

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV UPORABE ZDRAVILA, VLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so bili priloženi k odločbi Komisije v zvezi z napotitvenim postopkom, ki je bil sprožen v skladu z členom 29, za zdravila, ki vsebujejo doksazosinmezilat. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo informacije o zdravilu posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije.

Zaradi tega je možno, da ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ne predstavljajo trenutno veljavnega besedila.

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Vlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Češka republika		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemčija Tel: 0049 731 40202 Faks: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralno
Danska	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finska Tel: 00358 407 075670 Faks: 00358 94524872		Cargoreg 4 mg depottabletter	4 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralno
Madžarska		Ratiopharm Hungaria Kft. Uzoki utca 36/a 1145 Budapest, Madžarska Tel: 0036 1 2732730 Faks: 0036 1 2732731	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg tableta	4 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralno
Poljska		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemčija Tel: 0049 731 40202 Faks: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard PR4	4 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralno

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Vlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Slovaška		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemčija Tel: 0049 731 40202 Faks: 0049 731 4027330	Doxazosin-ratiopharm retard 4 mg	4 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralno
Združeno kraljestvo		Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Nemčija Tel: 0049 731 40202 Faks: 0049 731 4027330	DoxaCard XL 4 mg prolonged release tablets	4 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralno

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA(OV) GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EMEA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I)

CHMP je menil, da je bila bioekvivalenca po uporabi enega odmerka zadostno dokazana v dveh različnih bioekvivalenčnih raziskavah (raziskavi 463/04 in 1995/04-05) in po uporabi večkratnega odmerka (raziskava 5208/02-3) v skladu s smernicami CHMP. Opažene razlike v T_{max} so zmerne in C_{max} testnih tablet ni višji kot v inovativnem zdravilu. Ni pričakovati, da bi posledica teh razlik lahko bili klinično pomembni neželeni učinki. Testni izdelek je pokazal konsistentne učinke pri enkratnem odmerjanju v vseh raziskavah, zagotovljena pa je bila zadostna gotovost, da so predloženi rezultati o stalnem stanju reprezentativni tudi za druge serije. Raziskava o medsebojnem delovanju s hrano ni bila izvedena v skladu s smernicami CHMP. Rezultati te raziskave pa so nakazali, da ni pomembnih kliničnih razlik med obema zdraviloma, če se jemljeta s hrano. Od leta 2002 je bilo na trg danih več kot 44.000.000 generičnih tablet tega pripravka in tisoče uporabnikov je originatorjevo zdravilo zamenjalo z generičnim izdelkom. Do sedaj niso poročali o neželenih učinkih, ki bi bili morebiti povezani s hitrejšim sproščanjem doksazosina. Podjetje pa se je tudi zavezalo, da bo izvajalo postmarketinški nadzor.

Bistvena podobnost je bila na koncu zadostno dokazana. Kakršnekoli dodatne dvome v zvezi z bistveno podobnostjo bo razrešila vlagateljeva zavezanost k postmarketinškemu nadzoru. CHMP je mnenja, da se zdravilo, kar se tiče učinkovitosti in varnosti, ne razlikuje pomembno od originatorjevega zdravila.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega

- Namen napotitve je bil doseči soglasje o tem, ali se zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, kar se tiče profila sproščanja, pomembno razlikuje od originatorjevega zdravila, in ali je možnost pojavov neželenih učinkov, kot so omotica in hipotenzija, morebiti povečana; nadalje ali so bile razlike v rezultatih iz študij 5208 in 1995 testnih serij pri enkratnem odmerjanju pomembne, ter končno ali se je vlagatelj oddaljil od smernic CHMP pri oblikovanju bioekvivalenčnih raziskav, zlasti kar se tiče učinka, ki bi ga lahko imela hrana na ustrezno občutljivost za zaznavanje razlik med zdraviloma,
- Ni verjetno, da bi morebitne razlike, opažene med referenčnim zdravilom in generičnimi izdelki, vplivale na informacije v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC),
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in Navodila za uporabo, kot jih je predlagal vlagatelj, so bili ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije, znanstvene razprave znotraj Odbora in novega besedila, predlaganega v posodobljenih smernicah o SPC iz oktobra 2005 ter zadnje predloge QRD,

je CHMP za Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil odobritev dovoljenj za promet z zdravilom, za katere so Povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in Navodila za uporabo opredeljeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z napisom "DL" na eni strani.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

Simptomatsko zdravljenje benigne prostatične hiperplazije prostate.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine. Tablete s podaljšanim sproščanjem se ne smejo žvečiti, prepoloviti ali zdrobiti.

Največji priporočeni odmerek je 8 mg doksazosina enkrat dnevno.

Esencialna hipertenzija:

Odrasli: Običajno 4 mg doksazosina enkrat dnevno. Po potrebi se lahko odmerek poveča na 8 mg doksazosina enkrat dnevno.

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili, npr. tiazidnimi diuretiki, blokatorji beta-adrenergičnih receptorjev, kalcijevimi antagonisti ali zaviralci ACE.

Simptomatsko zdravljenje prostatične hiperplazije prostate:

Odrasli: Običajno 4 mg doksazosina enkrat dnevno. Po potrebi se lahko odmerek poveča na 8 mg doksazosina enkrat dnevno.

Spremembe krvnega tlaka pri normotenzivnih bolnikih so klinično nepomembne, zato se lahko zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena uporablja pri hipertenzivnih in tudi pri normotenzivnih bolnikih z benigno prostatično hiperplazijo prostate (BPH - benign prostatic hyperplasia). Pri hipertenzivnih bolnikih obe bolezni zdravimo hkrati.

Starejši bolniki: Isti odmerek kot za odrasle.

Bolniki z ledvično okvaro: Pri bolnikih z ledvično okvaro ni sprememb farmakokinetike in ni znakov, da doksazosin poslabša obstoječo ledvično okvaro, zato se pri teh bolnikih lahko uporabi običajni odmerki.

Bolniki z jetrno okvaro: Bolnikom z jetrno okvaro je treba zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena dajati posebno previdno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato se uporaba tablet doksazosina s podaljšanim sproščanjem pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki: Uporaba zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri bolnikih, mlajših od 18 let, se ne priporoča. ni priporočena.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge kinazoline (npr. prazosin, terazosin) ali katero koli pomožno snov;
- benigna prostatična hiperplazija prostate in sočasna obstrukcija zgornjih sečil, kronična okužba sečil ali kamni v mehurju;
- prelivna inkontinenca, anurija ali progresivna ledvična insuficienca;
- eozofagealna ali gastrointestinalna obstrukcija v anamnezi ali zmanjšan premer lumna prebavil;
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z akutnimi srčnimi boleznimi:

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je treba dajati posebno previdno bolnikom z naslednjimi akutnimi srčnimi boleznimi: pljučni edem, ki je posledica aortne ali mitralne stenoze, srčna odpoved pri velikem minutnem volumnu, desnostranska srčna odpoved, ki je posledica pljučne embolije ali perikardnega izliva, in levostranska ventrikularna srčna insuficienca z nizkim tlakom polnjenja srca.

Doksazosin se zaradi morebitnega povečanega tveganja za nastanek srčne odpovedi ne sme uporabljati, kot prvo zdravilo izbora za samostojno zdravljenje hipertenzije pri bolnikih s hipertenzijo in enim ali več dejavniki tveganja za nastanek kardiovaskularnih bolezni.

Na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka je treba bolnika opazovati, da bi zmanjšali morebitno tveganje posturalnih učinkov, npr. hipotenzije in sinkope. Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi benigne prostatične hiperplazije prostate in ki niso hipertenzivni, so spremembe srednje vrednosti krvnega tlaka majhne, vendar pri 10–20 % bolnikov pride do hipotenzije, vrtoglavice in utrujenosti, pri manj kot 5 % pa do edema in dispneje. Pri hipotenzivnih bolnikih ali bolnikih z znano ortostatsko disregulacijo, ki jemljejo tablete doksazosina s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje benigne prostatične hiperplazije prostate (BPH), je treba biti posebno previden. Treba jih je opozoriti na morebitno tveganje poškodb in obvestiti o ukrepih za zmanjševanje ortostatskih simptomov.

Bolniki z jetrno okvaro:

Pri bolnikih z manjšo do zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena odmerjati previdno (glejte poglavje 5.2). Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato se uporaba pri teh bolnikih ne priporoča. Previdnost je priporočljiva tudi, kadar se doksazosin uporablja sočasno z zdravili, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin).

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je treba pri bolnikih z diabetično avtonomno nevropatijo uporabljati previdno.

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena lahko vpliva na aktivnost renina v plazmi in izločanje vanilil-mandljeve kisline z urinom. To je treba upoštevati pri analizi laboratorijskih podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksazosin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (98 %). Podatki *in vitro* na človeški plazmi kažejo, da doksazosin ne vpliva na vezavo digoksina, varfarina, fenitoina ali indometacina na beljakovine. Doksazosin so brez neželenih interakcij z zdravili uporabljali sočasno s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, beta-blokatorji, antibiotiki, peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili, urikozuriki in antikoagulantmi. Doksazosin okrepi učinek drugih antihipertenzivov na nižanje krvnega tlaka. Nesteroidni antirevmatiki ali estrogeni lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek doksazosina. Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek doksazosina, doksazosin lahko zniža krvni tlak in reakcije ožilja na dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, metoksamin in fenilefrin.

Študij o interakcijah s snovmi, ki vplivajo na jetrno presnovo, niso opravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi tablet doksazosina s podaljšanim sproščanjem pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih odmerkih pokazale zmanjšano preživetje fetusov (glejte poglavje 5.3). Zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je med dojenjem kontraindicirano, ker se zdravilo kopiči v mleku doječih podgan (glejte poglavje 5.3), o izločanju zdravila v mleko pri človeku pa ni podatkov. Če je zdravljenje z zdravilom Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena neizogibno, je treba dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Pojav neželenih učinkov je večinoma posledica farmakoloških lastnosti zdravila. Večina neželenih učinkov je bilo prehodnih.

Profil neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z benigno prostatično hiperplazijo prostate je bil podoben kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Neželeni učinki, za katere menijo, da so vsaj morda povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj po organskih sistemih in absolutni pogostosti pojavljanja. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redki: zmanjšanje števila eritrocitov, levkocitov in trombocitov

Presnovne in prehranske motnje:

Občasni: žeja, hipokaliemija, protin

Redki: hipoglikemija
Zelo redki: zvišanepovečanje vrednosti uree v serumu

Psihiatrične motnje:
Pogosti: apatija
Občasni: nočne more, amnezija, čustvena nestabilnost
Redki: depresija, agitacija

Bolezni živčevja:
Pogosti: mišični krči, utrujenost, splošno slabo počutje, glavobol, somnolenca
Občasni: tremor, otrdelost mišic
Redki: parestezija

Očesne bolezni:
Pogosti: motnje akomodacije
Občasni: solzenje, fotofobija
Redki: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:
Občasni: tinitus

Srčne bolezni:
Pogosti: palpitacije, bolečine v prsnem košu
Občasni: aritmija, angina pectoris, bradikardija, tahikardija, miokardni infarkt

Žilne bolezni:
Pogosti: omotica, vrtoglavica, edem, ortostatska disregulacija
Občasni: posturalna hipotenzija, periferna ishemija, sinkopa
Redki: cerebrovaskularne motnje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:
Pogosti: dispneja, rinitis
Občasni: epistaksa, bronhospazmi, kašelj, faringitis
Redki: edem grla

Bolezni prebavil:
Pogosti: zaprtje, dispepsija
Občasni: anoreksija, povečan apetit, motnje okušanja
Redki: neprijeten občutek v trebuhu, driska, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:
Redki: ikterus, zvišanepovečane vrednosti jetrnih encimov

Bolezni kože in podkožja:
Občasni: alopecija, edem obraza/splošni edem
Redki: izpuščaj, pruritus, purpura

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti:
Občasni: bolečine v mišicah, otekanje sklepov/artralgija, šibkost mišic

Bolezni sečil:
Pogosti: pogost občutek potrebe po uriniranju, pogostejše uriniranje, zapoznela ejakulacija
Občasni: inkontinenca, motnje uriniranja, disurija
Redki: impotenca, priapizem
Zelo redki: zvišanepovečane vrednosti kreatinina v serumu

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: astenija

Občasni: vročinski oblivi, zvišana/povečana telesna temperatura/mrzlica, bledost

Redki: nizka telesna temperatura pri starejših bolnikih

Posebno opozorilo:

Na začetku zdravljenja lahko pride do posturalne hipotenzije in redko do sinkope, zlasti pri zelo velikih odmerkih, vendar tudi pri ponovnem zdravljenju po premoru.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Glavobol, vrtoglavica, izguba zavesti, sinkopa, dispneja, hipotenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija. Navzea, bruhanje. Možna hipoglikemija, hipokaliemija.

Zdravljenje:

Simptomatsko zdravljenje. Temeljiti nadzor krvnega tlaka. Doksazosin se močno veže na beljakovine v plazmi, zato dializa ni indicirana.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci alfa-adrenergičnih receptorjev.

Oznaka ATC: C02CA04.

Hipertenzija:

Uporaba zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri hipertenzivnih bolnikih povzroča klinično pomembno znižanje krvnega tlaka zaradi zmanjšanja sistemskega žilnega upora. Menijo, da je ta učinek posledica selektivnega blokiranja alfa-adrenergičnih receptorjev v žilah. Pri odmerjanju enkrat dnevno je klinično pomembno znižanje krvnega tlaka prisotno ves dan in 24 ur po odmerku. Pri večini bolnikov za nadzor bolezni zadostuje začetni odmerek 4 mg zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena. Pri bolnikih s hipertenzijo je bilo med zdravljenjem z zdravilom Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena znižanje krvnega tlaka v sedečem in stoječem položaju podobno.

Bolniki, ki jemljejo tablete doksazosina s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena. Odmerek se lahko poveča, pri tem pa se ohranita učinek in toleranca.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s tabletami doksazosina niso opazili habituacije. Pri dolgotrajnem zdravljenju so redko opazili povečanje aktivnosti renina v plazmi in tahikardijo.

Doksazosin ima ugoden učinek na lipide v krvi ter pomembno poveča razmerje holesterola HDL in skupnega holesterola (pribl. 4–13 % izhodiščne vrednosti), pomembno pa zmanjša količino skupnih gliceridov in skupnega holesterola. Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.

Pokazali so, da zdravljenje z doksazosinom zmanjša hipertrofijo levega prekata, zavira agregacijo trombocitov in poveča zmogljivost tkivnega aktivatorja plazminogena. Klinični pomen teh ugotovitev

še ni znan. Poleg tega doksazosin poveča občutljivost za insulin pri bolnikih z okvarjeno občutljivostjo za insulin, vendar tudi klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.

Pokazali so, da doksazosin nima neželenih presnovnih učinkov in da je primeren za zdravljenje bolnikov, ki imajo hkrati astmo, diabetes, disfunkcijo levega prekata ali protin.

Prostatična hiperplazija prostate:

Uporaba zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri bolnikih s prostatično hiperplazijo prostate pomembno izboljša urokinamiko in simptome zaradi selektivnega blokiranja alfa-adrenergičnih receptorjev v mišični stromi prostate, kapsuli in vratu mehurja.

Pri večini bolnikov s prostatično hiperplazijo prostate za nadzor bolezni zadostuje začetni odmerek.

Doksazosin je učinkovit blokator podtipa 1A alfa-adrenergičnih receptorjev, ki tvorijo več kot 70 % adrenergičnih podtipov v prostati.

Znotraj priporočenega intervala odmerkov ima zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena pri normotenzivnih bolnikih z benigno prostatično hiperplazijo prostate (BPH) le manjši učinek na krvni tlak ali pa ga sploh nima.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se doksazosin v zdravilu Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena dobro absorbira, najvišje koncentracije v plazmi pa so postopoma dosežene v 6 do 8 urah po odmerjanju. Najvišje koncentracije v plazmi so približno ena tretjina koncentracij po uporabi enakega odmerka tablet doksazosina s takojšnjim sproščanjem. Po 24 urah so koncentracije pred naslednjim odmerkom pri obeh formulacijah podobne. Farmakokinetične lastnosti doksazosina v zdravilu Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena so vzrok za manjše razlike pri koncentracijah v plazmi. Razmerje največjih koncentracij in koncentracij pred naslednjim odmerkom pri zdravilu Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je manjše kot polovica razmerja pri tabletah doksazosina s takojšnjim sproščanjem.

V stanju dinamičnega ravnovesja je relativna biološka uporabnost doksazosina v zdravilu Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena 54 % relativne biološke uporabnosti doksazosina v tabletah s takojšnjim sproščanjem, pri odmerku 8 mg pa 59 %.

Porazdelitev:

Približno 98 % doksazosina se veže na beljakovine v plazmi.

Biološka transformacija:

V veliki meri se doksazosin presnavlja, v nespremenjeni obliki se ga izloči < 5 %. Doksazosin se presnavlja predvsem z O-demetilacijo in hidroksilacijo.

Izločanje:

Izločanje iz plazme je dvofazno, končni razpolovni čas izločanja je 22 ur, kar omogoča odmerjanje enkrat dnevno.

Starejši bolniki:

Farmakokinetične študije doksazosina pri starejših bolnikih niso pokazale pomembnih razlik v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Bolniki z ledvično okvaro:

Farmakokinetične študije tablet doksazosina pri bolnikih z ledvično okvaro niso pokazale pomembnih razlik v primerjavi z uporabo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z jetrno okvaro:

Podatki o bolnikih z jetrno okvaro in učinku zdravil, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin), so omejeni. V klinični študiji pri 12 bolnikih z zmerno jetrno okvaro je uporaba enega odmerka doksazosina povzročila povečanje vrednosti AUC za 43 % in zmanjšanje peroralnega očistka za približno 40 %. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro z doksazosinom je treba biti previden (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na brijih kuncih in podganah, pri katerih so uporabili dnevne odmerke, ki so povzročili koncentracije v plazmi, pri katerih so bile vrednosti C_{max} 4-krat, vrednosti AUC pa 10-krat večje od izpostavljenosti pri človeku, niso pokazale dokazov za poškodbe ploda. Odmerki 82 mg/kg/dan (8-kratna izpostavljenost pri človeku) so bili povezani z zmanjšanim preživetjem fetusov.

V študijah na doječih podganah, ki so jim dali enkratni peroralni odmerek radioaktivnega doksazosina, so ugotovili kopičenje v mleku, kjer je bila največja koncentracija približno 20-krat večja od koncentracije v plazmi matere. Ugotovili so, da po peroralni uporabi označenega doksazosina pri brijih podganah, radioaktivnost prehaja v placento.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Makrogol
Celuloza, mikrokristalna
Povidon K 29-32
Butilhidroksitoluen (E 321)
 α -tokoferol
Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
Natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

Kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija
Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
Makrogol 1300-1600
Titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija.

Velikosti pakiranj: 20, 28, 30, 50, 98, 100 in 500 tablet s podaljšanim sproščanjem (navadni pretisni omot: 20, 30, 50, 100, 500; pretisni omot z natisnjenim koledarjem: 28, 98; pretisni omot s posameznimi tabletami: 30 x 1, 50 x 1 in 100 x 1).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]
doksazosin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 tablet s podaljšanim sproščanjem
28 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
98 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem
500 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]
doksazosin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena [glejte Dodatek I]
(doksazosin)

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga NE smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena
3. Kako jemati zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena
6. Dodatne informacije

1 KAJ JE ZDRAVILO CARDOREG 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravnik vam je morda predpisal zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena, ker imate visok krvni tlak, ki, če se ne zdravi, lahko poveča tveganje za nastanek srčne bolezni ali možganske kapi. Zdravilna učinkovina v tabletah, doksazosin, spada v skupino zdravil, znanih kot alfa-blokatorji. Ta zdravila delujejo tako, da razširijo krvne žile, kar srcu olajša črpanje krvi skozi njene. Tako se zniža krvni tlak.

Morda pa so vam predpisali zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena, ker imate povečano prostato (prostatično hiperplazijo prostate). Zaradi tega je uriniranje oteženo. Prostata leži pod mehurjem pri moških. Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena deluje tako, da sprošča mišice okoli izvodila mehurja in prostate, kar olajša uriniranje.

2 KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO CARDOREG 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

Ne jemljite zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena:

- če ste alergični na doksazosin ali katero koli zgoraj navedeno sestavino zdravila;
- če veste, da ste občutljivi za kinazoline (npr. prazosin, terazosin), kemijsko skupino zdravil, v katero spada doksazosin;
- če imate ali ste imeli kakršno koli obliko zapore prebavil;
- če imate kakršno koli obliko zapore prebavil ali kamne v mehurju;

- če imate težave z ledvicami, prelivno inkontinenco (ne čutite potrebe po uriniranju) ali anurijo (vaše telo ne proizvaja urina);
- če dojite.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena:

- če imate težave z jetri;
- če imate akutno srčno bolezen, kot je pljučni edem ali srčna odpoved;

Jemanje drugih zdravil

Vedno obvestite zdravnika o vseh zdravilih, ki jih jemljete. Obvestiti ga morate o vseh zdravilih, ki ste jih kupili sami, in zdravilih, ki vam jih je predpisal zdravnik. Nekatera zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena. Mednje spadajo:

- nesteroidni antirevmatiki;
- druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- estrogeni;
- dopamin, efedrin, adrenalin, metaraminol, metoksamin, fenilefrin (zdravila za zdravljenje boleznih srca).

Jemanje zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena se lahko jemlje s hrano ali po njej.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ne jemljite, če ste noseči ali če dojite. Preden ga vzamete, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena lahko povzročijo dremavost. Bodite posebno previdni ob začetku jemanja tablet. Če ste dremavi, ne vozite avtomobila in ne upravljajte s stroji.

3 KAKO JEMATI ZDRAVILO CARDOREG 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

Pri jemanju zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Na nalepki na škatli bo napisano, koliko tablet morate vzeti in kdaj. Tablete je treba pogoltniti cele s kozarcem vode. Tablet ne zdrobite ali žvečite.

Odrasli in starejši bolniki:

Odmerek zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena je enak, ne glede na to, ali ga jemljete za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali simptomov prostatične hiperplazije prostate. Običajni odmerek je ena tableta vsak dan. Zdravnik vam lahko odmerek poveča na največji priporočeni odmerek, dve tableti dnevno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena, kot bi smeli

Če vzamete preveč tablet, sta najverjetnejša simptoma občutek omotice ali vrtoglavice zaradi znižanja krvnega tlaka. Ulezite se na tla, stopala pa postavite višje kot glavo. Takoj obiščite najbližji nezgodni oddelek ali obvestite zdravnika ali farmacevta. S seboj vzemite to navodilo in morebitne preostale tablete, da bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena Poskušajte jemati tablete vsak dan, kakor vam je predpisano. Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dveh odmerkov hkrati.

Če ste prenehali jemati zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena Zdravila ne prenehajte jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4 MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (ki se pojavijo pri več kot 1 osebi od 10 in manj kot 1 osebi od 100) so:

- mišični krči, utrujenost, zaspanost, splošno slabo počutje, glavobol;
- razbijanje srcalpitacije, bolečine v prsnem košu;
- omotica ali vrtoglavica, zlasti pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja;
- rinitis (izcedek iz nosu ali zamašen nos), zasoplost;
- zaprtje, prebavne motnje ali zgaga;
- edem (otekanje stopal ali gležnjev);
- povečana potreba po uriniranju, povečana prostornina izločenega urina, zapoznela ejakulacija;
- šibkost.

Občasni neželeni učinki (ki se pojavijo pri več kot 1 osebi od 100 in manj kot 1 osebi od 1.000) so:

- žeja, nizke ravni kalija v krvi, protin;
- nočne more, izguba spomina, spremembe razpoloženja;
- tresenje, otrdelost mišic;
- solzenje oči, preobčutljivost za svetlobo;
- zvenenje ali hrup v ušesih;
- neredno bitje srca, angina, počasno ali hitro bitje srca;
- omedlevica, zlasti pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja;
- krvavitve iz nosu, težave pri dihanju, kašelj, vnetje grla;
- zmanjšanje ali povečanje apetita, motnje okušanja;
- izguba las, otekanje obraza in drugih delov telesa;
- bolečine v sklepih ali mišicah, mišična šibkost;
- inkontinenca, bolečine pri uriniranju;
- vročinski oblivi, zvišanapovečana telesna temperatura, mrzlica.

Redki neželeni učinki (ki se pojavijo pri več kot 1 osebi od 1000 in manj kot 1 osebi od 10.000) so:

- nizke ravni sladkorja v krvi;
- depresija, nemir;
- mravljinčenje v rokah in stopalih;
- zamegljen vid;
- otekanje grla;
- bolečine v trebuhu, driska, slabost;
- zlatenica, povečani jetrni encimi;
- izpuščaj, srbenje, rdečica;
- nezmožnost doseganja erekcije, boleče vztrajne erekcije.

Zelo redki neželeni učinki (ki se pojavijo pri manj kot 1 osebi od 10.000) so:

- majhno število levkocitov, majhno število trombocitov, zaradi katerega lažje pride do podplutb ali krvavitev.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5 SHRANJEVANJE ZDRAVILA CARDOREG 4 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravil ne smete odstraniti v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena:

- Zdravilna učinkovina je doksazosin (v obliki mesilata).
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4,85 mg doksazosinijevega mesilata, kar ustreza 4 mg doksazosina.
- Pomožne snovi so polietilenoksid, mikrokristalna celuloza, povidon, α -tokoferol, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), makrogol in titanov dioksid (E 171).

Izgled zdravila Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena in vsebina pakiranja

Zdravilo Cardoreg 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena so bele, okrogle, bikonveksne tablete z reliefnim napisom "DL" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih oмотih iz PVC/PVDC/aluminija z 28 tabletami [20, 30, 50, 98, 100 in 500 tabletami].

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

[Izpolni država članica]

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

[Podatke je treba dopolniti ob zaključku postopka]

Navodilo je bilo odobreno [Izpolni država članica].