiaalselt kohustunud jälgima ravimit pärast selle turule toomist.

Kokkuvõtteks võib öelda, et oluline sarnasus on piisavalt tõendatud. Mis tahes edasise kahtlusi olulise sarnasuse osas lahendab taotleja tahe jälgida ravimit pärast selle turule toomist. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvab, et käesolev toode ei erine oluliselt originaalravimist efektiivsuse ega ohutuse osas.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- esildise tegemise eesmärk oli leppida kokku, kas Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid erinevad toimeaine vabastamise profiili poolest oluliselt originaalravimist, kui on olemas oht suurendada kõrvalnähtude, näiteks peapöörituse ja hüpotensiooni sagedust; kas ühe annuse uuringutes 5208 ja 1995 kasutatud partiide toimes oli olulisi erinevusi; ning kas taotleja on eiranud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee bioekvivalentsuse uuringute ülesehituse suuniseid, eelkõige koostoimes toiduga, kui on võimalik, et puudus piisav tundlikkus, et leida erinevust toodete vahel;
- on vähe tõenäoline, et võimalikud erinevused võrdluspreparaadi ja geneeriliste versioonide vahel mõjutaksid ravimi omaduste kokkuvõtte sisu;
- taotleja soovitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte on hinnatud esitatud dokumentide, komitees toimunud teadusliku arutelu ja 2005. aasta oktoobris uuendatud juhendi alusel koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja kvaliteedi uuringu andmete uusima vormi soovitatava uue sõnastuse järgi,

soovib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee anda müügiloa/müügiload Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavatele tablettidele ja sellega seotud nimetustele (vt I lisa), mille ravimomaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused [vt I lisa]

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühes toimeainet prolongeeritult vabastavas tabletis on 4 mg doksasosiini (mesülaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
Valged ümarad kumerad tabletid kirjaga "DL" ühel küljel

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.
Eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos küllaldase koguse vedelikuga. Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Maksimaalne soovitatav annus on 8 mg doksasosiini üks kord päevas.

Primaarne kõrgvererõhktõbi:

Täiskasvanutel harilikult 4 mg doksasosiini üks kord päevas. Vajadusel võib annust suurendada 8 milligrammini üks kord päevas.

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi võib kasutada üksinda või koos mõne teise ravimpreparaadiga, näiteks tiasiid-diureetiku, beeta-adrenoblokaatori, kaltsiumikanali antagonisti või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga.

Eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomaatiline ravi:

Täiskasvanutel harilikult 4 mg doksasosiini üks kord päevas. Vajadusel võib annust suurendada 8 milligrammini üks kord päevas.

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi võib eesnäärme healoomulise suurenemise (BPH) raviks kasutada nii hüpertensiivsetel kui ka normotensiivsetel eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel, sest vererõhu muutused

normotensiivsetel patsientidel on kliiniliselt ebaoluline. Hüpertensiivsetel patsientidel ravitakse mõlemad seisundit samaaegselt.

Eakad patsiendid: annus on sama, mis täiskasvanutel.

Neerukahjustusega patsiendid: kuna farmakokineetika neerukahjustusega patsientidel ei muutu ja kuna puuduvad märgid selle kohta, et doksasosiin neerukahjustust raskendaks, võib neil patsientidel kasutada tavapäraseid annuseid.

Maksakahjustusega patsiendid: Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste andmisel maksakahjustuse tunnustega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Raske maksakahjustusega patsientide ravimise kliiniline kogemus puudub ja seetõttu ei soovitata neil doksasosiini kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noored patsiendid: Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, muude kinasoliinide (näiteks prasosooni või terasosiini) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- Eesnäärme healoomuline suurenemine ja samaaegne ülemiste kuseteede obstruktsioon, kuseteede kroonilised põletikud või põiekivid.
- Ülevooluinkontinents, anuuria või arenev neerupuudulikkus
- Varasem söögitoru või seedetrakti obstruktsioon või gastrointestinaaltrakti valendiku läbimõõdu vähenemine
- Imetamine

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ägedate südamehaigustega patsiendid:

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste manustamisega tuleb olla ettevaatlik patsientidel, kellel on järgmised ägedad südamehaigused: kopsuturse aordi või mitraalklapi stenoosi tõttu, suure minutimahuga südamepuudulikkus, parema vatsakese puudulikkus, mille põhjuseks on kopsuemboolia või perikardi efusioon, vasaku vatsakese madala täitumisrõhuga puudulikkus.

Hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on üks või rohkem täiendavat kardiovaskulaarse haiguse riskifaktorit, ei tohi südamepuudulikkuse tekkimise suurenenud riski tõttu kasutada doksasosiini üksi esmavaliku ravimina.

Ravi alguses ja annuse suurendamisel tuleb patsienti jälgida, et vähendada võimalikke posturaalseid toimeid, näiteks hüpotensiooni ja minestust hüpotensiooni ja minestuse ohtu püstitades. Eesnäärme healoomulise suurenemise tõttu ravi saavatel normotensiivsetel patsientidel on keskmised vererõhu muutused väikesed, kuid 10...20% patsientidel esineb hüpotensioon, pearinglus ja väsimus ning vähem kui 5% patsientidel esineb turse ja hingeldus. Eriti hoolikas peab olema doksasosiini prolongeeritult vabastavate tablettide kasutamisel eesnäärme healoomulise suurenemise raviks hüpotooniaga patsientidel või teadaoleva püstitasendis avalduva hüpotooniaga patsientidel. Neid tuleb teavitada võimalikust vigastuste ohust ja võtetest püstitasendis avalduvate sümptomite vähendamiseks.

Maksakahjustusega patsiendid:

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4). Samuti on

soovitav olla ettevaatlik doksasosiini manustamisel koos maksa ainevahetust mõjutada võivate ravimitega, näiteks tsimetidiiniga.

Diabeetilise autonoomse neuropaatiaga patsientidel tuleb Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi kasutada ettevaatusega.

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused võivad mõjutada plasma reniini aktiivsust ja vanillülmandelhappe eritumist uriiniga. Seda tuleb arvestada laboriandmete tõlgendamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksasosiin seondub suurel määral plasmavalkudega (98%). Inimplasmaga *in vitro* tehtud katsetest saadud andmete kohaselt ei mõjuta doksasosiin digoksiini, varfariini, fenütoiini ja indometatsiini seondumist plasmavalkudega. Doksasosiini manustati kliinilistes katsetes koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beetablokaatorite, antibiootikumide, suukaudsete diabeediravimite, kusihappe preparaatide ja antikoagulantidega ilma mingite soovimatute koostoimeteta. Doksasosiin tugevdab muude antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavat mõju. Mittesteroidsed reumaravimid ja östrogeenid võivad doksasosiini antihüpertensiivset mõju nõrgendada. Sümpatomimeetikud võivad nõrgendada doksasosiini antihüpertensiivset mõju; doksasosiin võib nõrgendada dopamiini, efedriini, epinefriini, metaraminooli, metoksamiini ja fenüülefriini mõju vererõhule ja veresoontele.

Koosmõju maksa ainevahetust mõjutavate ravimitega ei ole uuritud.

4.6 Rasedus ja imetamine

Doksasosiini prolongeeritult vabastavate tablettide kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on kõrgetel annustel täheldatud loodete vähenenud elulemust (vt lõik 5.3). Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi ei tohi raseduse ajal kasutada, v.a selge vajadusel korral.

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused on vastunäidustatud imetamise ajal, sest ravim akumulieerub imetavate rottide piimas (vt lõik 5.3) ja andmed ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Kui Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste manustamine on vältimatult vajalik, võib imetamise ravi ajaks katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused omavad mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on peamiselt seotud ravimpreparaadi farmakoloogiliste omadustega. Enamik kõrvaltoimeid olid mööduvad.

Kõrvaltoimete profiil kliinilistes uuringutes eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidega oli analoogne kõrge vererõhuga patsientide omaga.

Allpool on organikklasside ja esinemissageduse alusel esitatud ebasoodsad ravimireaktsioonid, mida võib lugeda raviga seotuks. Esinemissagedused on rühmitatud järgnevalt: väga sage ($> 1/10$); sage ($> 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$), harv ($> 1/10\ 000$, ($1/1000$)) ja väga harv ($\geq 1/10\ 000$).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide hulga vähenemine.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: janu, hüpokalieemia, podagra

Harv: hüpoglükeemia

Väga harv: seerumi karbamiidisisalduse tõus

Psühhiaatrilised häired

Sage: apaatia

Aeg-ajalt: luupainajad, mälukaotus, emotsionaalne tasakaalutus

Harv: depressioon, ärevus

Närvisüsteemi häired

Sage: lihasekrampid, väsimus, halb enesetunne, peavalu, unisus

Aeg-ajalt: värinad, lihaste kangus

Harv: paresteesia

Silma kahjustused

Sage: kohanemisvõime häired

Aeg-ajalt: pisaravool, valgusekartus

Harv: ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus

Südamehäired

Sage: südamepekslemine, valu rindkeres

Aeg-ajalt: rütmihäired, rinnaangiin, bradükardia, tahhükardia, müokardi infarkt

Vaskulaarsed häired

Sage: uimasus, pearinglus, turse, vererõhuhäired püstasendis

Aeg-ajalt: madal vererõhk püstiasendis, perifeerne isheemia, minestus

Harv: tserebrovaskulaarsed häired

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: hingeldus, nohu

Aeg-ajalt: ninaverejooks, bronhispasmid, köha, neelupõletik

Harv: kõriturse

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, seedehäire

Aeg-ajalt: anoreksia, isu tõus, maitsetundlikuse häired

Harv: ebamugavustunne kõhus, kõhulahtisus, oksendamine

Maksa ja sapiteede häired

Harv: kollatõbi, maksa transaminaaside aktiivsuse tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, näoturse / üldine turse

Harv: lööve, kihelus, purpur

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihasevalu, liigese paistetus / liigesevalu, lihasnõrkus

Neerude ja kuseteede häired

Sage: sage urineerimissoov, suurenenud urineerimine, hilinevad ejakulatsioon

Aeg-ajalt: kusepidamatus, urineerimishäired

Harv: impotentsus, priapism

Väga harv: seerumi kreatiniini sisalduse tõus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: lihasnõrkus

Aeg-ajalt: õhetus, palavik / värin, kahvatus

Harv: madal kehatemperatuur eakatel patsientidel

Eriti oluline:

Ravi alguses, eriti kõrgetel annustel, aga ka ravi jätkamisel pärast selle katkestamist võib püstasendis esineda hüpotooniat ja harvadel juhtudel minestust.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid:

peavalu, pearinglus, teadvusetus, minestus, hingeldus, hüpotoonia, südamepekslemine. Iiveldus, oksendamine. Võivad ilmneda hüpoglükeemia ja hüpokaleemia.

Ravi

Sümptomaatiline ravi. Vererõhu hoolikas jälgimine. Kuna doksasosiin seostub suurel määral verevalkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: alfa-adrenoretseptori antagonistid, ATC-kood: C02CA04

Hüpertensioon

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide või nendega seotud nimetuste manustamise tulemuseks hüpertensiivsetele patsientidele on kliiniliselt oluline vererõhu alanemine süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemise tõttu. Arvatakse, et see mõju avaldub veresoonte alfa-1-adrenoretseptorite selektiivse konkureeriva blokeerimise kaudu. Annustamisel üks kord päevas saavutatakse kliiniliselt oluline vererõhu alanemine terveks päevaks, 24 tunniks pärast ravimi manustamist. Enamikul patsientidel saavutatakse ravitoime Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide või nendega seotud nimetuste esialgsel annusel. Ravi ajal Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide või nendega seotud nimetustega on vererõhu väärtused hüpertensiooniga patsientidel lamades ja seistes sarnased.

Patsiendid, kellel ravitakse hüpertoonitõbe ravimit koheselt vabastavate doksasosiinitablettidega, võib üle viia Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidele ja nendega seotud nimetustele ja annust vajadusel suuremaks tiitrida, ilma et ravimi toime või patsiendi ravimitaluvus seejuures muutuks.

Pikaajalise doksasosiinravi käigus ei ole täheldatud ravimtolerantsuse tekkimist. Harvadel juhtudel on pikaajalise ravi käigus täheldatud plasma reniini aktiivsuse tõusu ja tahhükardiat.

Doksasosiin avaldab kasulikku mõju vere lipiididele, suurendades märgatavalt HDL/üldkolesterooli suhet (ligikaudu 4–13% võrreldes lähtetasemega) ja vähendades märgatavalt üldglütseriidide ja üldkolesterooli taset. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole veel selge.

Doksasosiinravi puhul on täheldatud südame vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemist, trombotsüütide agregatsiooni inhibeerumist ja koe plasminogeeni aktivaatori osakaalu suurenemist. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole veel selge. Doksasosiin vähendab ka insuliinresistentsust, kuid ka selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge.

On tõendatud, et doksasosiinil ei ole kahjulikku mõju ainevahetusele ja see sobib kaasuva astma, suhkurtõve, vasaku vatsakese funktsioonihäire ja podagra patsientidele.

Eesnäärme healoomuline suurenemine

Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide või nendega seotud nimetuste manustamise tulemuseks eesnäärme healoomulise suurenemise korral on nii urodünaamika kui ka subjektiivsete sümptomite märgatav paranemine eesnäärme lihaskoe stroomas ja eesnäärme kapslis ning kusepõie kaela piirkonnas asuvate adrenergiliste alfa 1-retseptorite selektiivse blokeerimise tulemusel.

Enamikul suurenenud eesnäärmega patsientidel saavutatakse ravitoime esialgsel annusel.

Doksasosiin on osutunud efektiivseks alfa-adrenoretseptorite alatüübi 1A blokaatoriks, nimetatud alatüüpi on enam kui 70% eesnäärmes olevatest alfa-adrenoretseptoritest.

Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused avaldavad eesnäärme healoomulise suurenemise (BPH) ravis normaalse vererõhuga patsientidel vererõhule minimaalset või olematut mõju.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Terapeutiliste annuste suukaudsel manustamisel imenduvad Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused hästi, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni veres järk-järgult, 6...8 tundi pärast manustamist. Ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon on ravimit koheselt vabastavate sama annusega doksasosiinitablettidega võrreldes umbes kolm korda väiksem. Baaskontsentratsioon 24 tunni järel on mõlemal preparaaditüübil aga sarnane. Doksasosiini farmakokineetiliste omaduste tõttu Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavates tablettides ja nendega seotud nimetustes varieerub ravimi plasmakontsentratsioon vähe.

Maksimumkontsentratsiooni / baaskontsentratsiooni suhe on Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavatel tablettidel ja nendega seotud nimetustel rohkem kui poole võrra väiksem ravimit koheselt vabastavate doksasosiinitablettide vastavast näitajast.

Tasakaalukontsentratsioonil oli doksasosiini suhteline biosaadavus Cardoreg 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste puhul 4 mg annusel 54% ja 8 mg annusel 59% ravimit koheselt vabastavate doksasosiinitablettide vastavast näitajast.

Jaotumine

Ligikaudu 98% doksasosiinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Doksasosiin metaboliseerub ulatuslikult, muutumatul kujul eritatakse organismist vähem kui 5% manustatud annusest. Doksasosiin metaboliseerub peamiselt O-demetüülimise ja hüdroksüülimise teel.

Eliminatsioon

Eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi, selle põhjal saab arvestada päevaseid annuseid.

Eakad patsiendid

Farmakokineetilised uuringud doksasosiiniga eakatel patsientidel ei ole näidanud olulisi erinevusi võrreldes nooremate patsientidega.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised uuringud doksasosiiniga neerukahjustusega patsientidel ei ole näidanud olulisi erinevusi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Maksakahjustus

Farmakokineetika kohta häirunud maksakahjustusega patsientidel ja maksa ainevahetust mõjutavate ravimite, näiteks tsimetidiini toime kohta on andmeid vähe. Kliinilises uuringus, milles osales 12 mõõduka maksakahjustusega patsienti, suurenes AUC doksasosiini ühekordse annuse manustamisel 43%, suukaudne kliirens vähenes ligikaudu 40%. Doksasosiiniravi tuleb maksakahjustusega patsientidel teostada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringutes tiinete küülikutega, kus päevaannuste tulemusel saavutatud plasmakontsentratsioonid olid vastavalt 4 ja 10 korda suuremad, kui eksponeeritus inimestel ($C_{\max}$ ja AUC), ei näidanud kahjulikku mõju loodetele. Annustamisskeem 82 mg/kg päevas (8 korda suurem eksponeeritusest inimesel) põhjustas loote eluea lühenemist..

Uuringutes imetavate rottidega, kellele anti ühekordne suukaudne annus radioaktiivset doksasosiini, täheldati doksasosiini akumulatsiooni rinnapiimas; maksimumkontsentratsioon piimas oli ligikaudu 20 korda suurem, kui emaslooma plasmakontsentratsioon. Samuti läbis suukaudselt manustatud radioaktiivse märgisega doksasosiin tiinetel rottidel platsenta.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Makrogool
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K 29-32
Butüülhüdrosütolueen (E321)
 α -tokoferool
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Metakrüülhappe – etüülakrülaadi 1 : 1 kopolümeeri dispersioon 30%
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Makrogool 1300-1600
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumblister

Pakendi suurused: 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 500 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti (harilik blister: 20, 30, 50, 100, 500; kalenderblister: 28, 98; ühikannusblister: 30x1, 50x1 ja 100x1)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse vastavas riigis]

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse vastavas riigis]

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse vastavas riigis]

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse vastavas riigis]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused [vt I lisa]
doksasosiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühes toimeainet prolongeeritult vabastavas tabletis on 4 mg doksasosiini (mesülaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

20 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
500 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI**

JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[Täidetakse vastavas riigis]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse vastavas riigis]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse vastavas riigis]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse vastavas riigis]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused [vt I lisa]
doksasosiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Täidetakse vastavas riigis]

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

**Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused
[vt I lisa]
(doksasosiin)**

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. ÄRGE ANDKE seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett ja sellega seotud nimetused ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste võtmist
3. Kuidas Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi säilitada
6. Lisainfo

1 MIS RAVIM ON CARDOREG 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAV TABLETT JA SELLEGA SEOTUD NIMETUSED JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Arst võis teile Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid või nendega seotud nimetus välja kirjutada seepärast, et teil on kõrge vererõhk, mis võib ravimata jättes suurendada südamehaiguse ja ajurabanduse ohtu. Tablettide toimeaine on doksasosiin, mis kuulub alfablokaatoriteks kutsutavasse ravimirühma. Need ravimid laiendavad veresooni, kergendades südame tööd vere pumpamisel. See aitab langetada kõrgeenenud vererõhku.

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid või nendega seotud nimetus võidi teile välja kirjutada ka eesnäärme suurenemise sümptomite raviks. Suurenenud eesnäärme raskendab urineerimist. Eesnäärme paikneb meestel kusepõiest allpool. Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused lõdvestavad põie väljapääsu ja eesnäärme ümber paiknevaid lihaseid, kergendades urineerimist.

2 MIDA ON VAJA TEADA ENNE CARDOREG 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVATE TABLETTIDE JA NENDEGA SEOTUD NIMETUSTE VÕTMIST

Ärge võtke Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) doksasosiini või tableti mõne eespool loetletud koostisosa suhtes,
- kui teate, et olete ülitundlik kinasoliinide (näiteks prasosooni või terasosiini) suhtes; kinasoliinid on ravimiklass, kuhu doksasosiin kuulub,
- kui teil esineb või on esinenud seedetrakti ummistusi,
- kui teil on kuseteede põletik või ummistus, või põiekiivid,
- kui teil on neeruprobleeme, ülevooluinkontinents (te ei tunnetata vajadust urineerida) või anuuria (kuseerituse puudumine),
- kui te toidate last rinnaga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetustega

- kui teil on probleeme maksaga,
- kui teil on äge südamehaigus, näiteks kopsuturse või südamepuudulikkus.

Võtmine koos teiste ravimitega

Te peaksite informeerima oma arsti kõigist ravimitest, mida võtate, nii ise ostetud, kui ka arsti väljakirjutatud ravimitest. Mõnedel ravimitel võib olla koostoimeid Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetustega. Nende hulka kuuluvad:

- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR),
- muud kõrgvererõhktõve ravimid,
- östrogeenid,
- dopamiin, efedriin, adrenaliin, metaraminool, metoksamiin, fenüülefriin (südameravimid).

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste koos toidu ja joogiga

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi võib võtta nii koos toiduga, kui ka ilma.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi raseduse või imetamise ajal. Pidage enne nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused võivad põhjustada unisust. Eriti ettevaatlik peate olema esimeste tablettide võtmise järel. Kui tunnete ebaharilikku unisust, vältige autojuhtimist ja masinatega töötamist.

3 KUIDAS CARDOREG 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETTIDE JA NENDEGA SEOTUD NIMETUSI VÕTTA

Võtke Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetust alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Karbil on kirjas, mitu tabletti ja millal peate võtma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos klaasi veega. Tablette ei tohi purustada ega närida.

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste annused on kõrge vererõhu ja eesnäärme suurenemise sümptomite ravil ühesugused. Tavaline annus on

üks tablett üks kord päevas. Vajadusel tõstab arst annuse kõrgeima soovitatava annuse, kahe tableti päevas.

Kui te võtate Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate liiga palju tablette, täheldate kõige tõenäolisemalt vererõhu langusest tingitud pearinglust. Soovitame heita selili ja asetada jalad peast kõrgemale. Pöörduge kohe lähima haigla traumapunkti või oma arsti või apteekri poole. Võtke see infoleht ja allesjäänud tabletid kaasa, nii näeb arst kohe, mida olete võtnud.

Kui te unustate Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi võtta

Püüdke tablette võtta kord päevas, nagu ette nähtud. Kui teil aga annus vahele jääb, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke korraga kahekordset annust.

Kui te lõpetate Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja nendega seotud nimetuste võtmise

Ärge katkestage ravimi võtmist ilma arstiga rääkimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4 VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võivad ka Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sagedased kõrvaltoimed, mis esinevad rohkem kui 1-l patsiendil 100-st aga vähem kui 1-l patsiendil 10-st, on järgmised:

- lihaskrambid, väsimus, unisus, üldine ebamugavustunne, peavalu;
- südamepekslemine, valu rindkeres;
- uimasus või pearinglus, eriti püsti tõustes;
- nohu, õhupuudus;
- kõhukinnisus, seedehäired või kõrvetised;
- jalgade või liigeste turse;
- suurenenud urineerimisvajadus, suurenenud uriinikogus, hilinenud ejakulatsioon;
- nõrkus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis esinevad rohkem kui 1-l patsiendil 1000-st aga vähem kui 1-l patsiendil 100-st, on järgmised:

- janu, vere madal kaaliumisisaldus, podagra;
- luupainajad, mälukaotus, tujumuutused;
- lihasevärin, lihaste kangus;
- suurenenud pisaravool, valgusekartus;
- helin või müra kõrvus;
- südame rütmihäired, angiin, südameaeglus või südamepekslemine;
- minestamine, eriti püsti tõustes;
- ninaverejooks, hingamisraskused, köha, kurgupõletik;
- isupuudus või isu tõus, maitsetundlikkuse häired;
- juuste väljalangemine, näo või keha turse;
- liigese- või lihasvalu, lihasnõrkus;
- kusepidamatus, valu urineerimisel;
- õhetus, palavik, värin.

Harvaesinevad kõrvalnähud, mida esineb rohkem kui 1 inimesel 10000-st, aga vähem kui 1 inimesel 1000-st on järgmised:

- madal veresuhkur;
- masendus, ärevus
- torkimine kätes ja jalgades;
- ähmane nägemine
- kõripaistetud;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus;
- kollatõbi, maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- lööve, sügelus, punetus;
- võimetus saavutada erektsiooni, valusad püsivad erektsioonid.

Väga harva esinevad kõrvalnähud (mida esineb vähem kui 1 inimesel 10000-st) on järgmised:

- valgete vereliblede vähesus; trombotsüütide vähesus, millega võivad kaasneda verevalumid ja veritsused.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

5 KUIDAS CARDOREG 4 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETTE JA NENDEGA SEOTUD NIMETUSI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ja nendega seotud nimetusi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6 LISAINFO

Mida Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused sisaldavad

- Toimeaine on doksasosiin (mesülaadina). Ühes toimeainet prolongeeritult vabastavas tabletis on 4,85 mg doksasosiinmesülaati, mis vastab 4 mg doksasosiinile.
- Abiained on polüetüleenoksiid, mikrokristalne tselluloos, povidoon, alfa-tokoferool, veevaba kolloidne ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat, metakrüülhappe–etüülakrülaadi 1:1 kopolümeer ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused välja näevad ja pakendi sisu

Cardoreg 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid ja nendega seotud nimetused on valged ümarad kumerad tabletid reljeefse kirjaga “DL” ühel küljel.

Neid turustatakse PVC/PVDC/alumiiniumblistrites 28 tabletiste pakenditena [20, 30, 50, 98, 100 ja 500 tabletti].

Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse vastavas riigis]

Ravimpreparaadil on EMP liikmesriikides müügiluba järgmiste nimede all:

[Täidetakse protseduuri lõpus]

Infoleht on viimati kooskõlastatud [Täidetakse vastavas riigis].