

BIJLAGE I

LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET(DE) GENEESMIDDEL(EN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN

N.B: deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter waren als bijlage gevoegd bij de beschikking van de Commissie inzake deze verwijzing uit hoofde van artikel 29 voor doxazosinemesilaat bevattende geneesmiddelen. Op dat moment was de tekst geldig.

Na de beschikking van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten de productinformatie voorzover noodzakelijk aanpassen. Het is echter mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter niet een weergave zijn van de huidige tekst.

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tsjechië		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Duitsland Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Denemarken	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finland Tel: 00358 407 075670 Fax: 00358 94524872		Cardoreg 4 mg depottabletter	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Hongarije		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Boedapest, Hongarije Tel: 0036 1 2732730 Fax: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tabletta	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Polen		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Duitsland Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Duitsland Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Duitsland Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en aanverwante namen (zie bijlage I)

Het CHMP was van mening dat de bioequivalentie voldoende vastgesteld was, nadat in twee verschillende bioequivalentiestudies (studie 463/04 en 1995/04-05) één dosis en in een andere studie (5208/02-3) meerdere doses werden toegediend, overeenkomstig de richtsnoeren van het CHMP. De waargenomen verschillen in T_{max} zijn niet groot en de C_{max} van de testtablet is niet hoger dan die van de innovatortablet. Het is onwaarschijnlijk dat deze verschillen zullen leiden tot klinisch relevante ongunstige gebeurtenissen. In alle studies heeft het geteste middel bij toediening van één dosis consistente resultaten laten zien en er is voldoende waarborg geboden dat de overgelegde steady-state resultaten representatief zijn voor andere partijen. De voedselinteractiestudie is niet overeenkomstig de CHMP-richtsnoeren uitgevoerd. Uit de resultaten van deze studie bleek echter dat er geen klinisch significante verschillen bestonden tussen de twee geneesmiddelen bij toediening in combinatie met voedsel. Sinds 2002 zijn meer dan 44 000 000 generieke tabletten van deze formulering in de handel gebracht en zijn duizenden mensen van het oorspronkelijke middel overgestapt op het genericum. Tot nog toe is er geen melding gemaakt van ongunstige gebeurtenissen die verband zouden kunnen houden met een snellere afgifte van doxazosine. De firma zegde bovendien toe het middel aan post-marketingtoezicht te onderwerpen.

Concluderend kan worden gesteld dat voldoende is aangetoond dat beide middelen in wezen gelijkwaardig zijn. Eventuele andere onzekerheid over de wezenlijke gelijkwaardigheid wordt weggenomen door de toezegging van de aanvrager om toezicht op het middel te blijven houden in de periode nadat het in de handel is gebracht. Het CHMP is van oordeel dat het middel wat werkzaamheid en veiligheid betreft niet significant verschilt van het oorspronkelijk ontwikkelde middel.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- De verwijzing tot doel had vast te stellen of Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte gezien het afgifteprofiel significant verschillen van het oorspronkelijk ontwikkelde middel, in termen van een risico van hogere incidentie van ongunstige gebeurtenissen als duizeligheid en hypotensie, en of er significante verschillen waren tussen de resultaten van testpartijen in de ééndosisfase van studies 5208 en 1995 alsook of de aanvrager is afgeweken van de CHMP-richtsnoeren inzake de opzet van bioequivalentiestudies, met name in verband met het effect van voedsel, met als eventueel gevolg dat de gevoeligheid voor opsporing van verschillen tussen de middelen niet adequaat was;
- Het onwaarschijnlijk is dat de potentiële verschillen waargenomen tussen het referentiemiddel en de generieke versies de informatie in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) beïnvloeden;
- De door de aanvrager voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie, de wetenschappelijke discussie binnen het Comité en de nieuwe formulering zoals voorgesteld in de bijgewerkte richtsnoer inzake de samenvatting van de productkenmerken van oktober 2005 en de meest recente QRD-template,

adviseert het CHMP de vergunning(en) voor het in de handel brengen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I]

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg doxazosine (als mesilaat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte, ronde biconvexe tabletten met aan één zijde de inscriptie “DL”.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

Symptomatische behandeling van benigne prostatiche hyperplasie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten geheel en met voldoende vloeistof worden ingeslikt. De tabletten met verlengde afgifte mogen niet worden gekauwd, verdeeld of gebroken.

De maximum aanbevolen dosis is 8 mg doxazosine één keer per dag.

Essentiële hypertensie:

Volwassenen: meestal 4 mg doxazosine één keer per dag. Indien noodzakelijk mag de dosering worden verhoogd tot 8 mg doxazosine één keer per dag.

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen kunnen worden gebruikt als afzonderlijk middel of in combinatie met andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld een thiazide-diureticum, beta-adrenoceptor blocker, calciumantagonist of een ACE-remmer.

Symptomatische behandeling van prostatiche hyperplasie:

Volwassenen: meestal 4 mg doxazosine één keer per dag. Indien noodzakelijk mag de dosering worden verhoogd tot 8 mg doxazosine één keer per dag.

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen kunnen worden gebruikt ter behandeling van patiënten met benigne prostatiche hyperplasie (BPH) met hypertensie of een (voor de groep) normale bloeddruk, omdat de veranderingen van bloeddruk bij patiënten met een normale

bloeddruk klinisch onbeduidend zijn. Bij patiënten met hypertensie worden beide omstandigheden tegelijkertijd behandeld.

Ouderen: dezelfde dosering als voor volwassenen.

Patiënten met nierfunctiestoornissen: Omdat de farmacokinetiek niet verandert bij patiënten met nieraandoeningen en omdat er geen tekenen zijn die duiden op doxazosine bestaande nieraandoeningen verergert, kan bij deze patiënten de gebruikelijke dosis worden gebruikt.

Patiënten met leverfunctiestoornissen: Met dient voorzichtig te zijn bij het toedienen van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bij patiënten waarvan is bewezen dat hun leverfunctie is aangetast. Omdat klinische ervaring ontbreekt bij patiënten met ernstige leveraandoeningen, wordt het gebruik van doxazosine-tabletten met verlengde afgifte niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten: Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen worden niet aanbevolen voor patiënten jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- ☐ Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere quinazolines (bijv. prazosine, terazosine) of voor (één van) de hulpstof(fen)
- ☐ Benigne hyperplasie en gelijktijdige verstopping van de bovenste urinewegen, chronische infecties van de urinewegen of blaasstenen
- ☐ Lekkende blaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie
- ☐ Geschiedenis van verstopping van de slokdarm en het maag-darmstelsel of verkleinde lumendiameter van de van het maag-darmkanaal
- ☐ Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met acute hartaandoeningen:

Met dient voorzichtig te zijn bij het toedienen van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bij patiënten met de volgende acute hartaandoeningen. Longoedeem tengevolge van aorta- of mitralisstenose, hartstoornis bij hoge output, rechtszijdige hartstoornis tengevolge van longembolie of pericardiale effusie en linkszijdige ventriculaire hartinsufficiëntie met lage vuldruk.

Bij patiënten met hypertensie met een of meer aanvullende risicofactoren wat betreft hartvaatziekte dient doxazosine niet als afzonderlijk middel te worden gebruikt voor de eerstelijnsbehandeling van hypertensie vanwege een mogelijk verhoogd risico op de ontwikkeling van een hartstoornis.

Aan het begin van de therapie of bij verhoging van de dosis dient de patiënt te worden gevolgd om mogelijke posturale effecten, bijv. hypotensie en syncope, tot een minimum te beperken. Bij patiënten die worden behandeld voor benigne prostatiche hyperplasie en zonder hypertensie komen kleine veranderingen van de bloeddruk voor, maar hypotensie, duizeligheid, vermoeidheid komen bij 10 – 20% van de patiënten en oedeem en dyspnoe bij minder dan 5% van de patiënten voor. Men dient met name voorzichtig te zijn bij patiënten met hypotensie of met bekende orthostatische disregulatie die doxazosine-tabletten met verlengde afgifte innemen ter behandeling van benigne prostatiche hyperplasie (BPH). Deze patiënten dienen te worden geïnformeerd over het mogelijke risico op letsel en voorzorgen om orthostatische symptomen tot een minimum te beperken.

Patiënten met leverfunctiestoornissen:

Met dient voorzichtig te zijn bij het toedienen van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bij patiënten met symptomen van milde of matige leveraandoeningen (zie rubriek

5.2). Omdat er geen klinische ervaring is met patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aanbevolen. Men dient ook voorzichtig te zijn als doxazosine wordt toegediend tegelijk met geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op het levermetabolisme (bijv. cimetidine).

Men dient voorzichtig te zijn bij het toedienen van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bij patiënten diabetische autonome neuropathie.

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen kunnen van invloed zijn op de plasmarenineactiviteit en de uitscheiding van vanillylmandelzuur via de urinewegen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van laboratoriumgegevens.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxazosine is sterk gebonden aan plasmaeiwitten (98%). *In vitro*-gegevens over menselijk duiden erop dat doxazosine niet van invloed is op de eiwitbinding van digoxine, warfarine, fenytoïne of indomethacine. Doxazosine werd toegediend samen met thiazide-diuretica, furosemiden, beta-blokkers, antibiotica, orale hypoglycemiegeneesmiddelen, uricosurica of anticoagulanten zonder negatieve bijwerkingen. Doxazosine versterkt het bloeddrukverlagend effect van andere antihypertensiva. Niet-steroidale antireumatica of oestrogenen kunnen het antihypertensie-effect van doxazosine verlagen. Sympathomimetica kunnen het antihypertensie-effect van doxazosine verkleinen; doxazosine kan de bloeddruk verlagen en vasculaire reacties op dopamine, efedrine, epinefrine, metaraminol, methoxamine en fenylefrine verminderen. Er zijn geen studies uitgevoerd naar interacties met middelen die van invloed zijn op het levermetabolisme.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van doxazosine-tabletten met verlengde afgifte bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben een verminderde overleving van de foetus bij hoge doses aangetoond (zie rubriek 5.3). Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen dienen tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt, tenzij dit duidelijk nodig is.

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen zijn gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding omdat het geneesmiddel zich ophoopt in de melk van ratten die borstvoeding gaven (zie rubriek 5.3) en er is geen informatie over de uitscheiding van het geneesmiddel in de menselijke borstmelk. Als alternatief moet met de borstvoeding worden gestopt als de behandeling met Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen onvermijdelijk is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen hebben matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, met name bij het begin van de therapie.

4.8 Bijwerkingen

Het voorkomen van bijwerkingen wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel. De meerderheid van de bijwerkingen waren van voorbijgaande aard.

Het bijwerkingsprofiel bij klinische studies met patiënten met benigne prostatiche hyperplasie kwam overeen met het profiel dat bij hypertensie werd vastgesteld.

De bijwerkingen die ten minste mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling worden hieronder opgesomd op basis van de lichaamssysteem-/orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties worden

gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($> 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($> 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$).

Bloed- en lymfestelaandoeningen:

Zeer zelden: verlaging van erytrocyten, leukocyten en trombocyten

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: dorst, hypokaliëmie, jicht

Zelden: hypoglykaemie

Zeer zelden: verhoging van serumureum.

Psychische stoornissen:

Vaak: apathie

Soms: nachtmerries, amnesie, emotionele instabiliteit

Zelden: depressie, opgewondenheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: spierkrampen, vermoeidheid, malaise, hoofdpijn, somnolentie

Soms: tremor, spierstijfheid

Zelden: paresthesie

Oogaandoeningen:

Vaak: aanpassingsstoornissen

Soms: traanvorming, fotofobie

Zelden: wazig zien

Evenwichts- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen:

Vaak: Hartkloppingen, pijn op de borst

Soms: aritmie, angina pectoris, bradycardie, tachycardie, myocardinfarct

Bloedvataandoeningen:

Vaak: draaierigheid, duizeligheid, oedeem, orthostatische disregulatie

Soms: posturale hypotensie, perifere ischemie, syncope

Zelden: cerebrovasculaire stoornissen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspnoe, rhinitis

Soms: epistaxis, bronchospasmen, hoesten, faryngitis

Zelden: larynxoedeem

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: constipatie, dyspepsie

Soms: anorexia, verhoogde eetlust, smaakstoornissen

Zelden: onbehaaglijk gevoel in de buik, diarree, braken

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: icterus, verhoogde leverwaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: alopecia, gezichtsoedeem/algemeen oedeem

Zelden: huiduitslag, pruritus, purpura

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierpijn, zwelling van gewrichten/artralgie, spierzwakte

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: veelvuldige mictiedrang, verhoogde mictie, vertraagde ejaculatie

Soms: incontinentie, mictiestoornissen, dysurie

Zelden: impotentie, priapisme

Zeer zelden: verhoging van serumcreatinine.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie

Soms: gloed, koorts/rillingen, er bleek uitzien

Zelden: lage lichaamstemperatuur bij ouderen

Bijzondere voorzichtigheid:

Posturale hypotensie en in zeldzame gevallen syncope kunnen voorkomen aan het begin van de therapie, met name bij zeer hoge doses, maar ook als de behandeling wordt voortgezet na een onderbreking.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Hoofdpijn, duizeligheid, bewusteloosheid, syncope, dyspnoe, hypotensie, hartkloppingen, tachycardie, aritmie. Misselijkheid, braken. Mogelijk hypoglycaemie, hypokaliëmie.

Behandeling:

Symptomatische behandeling. Bloeddruk nauwlettend in de gaten houden. Aangezien doxazosine sterk is gebonden aan plasmaeiwitten, is dialyse niet geïndiceerd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alfa-adrenoceptor antagonisten, ATC-code: C02CA04

Hypertensie:

Toediening van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bij patiënten met hypertensie leidt tot een klinisch significante verlaging van de bloeddruk tengevolge van een daling van de systemische vaatweerstand. Men denkt dat dit effect wordt veroorzaakt door de selectieve blokkade van de alfa-1-adrenoceptoren die zich in de vasculatuur bevinden. Een dosering van één keer per dag zorgt voor een klinisch significante verlaging van de bloeddruk gedurende de gehele dag en bij een 24-uur postdosis. De meerderheid van de patiënten wordt behandeld met de aanvangsdosis van 4 mg Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen. Bij patiënten met hypertensie was de daling van de bloeddruk tijdens de behandeling met Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen vergelijkbaar voor zowel een zittende als een staande houding.

Patiënten die worden behandeld met tabletten met onmiddellijke afgifte van doxazosine tegen hypertensie kunnen overschakelen naar Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen en de dosis kan langzamerhand worden verhoogd, indien nodig, met behoud van het effect en de verdraaglijkheid.

Een gewenning is niet waargenomen tijdens de langetermijnbehandeling met doxazosine. Een verhoging van de plasmarenineactiviteit en tachycardie zijn tijdens de langetermijnbehandeling zelden vastgesteld.

Doxazosine heeft een positief effect op bloedlipiden met een significante verhoging van de verhouding HDL/totale cholesterol (ong. 4-13% ten opzichte van de baseline-waarden), en een significante verlaging van de totale glyceriden en het totale cholesterol. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog steeds onbekend.

Het is bewezen dat de behandeling met doxazosine leidt tot regressie van linkszijdige ventriculaire hypertrofie, remming van de ophoping van bloedplaatjes en verbetering van de capaciteit van weefsel-plasminogeen-activator (tPA). De klinische relevantie van deze bevindingen is nog steeds onbekend. Daarnaast verbetert doxazosine de insulinegevoeligheid bij patiënten met aangetaste gevoeligheid voor insuline, maar ook wat betreft deze bevinding is de klinische relevantie nog onzeker.

Het is bewezen dat doxazosine geen metabolische bijwerkingen heeft en geschikt is voor de behandeling van patiënten met gelijktijdig bestaande astma, diabetes, linker ventriculaire disfunctie of jicht.

Prostaat-hyperplasie:

Toediening van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bij patiënten met prostatiche hyperplasie leidt tot een significante verbetering van de urodynamica en symptomen tengevolge van een selectie blokkade van alfa-adrenoceptoren die zich bevinden in het prostatiche spiersteunweefsel, kapsel en blaasnek.

De meeste patiënten met prostatiche hyperplasie worden behandeld met de aanvangsdosis.

Het is bewezen dat doxazosine een effectieve blokker is van het 1A-subtype van alfa-adrenoceptoren die meer dan 70% uitmaken van de adrenergische subtypes bij prostaten.

Over het gehele aanbevolen dosisbereik hebben Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen slechts een gering of geen enkel effect op de bloeddruk bij patiënten met benigne prostatiche hyperplasie (BPH) met een normale hypertensie.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie:

Na orale toediening van therapeutische doses wordt doxazosine in Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen goed geabsorbeerd, waarbij de piekbloedconcentraties geleidelijk werden bereikt 6 tot 8 uur na dosering. De piek-plasmaconcentraties zijn ongeveer een derde van die van dezelfde dosis doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte. De dalconcentraties na 24 uur zijn echter vergelijkbaar. De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine in Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen leidt tot een geringe variatie in plasmaconcentraties. De piek-/dalverhouding van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen is minder dan de helft van die van doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte.

In steady state was de relatieve biobeschikbaarheid van doxazosine van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen vergeleken met tabletten met onmiddellijke afgifte 54% voor de 4 mg-dosis en 59% voor de 8 mg-dosis.

Verdeling:

Ongeveer 98% van doxazosine bindt zich aan plasma.

Biotransformatie:

Doxazosine wordt in zeer grote mate gemetaboliseerd waarbij <5% als onveranderd product wordt uitgescheiden. Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd via O-demethylatie en hydroxylatie.

Eliminatie:

De plasma-eliminatie is tweefasig met een eindeliminatie-halfwaardetijd van 22 uur, wat een goede basis is voor een dosering van één keer per dag.

Ouderen:

Farmacokinetische studies met doxazosine bij ouderen hebben geen significante veranderingen aangetoond vergeleken met jongere patiënten.

Nierfunctiestoornissen:

Farmacokinetische studies met doxazosine bij patiënten met nierfunctiestoornissen hebben ook geen significante veranderingen aangetoond vergeleken patiënten met normaal functionerende nieren.

Leverfunctiestoornissen:

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverfunctiestoornissen en over de gevolgen van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij van invloed zijn op het levermetabolisme (bijv. cimetidine). In een klinische studie met 12 patiënten met een matige leverfunctiestoornis leidde de toediening van een enkele dosis doxazosine tot een verhoging van AUC met 43% en een verlaging van de orale klaring met ongeveer 40%. Een therapie met doxazosine bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig te worden toegepast (zie rubriek 4.4.).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit preklinisch onderzoek duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit. Onderzoek bij zwangere konijnen en ratten bij dagelijkse doseringen die leiden tot plasmaconcentraties van 4 maal resp. 10 maal het menselijke blootstellingsniveau ($C_{\max}$ en AUC) leverde geen bewijs voor letsel van de foetus. Een doseringsregime van 82 mg/kg/dag (8 maal het menselijke blootstellingsniveau) werd in verband gebracht met verminderde overleving van de foetus.

Onderzoek naar ratten die borstvoeding gaven en die een enkele orale dosis radioactief doxazosine kregen toegediend, toonde een ophoping in de borstmelk aan met een maximumconcentratie van ongeveer 20 maal de plasmaconcentratie bij moeders. Daarbij werd vastgesteld dat de radioactiviteit door de placenta drong na orale toediening van de geëtiketteerde doxazosine aan zwangere ratten.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Macrogol
Cellulose, microkristallijne
Povidon K 29-32
Butylhydroxytolueen (E321)
 α -tocoferol
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Natriumstearylumaraat

Coating van de tablet:

Methacrylzuur - ethylacrylaatcopolymeer (1:1) dispersie 30 %
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Macrogol 1300-1600
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium-blisters.

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 500 tabletten met verlengde afgifte (normale blister: 20, 30, 50, 100, 500; kalenderblisters: 28, 98; eenheidsdosisblisters: 30x1, 50x1 en 100x1)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale eisen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Per land in te vullen]

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Per land in te vullen]

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERZIENING VAN DE VERGUNNING

[Per land in te vullen]

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Per land in te vullen]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I]
Doxazosine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg doxazosine (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
98 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte
500 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Per land in te vullen]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Per land in te vullen]

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

[Per land in te vullen]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Per land in te vullen]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I]
Doxazosine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Per land in te vullen]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Batch

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I] (Doxazosine)

Lees de hele bijsluiter door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat zijn Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen en waarvoor worden deze gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen inneemt.
3. Hoe worden Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen ingenomen?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen?
6. Aanvullende informatie.

1 WAT ZIJN CARDOREG 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN VERWANTE NAMEN EN WAARVOOR WORDEN DEZE GEBRUIKT

Uw arts kan Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen hebben voorgeschreven omdat uw bloeddruk hoog is, waardoor als deze niet onder controle wordt gebracht, het risico op een hartaandoening of beroerte verhoogt. Het actieve bestanddeel in uw tabletten, doxazosine, behoort tot een groep geneesmiddelen die bekendstaan als alfa-blokkers. De werking van deze geneesmiddelen berust op een verwijding van uw bloedvaten, waardoor het hart gemakkelijk bloed erdoor heen kan pompen. Daardoor wordt ook de verhoogde bloeddruk verlaagd.

Of de arts kan u ook Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen hebben voorgeschreven omdat u een vergrote prostaat(klier) hebt (prostatistische hyperplasie). Daardoor wordt een urinelozing moeilijker. Bij mannen bevindt zich de prostaatklier net onder de blaas. De werking van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen berust op het ontspannen van spieren rondom de blaasuitgang en prostaatklier, waardoor de urinelozing wordt vergemakkelijkt.

2 WAT U MOET WETEN VOORDAT U CARDOREG 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN VERWANTE NAMEN INNEEMT

Neem Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen niet als u

- allergisch bent voor doxazosine of voor een van de bovengenoemde bestanddelen als u weet dat u gevoelig bent voor quinazolinen (bijv. prazosine, terazosine), de chemische groep geneesmiddelen waartoe doxazosine behoort
- als u momenteel leidt aan of hebt geleden aan een vorm van verstopping van het spijsverteringskanaal
- als u een infectie of een verstopping van de urinewegen of blaasstenen hebt
- als u nierproblemen hebt, “overflow”-incontinentie (geen urinedrang hebt) of anurie (uw lichaam produceert geen urine)
- als u borstvoeding geeft

Wees extra voorzichtig met Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen

- als u leverproblemen hebt
- als u leidt aan een acute hartaandoening zoals longoedeem of hartstoornis

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen inneemt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en die u door een arts zijn voorgeschreven. Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking hebben met Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen. Daartoe behoren o.a.:

- Niet-steroïdale anti-inflammatoire preparaten (NSAID's) Niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAIDs)
- Andere geneesmiddelen die worden gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk
- Oestrogenen
- Dopamine, efedrine, adrenaline, metaraminol, metoxamine, fenylefrine (geneesmiddelen die worden gebruikt ter behandeling van hartaandoeningen)

Inname van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen met voedsel en drank

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Raadpleeg eerst uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen kunnen slaperigheid veroorzaken. Wees extra voorzichtig als u de tabletten voor de eerste keer inneemt. Als dit gebeurt, rijd dan niet en gebruik geen machines.

3 HOE WORDEN CARDOREG 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN VERWANTE NAMEN INGENOMEN

Volg bij inname van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Het etiket op de doos geeft aan hoeveel tabletten u dient in te nemen en wanneer. De tabletten moeten geheel en met een glas water worden ingeslikt. Breek de tabletten niet of kauw erop.

Volwassenen en ouderen:

De dosis Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen is gelijk ongeacht of u het inneemt voor hoge bloeddruk of ter behandeling van de symptomen van prostatiche hyperplasie. De gebruikelijke dosis is één tablet per dag. Uw arts kan uw dosis verhogen tot de maximum aanbevolen dosis van twee tabletten per dag.

Wat u moet doen als u meer van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u te veel tabletten inneemt, zijn de meest waarschijnlijke symptomen een licht gevoel in uw hoofd of duizeligheid tengevolge van een daling van de bloeddruk. U dient dan op uw rug te gaan liggen met uw voeten hoger dan uw hoofd. Neem contact op met uw dichtstbijzijnde afdeling eerste hulp of raadpleeg direct uw arts of apotheker. Neem deze bijsluiter en eventuele resterende tabletten met u mee, zodat de arts weet wat u inneemt.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen in te nemen

Probeer uw tabletten zoals voorgeschreven dagelijks in te nemen. Als u echter een dosis mist, neemt het dan in zodra u het zich herinnert. Neem tegelijkertijd geen twee dosis in.

Als u stopt met het innemen van Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen

Stop niet met de inname van uw geneesmiddel zonder uw arts te raadplegen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4 MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Bijwerkingen die vaak kunnen voorkomen (bij tussen 1 op de 10 mensen en 1 op de 100 mensen) zijn:

- spierkrampen, vermoeidheid, slaperigheid, algemeen onwel gevoel, hoofdpijn
- hartkloppingen, pijn op de borst
- draaierigheid of duizeligheid, met name bij het opstaan vanuit een zittende of liggende houding
- rhinitis (lopende of verstopte neus), kortademigheid
- constipatie, indigestie of heartburn (maagzuur)
- oedeem (zwellen van de voeten of enkels),
- verhoogde urinedrang, verhoogd urinevolume, vertraagde ejaculatie
- zwakheid

Bijwerkingen die soms kunnen voorkomen (bij tussen 1 op de 100 mensen en 1 op de 1000 mensen) zijn:

- dorst, lage kaliumconcentraties in het bloed, jicht
- nachtmerries, geheugenverlies, stemmingswisselingen
- spiertremor, spierstijfheid
- waterige ogen, intolerantie voor licht
- gerinkel of geluid in de oren
- onregelmatige hartslag, angina, langzame of snelle hartslag,
- flauwvallen, met name bij het opstaan vanuit een zittende of liggende houding
- neusbloedingen, moeilijkheden met ademen, hoesten, keelontsteking
- gebrekkige eetlust of verhoogde eetlust, smaakstoornissen
- haarverlies, zwelling van het gezicht of andere lichaamsdelen
- pijnlijke gewrichten of spieren, spierzwakte
- incontinentie, pijn bij urinelozing
- gloed, koorts, rillingen

Bijwerkingen die zelden kunnen voorkomen (bij tussen 1 op de 1000 mensen en 1 op de 10.000 mensen) zijn:

- lage bloedsuikerspiegels
- depressie, opgewondenheid
- tintelend gevoel in de handen en voeten
- wazig zien
- zwelling van de larynx (strottenhoofd)
- buikpijn, diarree, ziekelijk gevoel
- geelzucht, verhoging van de leverenzymen
- huiduitslag, jeuk, roodheid
- geen erectie kunnen krijgen, pijnlijke aanhoudende erecties.

Bijwerkingen die zeer zelden kunnen voorkomen (bij minder dan 1 op de 10.000 mensen) zijn:

- lage concentratie witte bloedcellen: lage concentratie bloedlichaampjes, waardoor men gemakkelijk blauwe plekken oploopt of gaat bloeden

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5 HOE BEWAART U CARDOREG 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN VERWANTE NAMEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en blister.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6 AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen

- Het werkzame bestanddeel is doxazosine (als het mesilaat).
Eén tablet met verlengde afgifte bevat 4,85 mg doxazosinemesilaat wat overeenkomt met 4 mg doxazosine
- De overige bestanddelen zijn polyethyleenoxide, microkristallijne cellulose, povidon, α -tocopherol, colloïdale watervrije siliciumdioxide, natriumstearylfumaraat, methacrylzuur – ethylacrylaatcopolymeer (1:1), macrogol en titaniumdioxide (E171).

Hoe zien Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen eruit en de inhoud van de verpakking:

Cardoreg 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met aan één zijde de inscriptie “DL”.

Zij zijn verkrijgbaar in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen van 28 tabletten [20, 30, 50, 98, 100 of 500 tabletten].

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Per land in te vullen]

Dit geneesmiddel is geautoriseerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen

[In te vullen na voltooiing van de procedure]

Deze bijslijter werd voor het laatst goedgekeurd in [per land in te vullen].