

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАРДУРА 1 mg таблетки
CARDURA 1 mg tablets
КАРДУРА 2 mg таблетки
CARDURA 2 mg tablets
КАРДУРА 4 mg таблетки
CARDURA 4 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	5576-5578 / 31.08.09
Одобрено:	39 / 22.06.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: доказосин (*doxazosin*)

Всяка таблетка от 1 mg съдържа 1,213 mg доказосинов мезилат (*doxazosin mesylate*), еквивалентен на 1 mg доказосин.

Всяка таблетка от 2 mg съдържа 2,43 mg доказосинов мезилат (*doxazosin mesylate*), еквивалентен на 2 mg доказосин.

Всяка таблетка от 4 mg съдържа 4,85 mg доказосинов мезилат (*doxazosin mesylate*), еквивалентен на 4 mg доказосин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетки 1 mg – бели, кръгли, двойно изпъкнали, маркирани с CN1 на едната страна и PFIZER на другата.

Таблетки 2 mg – бели, продълговати, двойно изпъкнали, маркирани с CN2 на едната страна и PFIZER на другата.

Таблетки 4 mg – бели, ромбоидни, двойно изпъкнали, маркирани с CN4 на едната страна и PFIZER на другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Доказосин 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, доказосин може да се използва в комбинация с тиазидни диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти или ACE-инхибитори.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Доказосин е показан за лечение на клиничните симптоми при доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП) и при намален уринарен ток, свързан с ДХП. Доказосин 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 доказосин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

Доксазосин може да се прилага сутрин или вечер.

Хипертония

Пълният диапазон на дозиране на доксазосин е 1-16 mg дневно. Препоръчително е лечението да започне с 1 mg приеман веднъж дневно за една или две седмици, за да се сведе до минимум риска от възникване на постурална хипотония и/или синкоп (вижте точка 4.4 **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**). След това дозата може да се увеличи на 2 mg веднъж дневно за още една или две седмици. При необходимост след това дневната доза трябва да се увеличава постепенно през еднакви интервали на 4 mg, 8 mg и 16 mg в зависимост от отговора на пациента за достигане на желаното намаляване на кръвното налягане. Обичайната доза е 2-4 mg дневно.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Началната препоръчвана доза на доксазосин е 1 mg, приета еднократно дневно, за да се сведе до минимум рискът от възникване на постурална хипотония и/или синкоп (вижте точка 4.4 **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**). В зависимост от индивидуалната уродинамика на пациента и симптоматиката на ДХБ дозата може да се увеличи на 2 mg, а след това на 4 mg до максималната препоръчвана доза от 8 mg. Препоръчваният интервал на титриране е 1-2 седмици. Обичайната препоръчвана доза е 2-4 mg дневно.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчва се обичайната доза при 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 предпазни мерки при употреба.**

Употреба при деца

Безопасността и ефикасността на доксазосин при деца не е установена.

4.3 Противопоказания

Доксазосин 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) По време на кърмене (вижте точка 4.6)¹
(5) Пациенти с хипотония²

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

Начало на лечението: Във връзка с качествата на доксазосин като алфа-блокатор, 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 доксазосин 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 доксазосин 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, доксазосин 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 доксазосин и PDE-5 инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил) изисква повишено внимание, тъй като и двете лекарства имат съдоразширяващ ефект и при някои пациенти 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-блокатор. 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 доксазосин. Не са провеждани проучвания с лекарствените форми с удължено освобождаване на доксазосин.

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 операция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на доксазосин и PDE-5 инхибитор може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

¹ Само за показание хипертония

² Само за показание доброкачествена хиперплазия на простатата

при употреба). Не са провеждани проучвания с лекарствените форми с удължено освобождаване на доксазосин.

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

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

Доксазосин 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 доксазосин в ден 1 от четиридневен период на приложение на перорален циметидин (400 mg два пъти дневно) доведе до 10% увеличение на средната AUC на доксазосин, но без статистически значими промени в средната C_{max} и средния полуживот на доксазосин. 10%-ното увеличение на средната AUC на доксазосин, прилаган едновременно с циметидин, е в рамките на интериндивидуалната вариация (27%) на средната AUC за доксазосин, прилаган с плацебо.

4.6 Бременност и кърмене

За показание хипертония: Поради липса на адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, безопасността на доксазосин по време на бременност все още не е установена. Следователно, доксазосин 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 Предклинични данни за безопасност).

Доксазосин 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 доксазосин (вижте точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

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 ($< 1/10\ 000$).

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Cardura 1 mg; 2mg; 4 mg tablets

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 система</i>	Нечести	Алергична лекарствена реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Чести	
	Нечести	Подагра, увеличен апетит, анорексия
<i>Психични нарушения</i>	Чести	
	Нечести	Възбуда, депресия, тревожност, безсъние, нервност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Много чести	
	Чести	Сънливост, замаяност, главоболие
	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
	Нечести	
	Много редки	Горещи вълни
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Бронхит, кашлица, диспнея, ринит
	Нечести	Епистаксис

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Cardura 1 mg; 2mg; 4 mg tablets

	Много редки	Бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Коремна болка, диспепсия, сухота в устата, гадене
	Нечести	Запек, флатуленция, повръщане, гастроентерит, диария
<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	Уртикария, алопеция, пурпура
<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, често уриниране, хематурия
	Редки	Полиурия
	Много редки	Повишена диуреза, нарушено уриниране, никтурия
<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 доксазосин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата не е показана.

Ако тази мярка е незадоволителна, шокът трябва първо да се лекува с плазмозаместители. Ако е необходимо да се използва вазопресорно средство. Бъбречната функция трябва да се проследява и подпомага при необходимост.

Тъй като доксазосин се свързва във висока степен с плазмените протеини, не се назначава диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Хипертония

Приемът на доксазосин при пациенти с хипертония води до клинично значимо понижение 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 понижение на кръвното налягане в рамките на деня и до 24 часа след прием на дозата. Кръвното налягане намалява постепенно, като максималните понижения обикновено настъпват 2-6 часа след прием на дозата. При пациенти с хипертония кръвното налягане по време на лечение с доксазосин е било сходно в легнало и в изправено положение. За разлика от неселективните алфа-адреноблокери, не се наблюдава толерантност при дългосрочно лечение с доксазосин. 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 на 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 плазминоген 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, захарен диабет, левокамерна дисфункция и подагра.

In vitro проучване показва антиоксидантните свойства на 6'- и 7'-хидрокси метаболитите на доксазосин при концентрации от 5 микромола.

В контролирано клинично проучване при пациенти с хипертония, лечението с доксазосин се свързва с подобряване на еректилната дисфункция. Освен това, пациентите, които са приемали доксазосин, са съобщили по-малко нови случаи на еректилна дисфункция от тези, които са приемали други антихипертензивни средства.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Приложението на доксазосин 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, локализирани в мускулната строма и капсулата на простатната жлеза и шийката на пикочния мехур.

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

Доксазосин показва постоянна ефикасност и безопасност при дългосрочно лечение на ДХП (т.е. до 48 месеца).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози доксазосин се абсорбира добре с пикови кръвни нива, които настъпват след около 2 часа.

Биотрансформация/Елиминиране

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

Фармакокинетичните проучвания със стандартен доксазосин при пациенти с бъбречно увреждане не показват значими отклонение 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 доксазосин е налице повишаване на AUC с 43% и намаляване на реалния перорален клирънс с 40%. Както при всяко лекарство, изцяло метаболизирано от черния дроб, доксазосин трябва да се прилага с внимание при пациенти с данни за променена чернодробна функция (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Приблизително 98% от доксазосин е свързан с плазмените протеини.

Доксазосин основно се метаболизира от О-деметилация и хидроксиляция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза

Продължителен прием на доксазосин 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 карциногенен потенциал. Най-високите дози, оценени в проучвания при 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 доксазосин 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 каквито и да било ефекти на доксазосин върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурил сулфат и натриев нишестен глюколат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

30 таблетки в блистери

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Кардура 1 mg таблетки – 9600207
Кардура 2 mg таблетки – 9600208
Кардура 4 mg таблетки – 9600209

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25/07/2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>