

ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI/TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI

Nota: Il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono analoghi a quelli allegati alla decisione della Commissione sul deferimento ai sensi dell'articolo 29 per i medicinali contenenti doxazosina mesilato. Tale testo era valido a quel tempo.

Dopo la decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati membri aggiorneranno le informazioni relative al prodotto in maniera appropriata. Pertanto, il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo possono non corrispondere al testo attuale.

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica ceca		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germania Tel. 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Danimarca	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finlandia Tel. 00358 407 075670 Fax: 00358 94524872		Cardoreg 4 mg depottabletter	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Ungheria		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Ungheria Tel. 0036 1 2732730 Fax: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tabletta	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Polonia		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germania Tel. 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica slovacca		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germania Tel. 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
Regno Unito		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germania Tel. 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e denominazioni associate (cfr. allegato I)

Il CHMP è stato del parere che la bioequivalenza è sufficientemente stabilita dopo la somministrazione di una dose unica in due diversi studi sulla bioequivalenza (studi 463/04 e 1995/04-05) e dopo la somministrazione di più dosi (studio 5208/02-3), in conformità delle linee guida del CHMP. Le differenze osservate a livello di T_{max} sono modeste e il C_{max} della compressa test non è superiore a quello della compressa innovatrice. È improbabile che queste differenze portino a reazioni negative clinicamente rilevanti. Il prodotto test ha dimostrato prestazioni costanti a dose unica nei vari studi e sono state fornite assicurazioni sufficienti che i risultati in regime stabile presentati sono rappresentativi di altri lotti. Lo studio sull'interazione con gli alimenti non è stato eseguito in conformità delle linee guida del CHMP. Tuttavia, i risultati di questo studio hanno indicato che, quando vengono somministrati assieme ad alimenti, non si rilevano differenze cliniche significative tra i due prodotti. Dal 2002 sono state immesse sul mercato più di 44.000.000 compresse generiche di detta formulazione e migliaia di pazienti sono passati dal prodotto originario al prodotto generico. Fino ad ora non sono state segnalate reazioni negative potenzialmente correlate ad un più rapido rilascio di doxazosina. L'azienda si è inoltre impegnata ad eseguire un programma di sorveglianza successiva all'immissione in commercio.

In conclusione, la similarità essenziale è stata sufficientemente dimostrata. Qualsiasi altro dubbio sulla similarità essenziale è risolto dall'impegno del richiedente ad eseguire un programma di sorveglianza successiva all'immissione sul mercato. Il CHMP è del parere che il prodotto non presenti differenze significative rispetto al prodotto originario in termini di efficacia e sicurezza.

MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato

- che lo scopo del deferimento era determinare se Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato presentasse differenze significative in termini di profilo di rilascio rispetto al prodotto originario, con una maggiore incidenza potenziale di reazioni negative quali vertigini e ipotensione, se vi fossero differenze significative nelle prestazioni dei lotti sottoposti a test nella fase a dose singola degli studi 5208 e 1995 e se il richiedente si fosse discostato dalle linee guida del CHMP in merito alla concezione degli studi sulla bioequivalenza, in particolare in relazione agli effetti che gli alimenti possono avere sulla sufficiente sensibilità per individuare una differenza tra i prodotti,
- che è improbabile che le differenze potenziali osservate tra il prodotto di riferimento e le versioni generiche possano influire sulle informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto,
- che il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dal richiedente sono stati valutati in base alla documentazione presentata, alla discussione scientifica avvenuta in seno al comitato e alla nuova formulazione proposta nelle linee guida aggiornate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'ottobre 2005, nonché nell'ultima versione del modello di revisione qualitativa dei documenti (QRD),

il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e denominazioni associate (cfr. allegato I), il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo figurano nell'allegato III.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I]

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di doxazosina (come mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, con "DL" impresso su un lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale.

Trattamento sintomatico dell'iperplasia prostatica benigna.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere assunto ai pasti o lontano dai pasti. Le compresse devono essere ingerite intere con una sufficiente quantità di liquido. Le compresse a rilascio prolungato non devono essere masticate, divise o frantumate.

La dose massima raccomandata è di 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

Ipertensione essenziale:

Adulti: di norma 4 mg di doxazosina una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere usato come agente unico o in combinazione con un altro medicinale, per es. un diuretico tiazidico, un agente bloccante beta-adrenocettore, un calcio-antagonista o un ACE-inibitore.

Trattamento sintomatico dell'iperplasia prostatica benigna:

Adulti: di norma 4 mg di doxazosina una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 8 mg di doxazosina una volta al giorno.

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere usato nei pazienti con iperplasia prostatica benigna (IPB) che siano ipertesi o normotesi, in quanto la variazione della pressione sanguigna nei pazienti normotesi è clinicamente insignificante. Nei pazienti ipertesi le due condizioni sono trattate simultaneamente.

Anziani: stessa dose degli adulti.

Pazienti con insufficienza renale: Non verificandosi alcun cambiamento nella farmacocinetica dei pazienti con funzione renale compromessa, e non essendoci indicazioni che la doxazosina aggravi un'insufficienza renale esistente, in questi pazienti si può usare generalmente la dose normale.

Pazienti con insufficienza epatica: Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con particolare cautela ai pazienti con sintomi di funzione epatica compromessa. Mancano esperienze cliniche relative ai pazienti con grave insufficienza epatica, per i quali si sconsiglia quindi l'uso delle compresse di doxazosina a rilascio prolungato (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti: L'uso di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati non è raccomandato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni

- ☐ Ipersensibilità al principio attivo, ad altre chinazoline (per es. prazosina, terazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- ☐ Iperplasia prostatica benigna e concomitante congestione delle vie urinarie superiori, infezioni croniche del tratto urinario o calcoli vescicali
- ☐ Incontinenza da trabocco, anuria o insufficienza renale progressiva
- ☐ Precedenti di ostruzione esofagea o gastrointestinale o ridotto diametro del lume del tratto gastrointestinale
- ☐ Allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con cardiopatie acute:

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con cautela ai pazienti con le seguenti cardiopatie acute: edema polmonare conseguente a stenosi aortica o mitrale, scompenso cardiaco ad alta gittata, scompenso cardiaco destro come conseguenza di embolia polmonare o effusione pericardica e scompenso cardiaco ventricolare sinistro con bassa pressione di riempimento.

Nei pazienti ipertesi con uno o più fattori aggiuntivi di rischio per cardiovasculopatie, la doxazosina non dovrebbe essere usata come singolo agente per il trattamento di prima linea dell'ipertensione, a causa di un possibile maggior rischio di sviluppo di scompenso cardiaco.

Il paziente deve essere monitorato all'inizio della terapia o quando si aumenta la dose per minimizzare il potenziale rischio di effetti posturali, per es. ipotensione e sincope. Nei pazienti trattati per l'ipertensione prostatica benigna e non ipertesi, le variazioni medie della pressione sanguigna sono ridotte, ma nel 10-20% dei pazienti si verificano ipotensione, capogiro e spossatezza, mentre edema e dispnea si verificano in meno del 5% dei pazienti. Si devono adottare speciali precauzioni per i pazienti ipotesi o con disturbi noti dell'ortostasi che assumono compresse di doxazosina a rilascio prolungato per trattare l'iperplasia prostatica benigna (IPB). Tali pazienti devono essere informati sul potenziale rischio di lesioni e sulle misure precauzionali per minimizzare i sintomi ortostatici.

Pazienti con insufficienza epatica:

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con cautela ai pazienti con sintomi di insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Non esistendo esperienze cliniche su pazienti con insufficienza epatica grave, si sconsiglia l'uso per questi pazienti. Si raccomanda cautela anche quando la doxazosina viene somministrata in concomitanza con prodotti medicinali che possono influire sul metabolismo epatico (per es. cimetidina).

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati deve essere somministrato con cautela ai pazienti con neuropatia diabetica autonoma.

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può influenzare l'attività retinica plasmatica e l'escrezione urinaria dell'acido vanillilmandelico. Questo fatto deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i dati di laboratorio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La doxazosina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (98%). I dati *in vitro* nel plasma umano indicano che la doxazosina non ha effetti sul legame proteico di digossina, warfarina, fenitoina o indometacina. La doxazosina è stata somministrata insieme a diuretici tiazidici, furosemide, agenti beta-bloccanti, antibiotici, agenti ipoglicemici orali, agenti uricosurici o anticoagulanti senza interazioni avverse. La doxazosina potenzia l'effetto di riduzione della pressione sanguigna esercitato da altri antipertensivi. Gli antireumatici non steroidei o gli estrogeni possono ridurre l'effetto antipertensivo della doxazosina. I simpatomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo della doxazosina; la doxazosina può ridurre la pressione sanguigna e le reazioni vascolari a dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminolo, metoxamina e fenilefrina.

Non sono stati effettuati studi riguardanti l'interazione con agenti che influiscono sul metabolismo epatico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso delle compresse di doxazosina a rilascio prolungato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati non dovrebbe essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è controindicato durante l'allattamento in quanto il medicinale si accumula nel latte dei ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3) e non vi sono informazioni riguardanti l'escrezione del medicinale nel latte materno umano. In alternativa, si deve interrompere l'allattamento se il trattamento con Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è inevitabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati influisce moderatamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, specialmente all'inizio della terapia.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di reazioni avverse è dovuta principalmente alle caratteristiche farmacologiche del medicinale. La maggior parte delle reazioni avverse è stata passeggera.

Il profilo delle reazioni avverse nei trial clinici con pazienti con iperplasia prostatica benigna corrispondeva a quello riscontrato per l'ipertensione.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente legate al trattamento sono elencate di seguito, divise per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $>1/100$ a $<1/10$); non comune (da $>1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $>1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

Alterazioni del sangue e sistema linfatico:

Molto rare: riduzione degli eritrociti, dei leucociti e dei trombociti

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:

Non comuni: sete, ipocalemia, gotta

Rare: ipoglicemia

Molto rare: aumento dell'urea sierica.

Disturbi psichiatrici:

Comuni: apatia

Non comuni: incubi, amnesia, instabilità emotiva

Rari: depressione, agitazione

Alterazioni del sistema nervoso:

Comuni: crampi muscolari, spossatezza, malessere, cefalea, sonnolenza

Non comuni: tremito, rigidità muscolare

Rare: parestesia

Disturbi oculari:

Comuni: disturbi di accomodazione

Non comuni: lacrimazione, fotofobia

Rari: visione offuscata

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito

Alterazioni cardiache:

Comuni: palpitazioni, dolori al petto

Non comuni: aritmia, angina pectoris, bradicardia, tachicardia, infarto del miocardio

Alterazioni del sistema vascolare:

Comuni: capogiro, giramenti di testa, edema, disturbi dell'ortostasi

Non comuni: ipotensione posturale, ischemia periferica, sincope

Rare: disturbi cerebrovascolari

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:

Comuni: dispnea, rinite

Non comuni: epistassi, broncospasmi, tosse, faringite

Rare: edema laringeo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

Comuni: stitichezza, dispepsia

Non comuni: anoressia, aumento dell'appetito, alterazioni del gusto

Rare: dolori addominali, diarrea, vomito

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Rare: ittero, aumento dei parametri epatici

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: alopecia, edema facciale/edema generale

Rare: eruzioni cutanee, prurito, porpora

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e tessuto osseo:

Non comuni: dolore muscolare, gonfiore delle articolazioni/artralgia, debolezza muscolare

Alterazioni renali e delle vie urinarie:

Comuni: frequente stimolo alla minzione, aumento della minzione, eiaculazione ritardata

Non comuni: incontinenza, disturbi della minzione, disuria

Rare: impotenza, priapismo

Molto rare: aumento della creatinina nel siero

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Comuni: astenia

Non comuni: rossore, febbre/brividi, pallore

Rare: ipotermia negli anziani

Precauzioni particolari:

All'inizio della terapia possono verificarsi ipotensione posturale e, in rari casi, sincope, specialmente a dosi molto alte, ma anche quando si riprende il trattamento dopo una sospensione.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Cefalea, capogiro, incoscienza, sincope, dispnea, ipotensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia.

Nausea, vomito. Possibile ipoglicemia, ipocalemia.

Trattamento:

Trattamento sintomatico. Stretto controllo della pressione sanguigna. Poiché la doxazosina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti degli alfa-adrenocettori, codice ATC: C02CA04

Ipertensione:

La somministrazione di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati nei pazienti ipertesi causa una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna come conseguenza di una riduzione della resistenza vascolare sistemica. Si ritiene che questo effetto sia il risultato di un blocco selettivo degli alfa-1-adrenocettori situati a livello vascolare. Con un dosaggio una volta al giorno, si ottengono riduzioni clinicamente significative della pressione sanguigna per tutta la giornata e 24 ore dopo la dose. La maggior parte dei pazienti risulta controllata con la dose iniziale di 4 mg di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati. Nei pazienti con ipertensione, la diminuzione della pressione sanguigna durante il trattamento con Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è risultata simile sia in posizione seduta che eretta.

I pazienti trattati con compresse di doxazosina a rilascio immediato contro l'ipertensione possono essere passati a Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati aumentando la dose secondo necessità, pur mantenendo inalterati effetto e tollerabilità.

Non è stata osservata assuefazione durante il trattamento a lungo termine con doxazosina. Durante il trattamento a lungo termine si sono osservati raramente incrementi di attività della renina plasmatica e della tachicardia.

La doxazosina ha un effetto benefico sui lipidi ematici con aumento significativo del rapporto HDL/colesterolo totale (circa 4-13% dei valori di base) e riduzione significativa dei gliceridi totali e del colesterolo totale. Si ignora ancora la rilevanza clinica di questi riscontri.

È stato dimostrato che il trattamento con doxazosina ha come esito la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e l'aumentata capacità dell'attivatore del plasminogeno dei tessuti. È ancora incerta la rilevanza clinica di questi riscontri. Inoltre, la doxazosina migliora la sensibilità all'insulina nei pazienti con compromissione di tale sensibilità, ma anche la rilevanza clinica di questo fatto è tuttora incerta.

La doxazosina si è rivelata priva di effetti indesiderati metabolici ed è idonea per il trattamento di pazienti con coesistenza di asma, diabete, disfunzione ventricolare sinistra o gotta.

Iperplasia prostatica:

La somministrazione di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati a pazienti con iperplasia prostatica ha come risultato un miglioramento significativo dell'urodinamica e relativi sintomi a causa di un blocco selettivo di alfa-adrenocettori situati nello stroma muscolare prostatico, nella capsula e nel collo della vescica.

La maggior parte dei pazienti con iperplasia prostatica può essere controllata con la dose iniziale.

La doxazosina si è dimostrata un bloccante efficace del sottotipo 1A degli alfa-adrenocettori che compongono più del 70% dei sottotipi adrenergici nella prostata.

In tutto il range dei dosaggi raccomandati, Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati ha solo un effetto ridotto o nullo sulla pressione sanguigna dei pazienti normotesi con iperplasia prostatica benigna (IPB).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, la doxazosina in Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è ben assorbita con livelli ematici di picco raggiunti gradualmente 6-8 ore dopo la dose. I livelli ematici di picco sono circa un terzo di quelli ottenuti con la stessa dose di compresse a rilascio immediato. I livelli minimi a 24 ore sono invece simili. Le proprietà farmacocinetiche della doxazosina in Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati causano minori variazioni nei livelli plasmatici. Il rapporto picco/minimo di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è inferiore alla metà rispetto alle compresse di doxazosina a rilascio immediato.

In equilibrio dinamico, la biodisponibilità relativa della doxazosina Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati rispetto alla forma a rilascio immediato era del 54% con la dose di 4 mg e del 59% con la dose di 8 mg.

Distribuzione:

Il 98% circa della doxazosina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione:

La doxazosina è metabolizzata estensivamente con <5% escreto come medicinale immodificato. La doxazosina è metabolizzata principalmente mediante O-demetilazione e idrossilazione.

Eliminazione:

L'eliminazione plasmatica è bifase, con un'emivita di eliminazione terminale di 22 ore, fornendo così la base per il dosaggio una volta al giorno.

Anziani:

Gli studi farmacocinetici con la doxazosina negli anziani non hanno evidenziato alterazioni significative rispetto ai pazienti più giovani.

Insufficienza renale:

Anche gli studi farmacocinetici con la doxazosina nei pazienti con funzione renale compromessa non hanno evidenziato alterazioni significative rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

Insufficienza epatica:

Esistono solo studi limitati riguardanti i pazienti con funzione epatica compromessa e gli effetti di prodotti medicinali di cui sono noti gli influssi sul metabolismo epatico (per es. cimetidina). In uno studio clinico su 12 soggetti con moderata compromissione della funzione epatica, la somministrazione monodose di doxazosina ha determinato un aumento del 43% dell'AUC e una diminuzione della clearance orale di circa il 40%. La terapia con doxazosina nei pazienti con insufficienza epatica deve essere attuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano speciali rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi su conigli e ratti gravidi a dosi giornaliere che davano concentrazioni plasmatiche pari rispettivamente a 4 e 10 volte l'esposizione umana (C_{max} e AUC) non hanno rivelato evidenze di rischio per il feto. Un regime di 82 mg/kg/giorno (8 volte l'esposizione umana) è risultato associato ad una ridotta sopravvivenza fetale.

Gli studi su ratti in allattamento con una singola dose orale di doxazosina radioattiva hanno rivelato un accumulo nel latte materno con una concentrazione massima superiore di circa 20 volte alla concentrazione nel plasma materno. È stato riscontrato che la radioattività attraversa la placenta in seguito alla somministrazione orale di doxazosina marcata a ratti gravidi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Macrogol
Cellulosa microcristallina
Povidone K 29-32
Butilidrossitoluene (E321)
 α -tocoferolo
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

Copolimero di acido metacrilico e di etil acrilato (1:1) Dispersione 30 per cento
Silice colloidale anidra
Macrogol 1300-1600
Titanio biossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni: 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 500 compresse a rilascio prolungato (blister normale: 20, 30, 50, 100, 500; blister calendario: 28, 98; blister in dose unitaria: 30x1, 50x1, and 100x1)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completare su base nazionale]

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completare su base nazionale]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I]
Doxazosina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di doxazosina (come mesilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

20 compresse a rilascio prolungato
28 compresse a rilascio prolungato
30 compresse a rilascio prolungato
50 compresse a rilascio prolungato
98 compresse a rilascio prolungato
100 compresse a rilascio prolungato
500 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON**

**UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Da completare su base nazionale]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Da completare su base nazionale]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Da completare su base nazionale]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completare su base nazionale]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I]
Doxazosina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare su base nazionale]

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati [Vedere Allegato I] (Doxazosina)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati e a che cosa serve
2. Prima di prendere Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
3. Come prendere Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati
6. Altre informazioni

1 CHE COS'È CARDOREG 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI E A CHE COSA SERVE

Il medico può averle prescritto Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati perché la sua pressione sanguigna è alta, condizione che, se non controllata, può aumentare il rischio di cardiopatia o ictus. Il principio attivo di queste compresse, la doxazosina, appartiene a un gruppo di farmaci noti come alfa-bloccanti. Questi farmaci agiscono dilatando i vasi sanguigni e facilitando il compito del cuore di pompare il sangue attraverso i vasi. Questo effetto favorisce la riduzione della pressione sanguigna elevata.

Oppure è possibile che le sia stato prescritto Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati perché lei soffre di ingrossamento della prostata (iperplasia prostatica), una condizione che rende difficile urinare. Negli uomini la prostata si trova proprio sotto la vescica. Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati agisce rilassando il muscolo che circonda l'uscita della vescica e la prostata, rendendo più facile urinare.

2 PRIMA DI PRENDERE CARDOREG 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI

Non prenda Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

- se è allergico alla doxazosina o ad uno qualsiasi degli eccipienti sopra elencati
- se sa di essere sensibile alle chinazoline (per es. prazosina, terazosina), che è la famiglia chimica di farmaci a cui appartiene la doxazosina
- se soffre o ha sofferto di una qualsiasi forma di ostruzione del tratto gastrointestinale
- se ha un'infezione o un'ostruzione del tratto urinario oppure calcoli vescicali
- se soffre di problemi renali, incontinenza da trabocco (non si avverte lo stimolo ad urinare) o anuria (il corpo non produce urina)
- se sta allattando

Faccia attenzione con Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati soprattutto

- se soffre di problemi di fegato
- se soffre di una cardiopatia acuta, come edema polmonare o insufficienza cardiaca

Assunzione con altri medicinali

Informi sempre il medico se sta assumendo qualsiasi altro medicinale, incluse medicine acquistate di sua iniziativa, nonché medicine prescritte per lei da medici. Alcuni medicinali possono interagire con Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati. Tali medicinali includono:

- Antinfiammatori non steroidei (FANS)
- Altri medicinali usati nel trattamento dell'ipertensione
- Estrogeni
- Dopamina, efedrina, adrenalina, metaraminolo, metoxamina, fenilefrina (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci)

Assunzione di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati con cibi e bevande

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può essere assunto ai pasti o lontano dai pasti.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati se è incinta o sta allattando. Consulti prima il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può causare sonnolenza. Faccia particolare attenzione quando inizia l'assunzione delle compresse. Se è colto da sonnolenza, non guidi e non usi macchinari.

3 COME PRENDERE CARDOREG 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI

Prenda sempre Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. L'etichetta sulla confezione indica quante compresse deve assumere e quando. Le compresse devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua. Non deve frantumare o masticare le compresse.

Adulti e anziani:

La dose di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è la stessa indipendentemente dal fatto che la assuma per l'ipertensione o per i sintomi dell'iperplasia prostatica. La dose consueta è di una compressa al giorno. Il medico può aumentare la dose fino al massimo raccomandato di due compresse al giorno.

Se prende più Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati di quanto deve

Se prende troppe compresse, i sintomi più probabili saranno un senso di vertigine o di giramento di testa dovuto alla caduta della pressione sanguigna. In questo caso, si sdrai supino con i piedi più in alto della testa. Contatti il pronto soccorso più vicino oppure consulti immediatamente il medico o il farmacista. Porti con lei questo foglio e le compresse rimanenti, affinché il medico sappia che cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

Cerchi di prendere le compresse ogni giorno come prescritto. Tuttavia, se dimentica una dose, la prenda non appena se lo ricorda. Non prenda una dose doppia allo stesso tempo.

Se interrompe il trattamento con Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati

Non smetta di prendere la medicina senza consultare prima il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4 POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati comuni, che possono manifestarsi fra 1 persona su 10 e 1 persona su 100, sono:

- crampi muscolari, stanchezza, sonnolenza, sensazione generale di malessere, mal di testa
- palpitazioni, dolori al petto
- sensazione di instabilità o capogiro, soprattutto nel passare dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta
- rinite (naso che cola o intasamento nasale), mancanza di respiro
- stitichezza, indigestione o pirosi
- edema (gonfiore ai piedi o alle caviglie),
- aumentato stimolo a urinare, aumentato volume di urina escreta, eiaculazione ritardata
- debolezza

Gli effetti indesiderati non comuni, che possono manifestarsi fra 1 persona su 100 e 1 persona su 1.000, sono:

- sete, bassi livelli di potassio nel sangue, gotta
- incubi, perdita di memoria, cambiamenti di umore
- tremito muscolare, rigidità muscolare
- eccessiva lacrimazione, intolleranza alla luce
- ronzio o altri rumori nell'orecchio
- battito cardiaco irregolare, angina, battito cardiaco lento o rapido,
- svenimento, soprattutto nel passare dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta
- sangue dal naso, difficoltà respiratoria, tosse infiammazione alla gola
- perdita o aumento di appetito, alterazioni del gusto
- perdita dei capelli, gonfiore al viso o ad altre parti del corpo
- dolori alle articolazioni o ai muscoli, debolezza muscolare
- incontinenza, dolore ad urinare
- rossore, febbre, brividi

Gli effetti indesiderati rari, che possono manifestarsi fra 1 persona su 1.000 e 1 persona su 10.000, sono:

- bassi livelli di zucchero nel sangue
- depressione, agitazione
- formicolio alle mani e ai piedi
- visione offuscata
- gonfiore alla laringe
- dolore addominale, diarrea, nausea
- ittero, aumento dei livelli di enzimi epatici
- eruzioni cutanee, prurito, arrossamento
- incapacità di raggiungere l'erezione, erezione dolorosa e persistente.

Gli effetti indesiderati molto rari, che possono verificarsi in meno di 1 persona su 10.000 people, sono:

- basso livello di globuli bianchi: basso livello di piastrine, che può causare ematomi o facili sanguinamenti

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, ne informi il medico.

5 COME CONSERVARE CARDOREG 4 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E NOMI ASSOCIATI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6 ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati:

- Il principio attivo è la doxazosina (come mesilato).
Una compressa a rilascio prolungato contiene 4,85 mg di doxazosina mesilato, corrispondenti a 4 mg di doxazosina.
- Gli eccipienti sono polietilene ossido, cellulosa microcristallina, povidone, α -tocoferolo, silice colloidale anidra, sodio stearil fumarato, copolimero dell'acido metacrilico e dell'etil acrilato (1:1), macrogol e titanio biossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati e contenuto della confezione:

Cardoreg 4 mg compresse a rilascio prolungato e nomi associati è sotto forma di compresse bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "DL" su un lato.

È disponibile in blister in PVC/PVDC/alluminio contenenti 28 compresse [20, 30, 50, 98, 100 e 500 compresse].

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

[Da completare su base nazionale]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati membri dell'EEA (Agenzia Europea dell'Ambiente) con le seguenti denominazioni:

[Da completare alla finalizzazione della procedura]

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il [da completare su base nazionale].