

PRÍLOHA I

ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILY, SPÔSOB PODÁVANIA, ŽIADATELIA, DRŽITELIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V PRÍSLUŠNÝCH ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH

Poznámka: Tento SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov boli pripojené k rozhodnutiu Komisie o predloženej veci podľa článku 29 v súvislosti s liekmi, ktoré obsahujú doxazosínmesilát. Znenie textu zodpovedá verzii platnej v tom čase.

Potom, ako Komisia vydá rozhodnutie, príslušné úrady členských štátov vykonajú potrebné úpravy v informácii o lieku.

Z týchto dôvodov nemusí tento SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov zodpovedať súčasnej verzii.

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Česká republika		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemecko Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	tablety s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Dánsko	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Fínsko Tel: 00358 407 075670 Fax: 00358 94524872		Cargoreg 4 mg depottabletter	4 mg	tablety s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Maďarsko		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Maďarsko Tel: 0036 1 2732730 Fax: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tabletta	4 mg	tablety s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Poľsko		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemecko Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	tablety s predĺženým uvoľňovaním	perorálne

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Slovensko		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemecko Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	tablety s predĺženým uvoľňovaním	perorálne
Spojené kráľovstvo		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemecko Tel: 0049 731 40202 Fax: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	tablety s predĺženým uvoľňovaním	perorálne

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSMONEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV, PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Výbor CHMP dospel k názoru, že v súlade s usmerneniami výboru CHMP bola bioekvivalencia dosiahnutá v uspokojivej miere v dvoch rôznych bioekvivalenčných štúdiách po jednej podanej dávke (štúdia 463/04 a 1995/04-05) a aj po viacerých podaných dávkach (štúdia 5208/02-3). Rozdiely v hodnote T_{max} sú malé a hodnota C_{max} skúšaných tabliet nie je vyššia ako u originálnych tabliet. Nie je pravdepodobné, že by sa tieto rozdiely mohli odzrkadliť v podobe klinicky významných nežiaducich účinkov. V priebehu skúšania preukázal testovaný výrobok stálu výkonnosť pri podaní jednej dávky a predložené výsledky potvrdzujúce ustálený stav boli dostatočne podložené a súčasne reprezentatívne aj pre iné šarže. Štúdia interakcie lieku s jedlom neprebehla v súlade s usmerneniami výboru CHMP. Štúdiou sa však zistilo, že pri podávaní oboch liekov s jedlom sa nezistili klinicky významné rozdiely. Od roku 2002 bolo na trh dodaných viac než 44 000 000 generických tabliet s týmto zložením a tisíce pacientov prešlo z originálneho lieku na generický. Doposiaľ neboli hlásené nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s rýchlejšim uvoľňovaním doxazosínu. Spoločnosť sa navyše zaviazala sledovať liek po jeho uvedení na trh.

Celkove sa dostatočne preukázala základná podobnosť oboch liekov. Akékoľvek ďalšie pochybnosti týkajúce sa tejto základnej podobnosti liekov sa stávajú bezpredmetnými, keďže sa žiadateľ zaviazal sledovať liek aj po jeho uvedení na trh. Výbor CHMP dospel k názoru, že liek sa významne neodlišuje od originálneho lieku, čo sa týka bezpečnosti a účinnosti.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- predmetom tohto konania bolo dospieť k jednotnému záveru, či sa liek Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním v podstatnej miere odlišuje od originálneho lieku vzhľadom na profil uvoľňovania účinnej látky, čo by mohlo viesť k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov ako závraty a hypotenzia, či existujú značné rozdiely vo výkonnosti skúšobných šarží pri podávaní jednej dávky v štúdiách 5208 a 1995, a či sa žiadateľ odchýlil od usmernení výboru CHMP, čo sa týka zostavenia bioekvivalenčných štúdií, najmä vzhľadom na účinky jedla, čo by mohlo viesť k výhradám o primeranej citlivosti pri zisťovaní rozdielov medzi jednotlivými prípravkami,
- nie je pravdepodobné, že by možné rozdiely pozorované medzi originálnym liekom a jeho generickou verziou mohli mať vplyv na informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ako ich navrhol žiadateľ, boli zhodnotené na základe predloženej dokumentácie, odbornej diskusie v rámci výboru a nového znenia textu navrhnutého v aktualizovanej verzii usmernení pre SPC z októbra 2005 a najnovších šablón pre dokumenty týkajúce hodnotenia kvality,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh, na ktoré sa vzťahuje súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, všetko uvedené v prílohe III, pre Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC)

1 NÁZOV LIEKU

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy [pozri Prílohu I]

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg doxazosínu (vo forme mesilátu).

Zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele okrúhle bikonvexné tablety, na jednej strane označené „DL“.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia

Symptomatická liečba benígnej hyperplázie prostaty.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa môžu užívať po jedle alebo na lačno. Tablety sa musia prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom vody. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nesmú žuť, deliť alebo drviť.

Najvyššia odporúčaná dávka je 8 mg doxazosínu raz denne.

Esenciálna hypertenzia:

Dospelí: Obvyklá dávka je 4 mg doxazosínu raz denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 8 mg doxazosínu raz denne.

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa môžu užiť ako samostatné liečivo alebo v kombinácii s inými medicínami, ako napr. s tiazidovými diuretikami, látkami blokujúcimi beta-adrenoceptory, kalciovými antagonistami alebo ACE inhibítorom.

Symptomatická liečba hyperplázie prostaty:

Dospelí: Obvyklá dávka je 4 mg doxazosínu raz denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 8 mg doxazosínu raz denne.

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa môžu používať pri liečbe benígnej prostatickej hyperplázie (BPH) pacientov, ktorí sú buď hypertenzní alebo normotenzní, pretože zmeny krvného tlaku u normotenzných pacientov sú klinicky nevýznamné. U hypertenzných pacientov sa oba stavy liečia súbežne.

Starší pacienti: Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Keďže u pacientov s poruchou funkcie obličiek nedochádza k zmenám vo farmakokinetike a keďže nič nenasvedčuje tomu, že by doxazosín zhoršoval existujúcu poruchu obličiek, môže sa týmto pacientom podávať rovnaká dávka.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa má podávať pacientom s dokázanou poruchou funkcie pečene s osobitnou opatnosťou. Pre nedostatok klinických skúseností s pacientmi, ktorí trpia na ťažkú poruchu pečene, sa používanie tabliet doxazosínu s predĺženým uvoľňovaním neodporúča (pozri časť 4.4).

Deti a adolescenti: Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa neodporúča u pacientov mladších ako 18 rokov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na aktívnu látku, iné chinazolíny (napr. prazosín, terazosín) alebo na niektorú z pomocných látok
- Benígna hyperplázia a súčasné upchatie horných močových ciest, chronické infekcie močového traktu alebo kamene močového mechúra
- Pretekajúci močový mechúr, anúria alebo progredujúca nedostatočnosť obličiek
- Obštrukcia ezofágu alebo GIT v anamnéze alebo zmenšený priemer lúmenu gastrointestinálneho traktu
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s akútnymi chorobami srdca:

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa majú zvlášť opatrne podávať pacientom s nasledujúcimi akútnymi chorobami srdca: Plúcny edém ako výsledok aortálnej alebo mitrálnej stenózy, zlyhanie srdca s vysokým objemom, pravostranné zlyhanie srdca ako výsledok pľúcnej embólie alebo perikardového výpotku a ľavostranná komorová nedostatočnosť s nízkym plniacim tlakom.

U hypertenzných pacientov, ktorí majú jeden alebo viac rizikových faktorov pre vznik kardiovaskulárnej choroby, doxazosín sa nemá pri liečbe používať ako jediný liek prvej voľby hypertenzie, pretože tu hrozí zvýšené riziko rozvinutia srdcového zlyhania.

Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky pacient má byť monitorovaný, aby sa minimalizovala možnosť posturálnych efektov, t. j. hypotenzia a synkopy. U pacientov liečených na benígnu hyperpláziu prostaty a bez hypertenzie sú priemerné zmeny krvného tlaku malé, no hypotenzia, závrat a únava sa vyskytujú u 10 – 20 % pacientov a opuch a dyspnoe sa vyskytujú u menej ako 5 % pacientov. Osobitnú starostlivosť je treba venovať hypotenzným pacientom so známou ortostatickou dysreguláciou, ktorí užívajú tablety doxazosínu s predĺženým uvoľňovaním v rámci liečby benígnej hyperplázie prostaty (BPH). Majú byť informovaní o možnom nebezpečenstve zranenia a o bezpečnostných opatreniach pre minimalizáciu ortostatických symptómov.

Pacienti s poruchou pečene:

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridruženými názvami sa majú podávať so zvýšenou opatnosťou pacientom s príznakmi slabého až mierneho zlyhania pečene (viď časť 5.2). Keďže zatiaľ nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou hepatickou insuficienciou, podávanie doxazosínu tejto skupine pacientov sa neodporúča. Opatnosť je namieste aj vtedy, keď doxazosín sa podáva zároveň s liekmi, ktoré môžu ovplyvniť hepatický metabolizmus (napr. cimetidín).

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa má podávať zvlášť opatrne pacientom s autonómnou diabetickou neuropatiou.

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridruženými názvami môže ovplyvniť aktivitu plazmatického renínu a vylučovanie kyseliny vanilínmandlovej močom. To je treba brať do úvahy pri interpretácii laboratórnych výsledkov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Väzba doxazosínu na plazmatické proteíny je vysoká (98 %). *In vitro* údaje v ľudskej plazme naznačujú, že doxazosín nemá vplyv na proteínové väzby digoxínu, warfarínu, fenytoínu alebo indometacínu. Podávanie doxazosínu s tiazidovými diuretikami, furosemidom, betablokátormi, antibiotikami, perorálnymi hypoglykemickými látkami, urikosurickými látkami alebo antikoagulanciami prebehlo bez nežiaducich liekových interakcií. Doxazosín posilňuje hypotenzný účinok iných antihypertenzív. Nesteroidné antireumatiká alebo estrogény môžu obmedzovať antihypertenzný účinok doxazosínu. Sympatomimetiká môžu obmedziť antihypertenzný účinok doxazosínu; doxazosín môže znížiť krvný tlak a reakciu ciev na dopamín, efedrín, epinefrín, metaraminol, metoxamín a fenylefrín.

Zatiaľ neboli vykonané žiadne štúdie týkajúce sa interakcií s látkami, ktoré majú vplyv na hepatický metabolizmus.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití doxazosínu s predĺženým uvoľňovaním u tehotných žien. Štúdie na zvieratách ukázali znížené prežitie plodov pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa nemajú používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné.

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy je kontraindikovaný počas laktácie, pretože liek sa hromadí v mlieku dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3) a zatiaľ nie sú informácie o vylučovaní tohto lieku do mlieka dojčiacich žien. Naopak, v prípade, že liečba prípravkom Cardoreg 4 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním a pridruženými názvami je nevyhnutná, dojčenie sa musí zastaviť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti riadiť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy má mierny vplyv na schopnosť riadiť a používať stroje, najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich účinkov je spôsobený predovšetkým farmakologickými vlastnosťami lieku. Väčšina nežiaducich účinkov mala prechodný charakter.

Skladba nežiaducich účinkov v klinických skúšaníach s pacientmi s benígnou hyperpláziou prostaty zodpovedá skladbe účinkov, pozorovaných u hypertenzie.

Nežiaduce účinky, o ktorých sa napokon predpokladá, že súvisia s liečbou, sú uvedené podľa orgánových tried telového systému a absolútnych početností. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (>1/10), časté (>1/100, <1/10), menej časté (>1/100, <1/100), zriedkavé (>1/10 000, <1/1000), veľmi zriedkavé (<1/10 000).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi zriedkavé: zníženie počtu erytrocytov, leukocytov a trombocytov

Poruchy metabolizmu a výživy:

Menej časté: smäd, hypokalémia, dna

Zriedkavé: hypoglykémia

Veľmi zriedkavé: zvýšenie urey v sére

Psychiatrické poruchy:

Časté: apatia

Menej časté: nočné mory, amnézia, emocionálna nestálosť

Zriedkavé: depresia, vzrušenosť

Poruchy nervového systému:

Časté: svalové kŕče, únava, nevoľnosť, bolesť hlavy, ospalosť

Menej časté: tras, svalová stuhnutosť

Zriedkavé: parestézia

Ochorenia oka:

Časté: poruchy akomodácie

Menej časté: slzenie, svetloplachosť

Zriedkavé: rozostrené videnie

Poruchy ucha a vnútorného ucha:

Menej časté: tinitus

Poruchy srdca:

Časté: palpitácie, bolesť v hrudi

Menej časté: arytmia, angína pectoris, bradykardia, tachykardia, infarkt myokardu

Cievne poruchy:

Časté: závrat, točenie hlavy, edém, porucha regulácie rovnováhy

Menej časté: posturálna hypotenzia, periférna ischémia, synkopa

Zriedkavé: cerebrovaskulárne poruchy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: dyspnoe, nádcha

Menej časté: krvácanie z nosa, bronchospazmus, kašeľ, faryngitída

Zriedkavé: opuch larynxu

Gastrointestinálne poruchy:

Časté: zápcha, nechutenstvo

Menej časté: anorexia, zvýšená chuť do jedla, poruchy chute

Zriedkavé: abdominálny diskomfort, diarea, vracanie

Poruchy pečene a žľazových ciest:

Zriedkavé: žltáčka, zvýšené hodnoty pečeňových testov

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: alopecie, edém tváre/celkový edém

Zriedkavé: vyrážka, pruritus, purpura

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí:

Menej časté: svalová bolesť, opuchy/bolesti kĺbov, svalová slabosť

Poruchy obličiek a močových ciest:

Časté: časté nutkanie k močeniu, zvýšené močenie, oneskorená ejakulácia

Menej časté: inkontinencia, poruchy močenia, dysúria

Zriedkavé: impotencia, priapizmus

Veľmi zriedkavé: zvýšenie sérového kreatinínu.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: asténia

Menej časté: nával horúčavy, horúčka/zimnica, bledosť

Zriedkavé: nízka telesná teplota u starších osôb

Osobitná opatrnosť:

Na začiatku terapie sa môže vyskytnúť posturálna hypotenzia a v zriedkavých prípadoch synkopa, najmä pri veľmi vysokých dávkach, no tiež v prípade, keď sa liečba obnoví po prestávke.

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Bolesť hlavy, závrat, bezvedomie, synkopa, dyspnoe, hypotenzia, palpitácia, tachykardia, arytmia.

Nauzea, vracanie. Možná je aj hypoglykémia, hypokalémia.

Liečba:

Symptomatická liečba. Častá kontrola krvného tlaku. Keďže doxazosín je pevne viazaný na plazmatické proteíny, dialýza nie je indikovaná.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alfa-adrenoceptorové antagonisty, ATC kód: C02CA04

Hypertenzia :

Podávanie prípravku Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy u hypertenzných pacientov spôsobuje klinicky významné zníženie krvného tlaku ako dôsledok zníženia systémového vaskulárneho odporu. Predpokladá sa, že tento účinok je výsledkom selektívnej blokády alfa-1-adrenoceptorov umiestnených v cievach. S jednou dávkou denne možno dosiahnuť klinicky významné zníženie krvného tlaku cez deň a 24 h po dávke. Stav väčšiny pacientov možno dostať pod kontrolu už úvodnou dávkou prípravku Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridruženými názvami. U pacientov s hypertenziou bol pokles krvného tlaku počas liečby prípravkom Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy obdobný v sediacej aj stojacej polohe.

Pacientov, ktorí boli liečení na hypertenziu tabletami doxazosínu s okamžitým uvoľňovaním, možno presunúť na Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy a dávku podľa potreby titrovať smerom nahor, pričom sa zachováva účinok a tolerabilita.

Počas dlhodobej liečby doxazosínom nebola pozorovaná návykovosť. Počas dlhodobej liečby bol zriedkavo pozorovaný prírastok v aktivite plazmatického renínu a tachykardia.

Doxazosín má priaznivý účinok na krvné lipidy s významným zvýšením pomeru medzi HDL a celkovým cholesterolom (približne 4 – 13 % hodnôt na začiatku klinického skúšania) a významným

znížením celkových glyceridov a celkového cholesterolu. Klinická významnosť týchto zistení je zatiaľ neznáma.

Ukázalo sa, že výsledkom liečby doxazosínom je regresia hypertrofie ľavej komory, inhibícia agregácie krvných doštičiek ako aj zvýšená kapacita tkanivového aktivátora plazminogénu. Klinický význam týchto zistení je ešte neurčitý. Navyše, doxazosín zvyšuje citlivosť inzulínu u pacientov s poruchou citlivosti na inzulín, no aj pokiaľ ide o tieto zistenia ich klinický význam je stále neurčitý.

Ukázalo sa, že doxazosín nemá nežiaduce metabolické účinky a je vhodný pre liečbu pacientov so súčasnou astmou, diabetom, dysfunkciou ľavej komory alebo dnou.

Hyperplázia prostaty:

Podávanie prípravku Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy pacientom s hyperpláziou prostaty vedie k významnému zlepšeniu urodynamiky a symptómov, čo je výsledkom selektívnej blokády alfa-adrenoceptorov nachádzajúcich sa v svalovej strome prostaty, v puzdre a v hrdle močového mechúra.

Väčšinu pacientov s hyperpláziou prostaty spoľahlivo kontroluje už úvodná dávka.

Doxazosín sa ukázal byť efektívnym blokátorom subtypu 1A alfa-adrenoceptorov, ktoré vytvárajú viac ako 70 % adrenergických subtypov v prostate.

V rámci odporúčaného dávkovacieho rozpätia prípravok Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy má iba malý alebo žiaden účinok na krvný tlak u normotenzných pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Po perorálnom podaní terapeutických dávok doxazosín vo forme prípravku Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa dobre absorbuje, pričom píky krvných hladín sa postupne dosahujú 6 až 8 hodín po podaní dávky. Píky plazmatických hladín sú približne jedna tretina pík rovnaných dávok tabliet doxazosínu s okamžitým uvoľnením. Najnižšie hladiny v priebehu 24 hodín sú však obdobné. Pokiaľ ide o farmakokinetické vlastnosti doxazosínu v prípravku Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy, prípravok sa vyznačuje menšími výkyvmi plazmatických hladín. Pomer píku a najnižšej hladiny Cardoregu 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy je u tabliet s predĺženým uvoľňovaním o polovicu menší ako u tabliet s okamžitým uvoľnením doxazosínu.

V rovnovážnom stave relatívna biologická dostupnosť doxazosínu Cardoregu 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy oproti formulácii s okamžitým uvoľňovaním bola 54 % pri 4 mg dávke a 59 % pri 8 mg dávke.

Distribúcia:

Približne 98 % doxazosínu je v plazme viazaných na proteíny.

Biotransformácia:

Doxazosín je podrobený rozsiahlej metabolizácii, pričom < 5 % sa vylúči vo forme nezmeneného produktu. Doxazosín sa metabolizuje najmä O-demetyláciou a hydroxyláciou.

Eliminácia:

Plazmatická eliminácia je dvojfázová s polčasom konečnej eliminácie o dĺžke 22 hodín, čo poskytuje základ pre dávkovanie raz denne.

Pacienti vo vyššom veku :

Farmakokinetické štúdie s doxazosínom u starších pacientov ukázali nie významné odlišnosti v porovnaní s mladšími pacientmi.

Poškodenie obličiek:

Farmakokinetické štúdie s doxazosínom u pacientov s poruchou obličiek tiež ukázali nevýznamné zmeny v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Porucha pečene:

K dispozícii je len málo informácií o účinku medicínálnych produktov, ktoré sú známe svojím vplyvom na metabolizmus pečene (napr. cimetidín), na pacientov s poruchou pečene. V klinickej štúdii s 12 subjektmi s miernou hepatickou poruchou jediná podaná dávka doxazosínu mala za následok zvýšenie AUC o 43 % a zníženie perorálneho klirensu o približne 40 %. Liečba pacientov s hepatickou poruchou doxazosínom si vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické vlastnosti

Predklinické dáta opierajúce sa o konvenčné štúdie bezpečnostnej farmakológie, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity a karcinogenicity neodhalili žiadne špecifické nebezpečenstvo pre človeka. Štúdie na gravidných zajacoch a potkanoch pri denných dávkach, ktoré mali za následok plazmatické koncentrácie 4 a 10-krát väčšie, než akým je vystavený človek (C_{max} a AUC), nepriniesli žiadne dôkazy o poškodení plodu. Dávkovací režim 82 mg/kg/deň (8-násobok dávky, ktorej je vystavený človek) bol spojený s obmedzeným prežívaním plodu.

Štúdie u dojčiacich potkanov, ktorým bola podaná jediná dávka rádioaktívneho doxazosínu, preukázali akumuláciu liečiva v mlieku z prsníka s maximálnou koncentráciou, ktorá bola 20-krát vyššia, ako koncentrácia v plazme matky. Ukázalo sa, že po perorálnom podaní značkovaneho doxazosínu ťarchavým potkanom rádioaktivita prestupovala placentou.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

makrogol
mikrokryštalická celulóza
povidón K 29-32
butylhydroxytoluén (E 321)
 α -tokoferol
bezvodý koloidný oxid kremičitý
nátriumstearyl fumarát

Obal tablety:

kyselina metakrylová – kopolymér etylakrylátu (1:1) 30% disperzia
bezvodý koloidný oxid kremičitý
makrogol 1300 - 1600
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky pre uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkový blister.

Veľkosti balenia: 20, 28, 30, 50, 98, 100 and 500 tabliet s predĺženým uvoľňovaním (normálny blister: 20, 30, 50, 100, 500; kalendárny blister: 28, 98; blister s jednotkovou dávkou: 30 x 1, 50 x 1 a 100 x 1)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy [pozri Prílohu I]
Doxazosin

2. LIEČIVO

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg doxazosínu (vo forme mesilátu),

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
500 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne užívanie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO**

ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. Šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy [pozri Prílohu I]
Doxazosín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. Šarže

5. INÉ

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy [pozri Prílohu I]
(Doxazosín)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Cardoreg 4 ml tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy
3. Ako užívať Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy
6. Ďalšie informácie

1 ČO JE CARDOREG 4 ML TABLETY S PREDĽŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A PRIDRUŽENÉ NÁZVY A NA ČO SA POUŽÍVA

Váš lekár Vám možno predpísal Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy, pretože máte vysoký krvný tlak a ten – ak by ostal bez kontroly – môže zvýšiť nebezpečenstvo srdcovej choroby alebo mŕtvice. Aktívna zložka Vašich tabliet – doxazosín patrí do skupiny liečiv známej ako beta-blokátory. Tieto lieky rozširujú vaše krvné cievy, čím sa uľahčuje Vášmu srdcu plnenie jeho poslania pumpovať cez ne krv. To pomáha znížiť zvýšený krvný tlak.

Váš lekár Vám tiež mohol predpísať Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy, pretože máte zväčšenú prostatickú žľazu (hyperpláziu prostaty). To spôsobuje ťažkosti pri prechode moču. Prostatická žľaza je tesne pod močovým mechúrom mužov. Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy spôsobuje uvoľnenie svalov okolo ústia močového mechúra a prostatickej žľazy, čo uľahčuje prechod moču.

2 SKÔR AKO UŽIJETE CARDOREG 4 MG TABLETY S PREDĽŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A PRIDRUŽENÉ NÁZVY

Neužívajte Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy

- ak ste alergický(á) na doxazosín alebo niektorú z pomocných látok, uvedených nižšie
- ak je vám známe, že ste citlivý na chinazolíny (napr. prazosín, terazosín), ktoré predstavujú rodinu chemických látok, medzi ktoré patrí doxazosín
- ak trpíte alebo ste trpeli niektorou formou obštrukcie zažívacieho traktu

- ak máte infekciu alebo obštrukciu močového traktu alebo močové kamene
- ak máte problémy s obličkami, inkontinenciu pri plnom mechúre (necítite nutkanie na močenie) alebo anúriu (Vaše telo nevytvára žiaden moč)
- alebo ak dojčíte.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Cardoregu 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

- keď trpíte problémami s pečeňou
- keď trpíte akútnou chorobou srdca, ako je pľúcny edém alebo srdcové zlyhanie

Užívanie iných liekov

Vždy by ste mali informovať svojho lekára o akýchkoľvek liekoch, ktoré užívate. Medzi ne patria aj lieky, ktoré ste si sami kúpili, ako aj tie, ktoré Vám predpísal lekár. Niektoré lieky môžu interagovať s prípravkom Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy. Medzi ne patria:

- Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)
- Iné lieky používané pri liečbe vysokého krvného tlaku
- Estrogény
- Dopamín, efedrín, adrenalín, metaraminol, metoxamín, fenylefrín (lieky používané pri liečbe srdcových chorôb)

Užívanie tabliet s predĺženým uvoľňovaním Cardoreg 4 mg a pridružené názvy s jedlom a nápojmi

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sa môžu užívať s jedlom alebo po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy, ak ste tehotná alebo dojčíte. Poradte sa najskôr s Vaším lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy môžu spôsobiť ospalosť. Buďte osobitne opatrný, ak tablety užívate po prvý raz. Ak sa to stane, nešoférujte a neriadte stroje.

3 AKO UŽÍVAŤ CARDOREG 4 MG TABLETY S PREDĽŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A PRIDRUŽENÉ NÁZVY

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy užívajte presne podľa pokynov Vášho lekára. Ak si nie ste istý(á), opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika. Štítok na škatuli Vám napovie, koľko tabliet by ste mali užiť a kedy. Tablety sa majú prehltnúť vcelku s trochou vody. Tablety nedrvtte, ani nežujte.

Dospelí a starší:

Dávkovanie Cardoregu 4 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním a pridružených názvov je rovnaké, keď ich užívate na vysoký krvný tlak alebo na liečbu príznakov hyperplázie prostaty. Obvyklá dávka je jedna tableta denne. Váš lekár môže zvýšiť Vašu dávku na maximálnu odporúčanú dávku dvoch tabliet denne.

Ak užijete viac tabliet Cardoregu 4 mg s predĺženým uvoľňovaním a pridružených názvov ako máte:

Ak užijete priveľa tabliet, najpravdepodobnejšími príznakmi by boli pocit ľahkosti, bezstarostnosti alebo závraty spôsobené poklesom krvného tlaku. Mali by ste si ľahnúť na chrbát s nohami uloženými vyššie ako hlava. Spojte sa ihneď s najbližšou stanicou lekárskej pohotovosti a povedzte lekárovi alebo lekárnikovi, čo sa stalo. Túto písomnú informáciu a zvyšné tablety si zoberte so sebou, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy

Usilujte sa užívať Vaše tablety denne, ako Vám naordinoval lekár. Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužite dve dávky naraz.

Ak prestanete užívať Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy
Neprestaňte užívať váš liek bez toho, aby ste sa poradili so svojim ošetrojúcim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4 MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tablety s predĺženým uvoľňovaním Cardoreg 4 mg a pridružené názvy môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť medzi jedným z 10 a 1 zo 100 ľudí sú:

- svalové kŕče, únava, ospalosť, celkový pocit nevoľnosti, bolesť hlavy
- palpitácie, bolesť v hrudi
- točenie hlavy alebo závrat najmä pri vstávaní zo sedacej alebo ležiacej polohy
- nádcha (tečúci alebo plný nos), nedostatok dychu
- zápcha, porucha zažívania alebo pálenie záhy
- edém (opuch nôh alebo kĺbov)
- zvýšená potreba močenia, zvýšený objem moču, oneskorená ejakulácia
- slabosť

Menej časté nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť medzi jedným zo 100 a 1 z 1000 ľudí sú:

- smäd, nízke hladiny draslíka v krvi, dna
- nočné mory, zabúdanie, zmeny nálady
- tras svalov, svalová stuhnutosť
- slzenie očí, svetloplachosť
- zvonenie alebo hučanie v ušiach
- nepravidelný tep, bolesť v hrudi, pomalý alebo zrýchlený tep srdca,
- točenie hlavy, najmä pri vstávaní zo sedacej alebo ležiacej polohy
- krvácania z nosa, dýchacie ťažkosti, kašeľ, zápal hrdla
- strata chuti alebo zvýšená chuť do jedla, poruchy chuti
- vypadávanie vlasov, opuch tváre alebo iných častí tela
- bolesť v kĺboch alebo svaloch, svalová slabosť
- inkontinencia, bolesť pri močení
- návaly horúčavy, horúčka, zimnica

Zriedkavé nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 z 1000 až 1 z 10 000 ľudí sú:

- nízke hladiny cukru v krvi
- depresia, vzrušenosť
- brnenie v rukách a nohách
- rozostrené videnie
- opuch hrtana (hlasového orgánu)
- bolesť brucha, diarea, pocit choroby
- žltacka, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov
- vyrážka, svrbenie, sčervenanie
- neschopnosť dosiahnuť erekciu, bolestivá pretrvávajúca erekcia

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí sú:

- zníženie počtu bielych krviniek: nízky počet krvných doštičiek, ktoré môže vyústiť do modrín alebo krvácanosti

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5 AKO UCHOVÁVAŤ CARDOREG 4 MG TABLETY S PREDĹŽENÝM UVOĽŇOVANÍM A PRIDRUŽENÉ NÁZVY

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte tablety Cardoregu 4 mg s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri.

Tento medicínálny produkt si nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6 ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahuje Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy:

- Liečivo je doxazosín (vo forme mesilátu).
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4,85 mg doxazosínu mesilátu, čo zodpovedá 4 mg doxazosínu.
- Ďalšie zložky sú: polyetylénoxid, mikrokryštalická celulóza, povidón, α -tokoferol, koloidný bezvodý oxid kremičitý, natriumstearyl fumarát, kyselina metakrylová – kopolymér etylakrylátu (1:1), makrogol a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy a obsah balenia

Cardoreg 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a pridružené názvy sú biele, okrúhle, dvojvyduté tablety s vyrazenými písmenami „DL“ na jednej strane.

Sú dostupné v PVC/PVDC/hliníkových blistrových baleniach po 28 tabletách [20, 30, 50, 98, 100 and 500 tabletách].

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

[Vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte]

Tento liekový produkt je zaregistrovaný v členských štátoch EEA pod nasledujúcimi názvami:

[Vyplní sa po dokončení procedúry]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v [vyplní sa podľa situácie v príslušnom štáte].