

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАРДУРА XL 4 mg таблетки с изменено освобождаване
CARDURA XL 4 mg modified-release tablets
КАРДУРА XL 8 mg таблетки с изменено освобождаване
CARDURA XL 8 mg modified-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5589, 31.08.09
	39 / 22.06.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: доксазосин (*doxazosin*)

Доксазосин таблетки с изменено освобождаване съдържат доксазосинов мезилат (*doxazosin mesylate*), еквивалентен на 4 mg или 8 mg доксазосин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония

Доксазосин таблетки с изменено освобождаване е показан за лечение на хипертония и може да бъде използван като самостоятелно средство за контролиране на кръвното налягане при болшинството пациенти. При пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира само с едно лекарство, доксазосин може да се използва в комбинация с тиазидни диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти или АСЕ-инхибитори.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Доксазосин таблетки с изменено освобождаване е показан за лечение на клиничните симптоми при доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП) и при намален уринарен ток, свързан с ДХП. Доксазосин таблетки с изменено освобождаване може да се използва при пациенти с ДХП, които са хипертензивни или нормотензивни. Докато промените в кръвното налягане при нормотензивни пациенти с ДХП са клинично незначими, то при пациенти с хипертония и ДХП двете състояния са били лекувани ефективно с монотерапия с доксазосин таблетки с изменено освобождаване.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

Доксазосин таблетки с изменено освобождаване може да се приема с или без храна.

Таблетките с изменено освобождаване трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или раздробяват таблетките (вижте точка

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба: *Информация за пациента*).

За постигане на оптимален ефект от лечението с доксазосин може да са необходими до 4 седмици. Ако е необходимо, след този период дозата може да се повиши до 8 mg веднъж дневно, според отговора от страна на пациента.

Максималната препоръчвана доза е 8 mg веднъж дневно.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчва се обичайната доза за възрастни.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Поради това, че фармакокинетиката на доксазосин не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност и няма данни, че доксазосин влошава съществуваща бъбречна дисфункция, обичайната доза може да се използва при тези пациенти.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Вижте точка 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.**

Употреба при деца

Безопасността и ефикасността на доксазосин при деца не е установена.

4.3. Противопоказания

Доксазосин таблетки с изменено освобождаване е противопоказан при:

- (1) Пациенти с установена свръхчувствителност към квиназолини, (напр. празозин, теразозин, доксазосин) или към някое от помощните вещества
- (2) Пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония
- (3) Пациенти с ДХП и съпътстващи застойни промени в горните уринарни пътища, хронична инфекция на уринарния тракт или камъни в пикочния мехур
- (4) Пациенти с анамнеза за гастроинтестинална обструкция, обструкция на хранопровода или някаква степен на намален диаметър на лумена на гастроинтестиналния тракт¹
- (5) По време на кърмене (вижте точка 4.6)²
- (6) Пациенти с хипотония³

Доксазосин е противопоказан като монотерапия при пациенти с незадържане на урина в резултат на препълнен пикочен мехур или анурия с или без прогресивна бъбречна недостатъчност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Информация за пациента: Пациентите трябва да бъдат информирани, че доксазосин таблетки трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или разтрошават таблетките.

При някои лекарствени форми с изменено освобождаване, активното вещество е обгърнато от инертна, неабсорбируема обвивка, която е създадена, за да контролира освобождаването на лекарството за удължен период. След преминаване през гастроинтестиналния тракт, празната обвивка на таблетката се изхвърля от тялото. Пациентите трябва да се съветват да не се тревожат, ако случайно забележат във фецеса си нещо, което наподобява таблетка.

¹ Само за пациенти, приемащи таблетки с изменено освобождаване

² Само за показание хипертония

³ Само за показание доброкачествена хиперплазия на простатата

Необичайно кратък период на преминаване през гастроинтестиналния тракт (напр. в следствие на хирургическа резекция може да доведе до непълна абсорбция. С оглед на дългия полуживот на доксazosин, клиничната значимост на този факт е неясна.

Начало на лечението: Във връзка с качествата на доксazosин като алфа-блоккер, при пациентите може да бъде наблюдавана постурална хипотония, изразяваща се в замайване и слабост или в редки случаи краткотрайна загуба на съзнание (синкоп), особено в началото на лечението. Поради тази причина, разумна лекарска практика е проследяване на кръвното налягане в началото на терапията, целящо минимизиране на възможните ортостатични ефекти. Пациентът трябва да бъде предупреден в началото на терапията с доксazosин да избягва ситуации, в които може да се нарани, ако почувства замайване или слабост.

Употреба при пациенти с остри сърдечни заболявания: Както при всички други вазодилаторни антихипертензивни средства, разумна лекарска практика е да се обърне внимание, когато доксazosин се приема от пациенти със следните остри сърдечни заболявания:

- белодробен оток, дължащ се на аортна или митрална стеноза;
- сърдечна недостатъчност с висок дебит;
- десностранна сърдечна недостатъчност, дължаща се на белодробен емболизъм или перикарден излив;
- левокамерна сърдечна недостатъчност с ниско пълнещо налягане.

Употреба при пациенти с чернодробна недостатъчност: Както всяко лекарство, изцяло метаболизирано от черния дроб, доксazosин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с данни за увредена чернодробна функция. Тъй като няма клиничен опит при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, употребата при тези пациенти не се препоръчва.

Употреба с инхибитори на фосфо-диестераза-5 (PDE-5 инхибитори)

Едновременното приложение на доксazosин и PDE-5 инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил) изисква повишено внимание, тъй като и двете лекарства имат съдоразширяващ ефект и при някои пациенти това може да доведе до симптоматична хипотония. За да се намали рискът от ортостатична хипотония е препоръчително започване на лечение с PDE-5 инхибитори само ако пациентът е хемодинамично стабилизирани на терапия с алфа-блоккер. Препоръчва се също така да се започне лечение с PDE-5 инхибитор с най-ниската възможна доза и да се спазва 6-часов интервал от приема на доксazosин. Не са проведени проучвания с лекарствените форми с удължено освобождаване на доксazosин.

Употреба при пациенти, на които предстои операция за катаракта: Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница) се наблюдава по време на операция за катаракта при някои пациенти, приемащи или приемали тамсулозин. Получени са също изолирани съобщения с други алфа-1-блокери и възможността за клас-ефект не може да се изключи. Тъй като ИФИС може да доведе до увеличение на честотата на усложненията, по време на операция за катаракта, настояща или минала употреба на алфа-1-блокери трябва да бъде съобщена на очния хирург преди самата операция.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на доксazosин с PDE-5 инхибитор може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Не са провеждани проучвания с лекарствените форми с удължено освобождаване на доксazosин.

Доксazosин се свързва във висока степен с плазмените протеини (98%). *In vitro* данни с човешка плазма показват, че доксazosин не повлиява свързването с плазмените протеини на дигоксин, варфарин, фенитоин или индометацин.

В клиничната практика конвенционален доксazosин е бил прилаган без да са наблюдавани нежелани лекарствени взаимодействия с тиазидни диуретици, фуросемид, бета-блокери, нестероидни противовъзпалителни средства, антибиотици, перорални хипогликемични лекарства, урикозурични агенти или антикоагуланти. Няма обаче представени данни от официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

Доксazosин потенцира понижавашото действие върху кръвното налягане на други алфа-блокери и други антихипертензивни средства.

При отворено, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с 22 здрави доброволци мъже, приложението на единична доза от 1 mg доксazosин в ден 1 от четиридневен период на приложение на перорален циметидин (400 mg два пъти дневно) доведе до 10% увеличение на средната AUC на доксazosин, но без статистически значими промени в средната C_{max} и средния полуживот на доксazosин. 10%-ното увеличение на средната AUC на доксazosин, прилаган едновременно с циметидин, е в рамките на интериндивидуалната вариация (27%) на средната AUC за доксazosин, прилаган с плацебо.

4.6. Бременност и кърмене

За показание хипертония: Поради липса на адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, безопасността на доксazosин по време на бременност все още не е установена. Следователно, доксazosин трябва да се използва само когато потенциалната полза превишава риска. Независимо че не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания с животни, при използване на изключително високи дози е наблюдавана намалена преживяемост на плода при животни (вижте точка 5.3).

Доксazosин е противопоказан по време на кърмене, тъй като лекарството кумулира в кърмата на кърмещи плъхове и няма информация за екскрецията му в кърмата на кърмещи жени.

Също така, майките трябва да спрат да кърмят, ако е необходимо лечение с доксazosин (вижте точка 5.3).

За показание доброкачествена хиперплазия на простатата: Тази точка е неприложима.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Използваните честоти са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA база данни на системно- органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Инфекции и инфестации</i>	Чести	Инфекция на дихателните пътища, инфекция на пикочните пътища
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната</i>	Нечести	Алергична лекарствена реакция

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
CARDURA XL 4 mg and 8 mg modified-release tablets

<i>система</i>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Нечести	Анорексия, подагра, увеличен апетит
<i>Психични нарушения</i>	Нечести	Тревожност, депресия, безсъние
	Много редки	Възбуда, нервност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Замаяност, главоболие, сънливост
	Нечести	Мозъчно-съдов инцидент, хипоестезия, синкоп, тремор
	Много редки	Постурална замаяност, парестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Много редки	Замъглено зрение
	С неизвестна честота	Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (вижте точка 4.4)
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	Чести	Вертиго
	Нечести	Тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>	Чести	Сърцебиене, тахикардия
	Нечести	Стенокардия, инфаркт на миокарда
	Много редки	Брадикардия, сърдечни аритмии
<i>Съдови нарушения</i>	Чести	Хипотония, постурална хипотония
	Много редки	Горещи вълни
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Бронхит, кашлица, диспнея, ринит
	Нечести	Епистаксис
	Много редки	Бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Коремна болка, диспепсия, сухота в устата, гадене
	Нечести	Запек, диария, флатуленция, повръщане, гастроентерит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Нечести	Абнормни резултати от изследвания на чернодробната функция
	Много редки	Холестаза, хепатит, жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Пруритус
	Нечести	Кожен обрив
	Много редки	Алоpecia, пурпура, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Болки в гърба, миалгия
	Нечести	Артралгия

	Редки	Мускулни крампи, мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Чести	Цистит, уринна инконтиненция
	Нечести	Дизурия, хематурия, често уриниране
	Много редки	Нарушено уриниране, никтурия, полиурия, повишена диуреза
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Нечести	Импотентност
	Много редки	Гинекомастия, приапизъм
	С неизвестна честота	Ретроградна еякулация
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Астения, болки в гърдите, грипни симптоми, периферен оток
	Нечести	Болка, оток на лицето
	Много редки	Уморяемост, отпадналост
<i>Изследвания</i>	Нечести	Увеличаване на теллото

4.9. Предозиране

В случай, че предозирането доведе до хипотония, пациентът трябва незабавно да се постави по гръб, като главата се разположи на по-ниско ниво от тялото. При необходимост се предприемат допълнителни мерки в зависимост от конкретния случай. Тъй като доксazosин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата не е показана.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код: C02CA 04

Хипертония

Приемът на доксazosин с изменено освобождаване при пациенти с хипертония води до клинично значимо понижаване на кръвното налягане в резултат от намаляване на системното съдово съпротивление. Счита се, че този ефект е в резултат от селективната блокада на алфа-1-адренорецепторите, намиращи се в кръвоносните съдове. При еднократно дневно дозиране се наблюдава клинично значимо понижаване на кръвното налягане в рамките на деня и до 24 часа след прием на дозата. Голямата част от пациентите се контролират с първоначално приложената доза от 4 mg доксazosин с изменено освобождаване. При пациенти с хипертония кръвното налягане по време на лечение с доксazosин с изменено освобождаване е било сходно в легнало и изправено положение.

Пациентите, лекувани за хипертония със стандартен доксazosин, могат да преминат на лечение с доксazosин с изменено освобождаване и при необходимост дозата да се увеличи, за да се поддържат ефективността и поносимостта.

За разлика от неселективните алфа-адренорецепторни блокери не се наблюдава толерантност при дългосрочно лечение с доксазосин с изменено освобождаване. При продължително лечение се наблюдават нечесто повишения в активността на плазмения ренин и тахикардия.

Доксазосин оказва благоприятно влияние върху кръвните липиди със значително повишение в съотношението HDL/общ холестерол и значително понижение в общите триглицериди и общия холестерол. Ето защо, това се счита за предимство пред диуретиците и бета-блокери, които оказват негативно влияние върху тези параметри. Въз основа на установената връзка между хипертонията и кръвните липиди с коронарно сърдечно заболяване, благоприятните ефекти на лечението с доксазосин върху кръвното налягане и липидите показват редуция на риска от развитие на коронарно сърдечно заболяване.

Установено е, че терапията с доксазосин води до обратно развитие на левокамерната хипертрофия, потискане на тромбоцитната агрегация и усилване на активността на тъканния плазминогенен активатор. В допълнение, доксазосин подобрява инсулиновата чувствителност при пациенти с това нарушение.

Доксазосин е показал липса на нежелани метаболитни ефекти и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет, левокамерна дисфункция и подагра.

In vitro проучване е показало антиоксидантните свойства на 6'- и 7'-хидроксидни метаболитите на доксазосин при концентрации от 5 микромола.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Приложението на доксазосин с изменено освобождаване при пациенти със симптоматична ДХП подобрява в значителна степен уродинамиката и симптомите. Счита се, че ефектът при ДХП е резултат от селективно блокиране на алфа-адренорецепторите, които са локализираны в мускулната строма и капсулата на простатната жлеза и шийката на пикочния мехур.

Доказано е, че доксазосин с изменено освобождаване е ефективен блокатор на 1А подтипа на алфа-1-адренорецепторите, представляващи над 70% от подтиповете в простатата. Това се отнася за действието при пациенти с ДХП.

Доксазосин с изменено освобождаване показва постоянна ефективност и безопасност при дългосрочно лечение на ДХП.

Доксазосин с изменено освобождаване, приеман в препоръчания дозов режим, проявява незначителен до липсващ ефект върху кръвното налягане при нормотензивни пациенти.

В контролирано клинично проучване за ДХП лечението с доксазосин при пациенти със сексуална дисфункция е довело до подобреното на сексуалната функция.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози, доксазосин с изменено освобождаване се абсорбира добре с пикови кръвни нива достигани постепенно между 8-ия и 9-ия час след приема. Пиковите плазмени нива са приблизително една трета от тези, наблюдавани при приложение на същата доза стандартни доксазосин таблетки. Най-ниските нива на 24-ия час обаче са сходни.

Фармакокинетичните характеристики на доксазосин с изменено освобождаване водят до по-плавен плазмен профил.

Съотношението пикови/минимални плазмени концентрации на доксazosин с изменено освобождаване е по-малко от половината спрямо това на стандартни доксazosин таблетки.

При равновесно състояние относителната бионаличност на доксazosин с изменено освобождаване в сравнение със стандартната лекарствена форма е 54% при доза 4 mg и 59% при доза 8 mg.

Фармакокинетичните проучвания с доксazosин с изменено освобождаване при пациенти в напреднала възраст са показали, че няма значими отклонения в сравнение с по-млади пациенти.

Биотрансформация/Елиминиране

Плазмената елиминация е бифазна с краен елиминационен полуживот 22 часа, което прави лекарството подходящо за еднократно дневно приложение. Доксazosин екстензивно се метаболизира и < 5% се екскретира под формата на непроменено лекарство.

Фармакокинетичните проучвания със стандартен доксazosин при пациенти с бъбречно увреждане не показват значими отклонения в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане и за ефекта на лекарства, за които е известно, че повлияват чернодробния метаболизъм (напр. циметидин). В клинично проучване с 12 пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане след приложение на еднократна доза доксazosин е налице повишаване на AUC с 43% и намаляване на реалния перорален клирънс с 40%. Както при всяко лекарство, изцяло метаболизирано от черния дроб, доксazosин трябва да се прилага с внимание при пациенти с данни за променена чернодробна функция (вижте точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Приблизително 98% от доксazosин е свързан с плазмените протеини.

Доксazosин основно се метаболизира чрез O-деметилация и хидроксилация.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза

Продължителен прием на доксazosин с храна (до 24 месеца) в максимално толерирани дози от 40 mg/kg/дневно при плъхове и 120 mg/kg/дневно при мишки не представя доказателства за канцерогенен потенциал. Най-високите дози, оценени в проучвания с плъхове и мишки, се свързват с AUC (показател за системна експозиция), които са съответно 8 и 4 пъти по-високи от AUC при хора при доза от 16 mg дневно.

Мутагенеза

Проучванията за мутагенност не показват ефекти, свързани с лекарството или неговите метаболити, нито на хромозомно, нито на субхромозомно ниво.

Нарушения на фертилитета

Проучвания при плъхове показват намален фертилитет при мъжки индивиди, приемали доксazosин в перорални дози от 20 (но не 5 или 10) mg/kg/дневно, около 4 пъти AUC експозиции, получени с доза от 12 mg/дневно при хора. Този ефект е бил обратим в рамките на две седмици от прекратяване на приема на лекарството. Няма съобщения за нефекти на доксazosин върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Полиетиленов оксид, натриев хлорид, хидроксипропилметилцелулоза, червен железен оксид (E172), магнезиев стеарат, целулозен ацетат, Макрогол 3350, Опадри бяло, черно мастило

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката

Доксazosин 4 mg и 8 mg таблетки с изменено освобождаване се предлагат в опаковки съдържащи 28 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, Англия CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Кардура XL 4mg таблетки с изменено освобождаване – 20000758
Кардура XL 8mg таблетки с изменено освобождаване – 20000759

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

15/12/2000

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>