

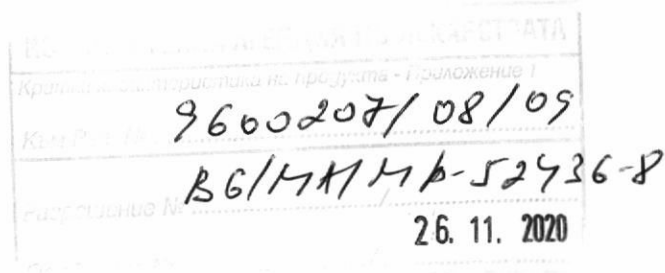
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 1 mg съдържа 40 mg лактоза монохидрат, еквивалентно на 33,33% от масата на таблетката, както и 0,06 mg натрий.

Всяка таблетка от 2 mg съдържа 40 mg лактоза монохидрат, еквивалентно на 33,33% от масата на таблетката, както и 0,06 mg натрий.

Всяка таблетка от 4 mg съдържа 80 mg лактоза монохидрат, еквивалентно на 33,33% от масата на таблетката, както и 0,12 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките от 1 mg са бели, кръгли, двойноизпъкнали, маркирани с "CN1" от едната страна и "PFIZER" от другата.

Таблетките от 2 mg са бели, продълговати, двойноизпъкнали, маркирани с "CN2" от едната страна и "PFIZER" от другата.

Таблетките от 4 mg са бели, ромбоидни, двойноизпъкнали, маркирани с "CN4" от едната страна и "PFIZER" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Доксазосин 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 ACE-инхибитори.



Доброкачествена хиперплазия на простатата

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Доксазосин може да се прилага сутрин или вечер.

Хипертония

Пълният диапазон на дозиране на доксазосин е 1 mg до 16 mg дневно. Препоръчително е лечението да започне с 1 mg веднъж дневно за 1 или 2 седмици, за да се сведе до минимум рискът от възникване на постурална хипотония и/или синкоп (вж. точка 4.4). След това дозата може да се увеличи на 2 mg веднъж дневно за още 1 или 2 седмици. При необходимост след това дневната доза трябва да се увеличава постепенно през еднакви интервали до 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 mg до 4 mg веднъж дневно.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Началната препоръчителна доза на доксазосин е 1 mg веднъж дневно, за да се сведе до минимум рискът от възникване на постурална хипотония и/или синкоп (вж. точка 4.4). В зависимост от индивидуалната уродинамика на пациента и симптоматиката на ДХП дозата може да се увеличи до 2 mg, а след това до 4 mg, до достигане на максималната препоръчителна доза от 8 mg. Препоръчваният интервал на титриране е 1 до 2 седмици. Обичайната препоръчителна доза е 2 mg до 4 mg веднъж дневно.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се обичайната доза при възрастни.

Бъбречно увреждане

Тъй като 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.

Чернодробно увреждане

Вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на доксазосин при деца не са установени.



4.3 Противопоказания

Доксазосин е противопоказан при:

- (1) Пациенти с установена свръхчувствителност към квиназолини (напр. празозин, теразозин, доксазосин) или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- (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 хипотония¹

Доксазосин е противопоказан като монотерапия при пациенти с незадържане на урина в резултат на препълнен пикочен мехур или анурия, със 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-блокери, при пациентите може да бъде наблюдавана постурална хипотония, изразяваща се в замаяване и слабост, или в редки случаи, 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 постурални ефекти. Пациентът трябва да бъде предупреден да избягва ситуации, в които може да се нарани, ако почувства замаяване или слабост при започване на терапията с доксазосин.

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 налягане на напъване.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

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 тежко чернодробно увреждане, употребата при тези пациенти не се препоръчва.

Употреба с инхибитори на фосфодиестераза-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 могат да доведат 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-блокери. 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 лекарствени форми с удължено освобождаване на доксазосин.

Употреба при пациенти, на които предстои операция на катаракта

Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница) се наблюдава по време на операция на катаракта при някои пациенти, приемащи или приемали:

¹ Само за показание доброкачествена хиперплазия на простатата



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 увеличена честота на усложнения по време на операция на катаракта, трябва да се съобщи на очния хирург преди операцията за настояща или минала употреба на алфа-1 блокери.

Приапизъм

Съобщава се за продължителни ерекции и приапизъм при посмаркетинговия опит с алфа-1 блокери, включително доксазосин. Ако приапизмът не се лекува незабавно, той може да доведе до увреждане на тъканите на пениса и трайна загуба на потентност, поради което пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ.

Скрининг за рак на простатата

Карциномът на простатата причинява много от симптомите, свързани с ДХП, като двете заболявания могат да протичат едновременно. Следователно, трябва да се изключи възможността за рак на простатата преди започване на лечение с доксазосин за лечение на ДХП.

Информация за помощните вещества

Таблетките Кардура съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Таблетките Кардура съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

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 (вж. точка 4.4). Не са провеждани проучвания с лекарствените форми с удължено освобождаване на доксазосин.

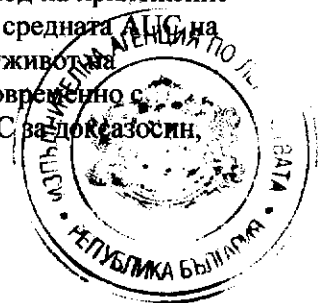
Доксазосин се свързва във висока степен с плазмените протеини (98%). *In vitro* данни с човешка плазма показват, че доксазосин не повлиява свързването с плазмените протеини на дигоксин, варфарин, фенитоин или индометацин.

In vitro проучванията предполагат, че доксазосин е субстрат на цитохром P450 3A4 (CYP 3A4). Необходимо е повишено внимание, когато доксазосин се прилага едновременно с мощен инхибитор на CYP 3A4, като кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин или вориконазол (вж. точка 5.2).

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 данни от официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

Доксазосин потенцира понижаващото действие върху кръвното налягане на други алфа-блокери и други антихипертензивни лекарства.

В 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) е довел до 10% увеличение на средната AUC на доксазосин, и 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Хипертония

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

Кърмене

Хипертония

Има доказателства, че екскрецията на доксамосин в кърмата е много ниска (с относителна доза на кърмене по-малко от 1%). Количеството на данните при хора, обаче, е много ограничено. Рискът за новороденото или кърмачето не може да бъде изключен и затова доксамосин трябва да се използва, само когато по мнението на лекуващия лекар потенциалната полза превишава възможния риск.

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.

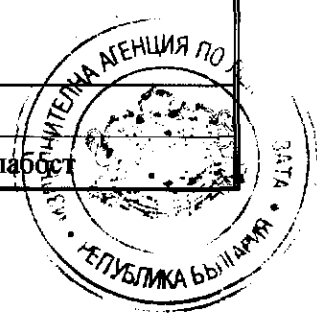
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Използваните честоти са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системо-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>	Нечести	Подагра, увеличен апетит, анорексия
<i>Психични нарушения</i>	Нечести	Възбуда, депресия, тревожност, безсъние, нервност



MedDRA системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Нарушения на нервната система</i>	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 (вж. 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>Стомашино-чревни нарушения</i>	Чести	Коремна болка, диспепсия, сухота в устата, гадене
	Нечести	Запек, флатуленция, повръщане, гастроентерит, диария
<i>Хепатобилиарни 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, алоpecia, пурпура
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Болки в гърба, миалгия
	Нечести	Артралгия
	Редки	Мускулни крампи, мускулна слабост



MedDRA системно-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Чести	Цистит, уринарна 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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В случай че предозирането доведе до хипотония, пациентът трябва незабавно да се постави в легнало положение 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.

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

Тъй като доксazosин 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: C02CA04



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 кратък елиминационен полуживот 22 часа, което прави лекарството подходящо за еднократно дневно приложение. Доксазосин се метаболизира в значителна степен и <5% се екскретира под формата на непроменено лекарство.

Фармакокинетичните проучвания 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 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 (вж. точка 4.4).

Приблизително 98% от доксазосин е свързан с плазмените протеини.

Доксазосин основно се метаболизира чрез O-деметилация и хидроксилация. Доксазосин се метаболизира в голяма степен в черния дроб. *In vitro* проучвания предполагат, че основният път на елиминиране е чрез CYP 3A4. Метаболитните пътища чрез CYP 2D6 и CYP 2C9 обаче също имат роля в елиминирането му, но в по-малка степен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

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 проучванията при плъхове и мишки, се свързват с AUC (показател за системна експозиция), които са съответно 8 пъти и 4 пъти по-високи от AUC при хора при доза от 16 mg дневно.

Мутагенност

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

Нарушения на фертилитета

Проучванията при плъхове показват намален фертилитет при мъжки индивиди, приемали доксазосин в перорални дози от 20 mg/kg/дневно (но не 5 или 10 mg/kg/дневно), около 4 пъти AUC при хора с доза от 12 mg/дневно. Този ефект е бил обратим в рамките на 2 седмици от прекратяване на приема на лекарството. Няма съобщения за каквито и да било ефекти на доксазосин върху мъжкия фертилитет при хора.



Кърмене

Проучванията при кърмещи плъхове, на които е дадена единична перорална доза 1 mg/kg [2-¹⁴C]-доксазосин, показват, че доксазосин се акумулира в кърмата на плъховете с максимална концентрация около 20 пъти по-висока в сравнение с майчината плазмена концентрация.

За повече информация вижте точка 4.6.

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 Вид и съдържание на опаковката

30 таблетки в блистери.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Нидерландия

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

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2002 г.

Дата на последно подновяване: 11 октомври 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

EU CSP 21.11.2008
PSUSA/1169/201512
DE/H/xxxx/WS/535

