

2010-06-28 EJ

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARDURA, 2 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Doxazosinum

1 tabletki zawiera 2 mg doksazosyny (w postaci metanosulfonianu doksazosyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Preparat Cardura jest wskazany w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego.
- objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę. Zależnie od skuteczności dawka może być w indywidualnych przypadkach zwiększona po 1 do 2 tygodni do 2 mg doksazosyny raz na dobę, następnie do 4 mg doksazosyny raz na dobę, wreszcie do 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym wynosi 2 do 4 mg doksazosyny raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 16 mg doksazosyny na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dzień 1–8	rano	1 mg doksazosyny
Dzień 9–14	rano	2 mg doksazosyny

Następnie zaleca się zwiększanie dawki do wymaganej dawki podtrzymującej.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)

Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4). W razie potrzeby dawka może być zwiększona po 1 do 2 tygodni do 2 mg doksazosyny raz na dobę, a następnie do 4 mg doksazosyny raz na dobę, w zależności od reakcji pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dzień 1–8 1 tabletki Cardura 1 mg (1 mg doksazosyny) raz na dobę

Dzień 9–14 2 tabletki Cardura 1 mg (2 mg doksazosyny) raz na dobę

Następnie można indywidualnie zwiększać dawkę do wymaganej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku, w tej grupie pacjentów można stosować normalne dawkowanie. Jednakże dawka leku powinna być możliwie jak najmniejsza, zaś zwiększanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek:

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów można stosować normalne dawkowanie. Jednakże dawka leku powinna być możliwie jak najmniejsza, zaś zwiększanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą. Ponieważ doksazosyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, nie może być usuwana przez dializę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Podczas podawania doksazosyny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u dzieci:

Z uwagi na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego, stosowanie doksazosyny u dzieci nie jest zalecane.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Czas trwania terapii określa lekarz.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu Cardura jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na pochodne chinazoliny (takie jak prazosyna, terazosyna, doksazosyna) lub jakąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- u pacjentów z niedociśnieniem lub niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie;
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie ortostatyczne

Rozpoczęcie leczenia: Z uwagi na właściwości α -adrenolityczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić hipotonia ortostatyczna, objawiająca się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub, rzadko, utratą przytomności (omdlenia). Zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca: Podobnie jak w przypadku pozostałych leków α -adrenolitycznych i innych leków rozszerzających naczynia, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi ciężkimi chorobami serca:

- obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej,
- niewydolność serca przy wysokiej pojemności wyrzutowej,
- prawokomorowa niewydolność serca spowodowana zatorom płucnym lub wysiękiem osierdziowym,
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania.

U pacjentów z ciężką chorobą wieńcową serca, szybkie i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może powodować zaostrzenie dolegliwości dusznicowych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby: Podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Z uwagi na brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie leku tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami PDE-5: Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorem PDE-5 należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowej hipotonii.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Uwaga:

Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicą pęcherza moczowego nie powinni być leczeni preparatem Cardura.

Zgodnie z ostrożną praktyką medyczną leki z tej grupy nie powinny być podawane pacjentom z przepełnieniem pęcherza, bezmoczem lub postępującą niewydolnością nerek.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Obserwowano następujące interakcje leku Cardura podawanego jednocześnie z następującymi lekami lub substancjami:

Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny może być nasilone przez:

- inne leki obniżające ciśnienie;
- leki rozszerzające naczynia, lub azotany;
- inhibitory PDE-5 (np. sildenafil) (patrz punkt 4.4).

Działanie przeciwnadciśnieniowe doksazosyny może być osłabione przez:

- leki z grupy NLPZ;
- estrogeny;
- sympatykomimetyki.

Doksazosyna może osłabiać działanie dopaminy, efedryny, epinefryny, metaraminolu, metoksaminy oraz fenylefryny na ciśnienie tętnicze krwi oraz naczynia. Ponieważ nie ma danych dotyczących interakcji z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna), zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w podawaniu tych leków z doksazosyną.

Doksazosyna wiąże się z białkami osocza w 98%. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, by doksazosyna wpływała na wiązanie z białkami osocza digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny.

Podczas podawania leku Cardura w badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, betablokerami, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże brak jest danych z oficjalnych badań nad interakcjami leków.

Doksazosyna może zwiększać aktywność reninową osocza oraz wydalanie kwasu wanilinomigdałowego z moczem. Należy wziąć to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań laboratoryjnych.

4.6. Ciąża lub laktacja

Brak danych dotyczących stosowania doksazosyny u kobiet ciężarnych. Przed zastosowaniem leku należy rozważyć potencjalne korzyści dla matki w stosunku do ryzyka dla płodu.

Nie wiadomo, czy doksazosyna po podaniu doustnym przenika do mleka kobiecego, jednakże dane z badań przedklinicznych wskazują, że doksazosyna jest obecna w mleku szczurzym. Ze względu na nieznaną możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, należy zdecydować o zaprzestaniu karmienia piersią lub odstawieniu leku. Stosowanie doksazosyny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Z uwagi na indywidualne reakcje na doksazosynę, zdolność do wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, lub wykonywanie szczególnych rodzajów pracy wymagających utrzymywania równowagi może być pogorszone, szczególnie na początku leczenia, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny lek lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	anoreksja, skaza moczanowa, pragnienie
Zaburzenia psychiczne	często	niepokój, bezsenność, nerwowość
	niezbyt często	pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	bóle głowy
	często	zawroty głowy, parestezje, senność, apatia
	niezbyt często	przeczulica, omdlenia, drżenie, sztywność mięśni, zaburzenie smaku, koszmary nocne, utrata pamięci
Zaburzenia oka	często	zaburzenia akomodacji
	niezbyt często	łzawienie, światłowstręt
	rzadko	zamglone widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	szum w uszach
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej
	niezbyt często	zawał serca, omdlenia, dusznica bolesna, arytmia
	bardzo rzadko	bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	często	hipotonia ortostatyczna, obrzęki
	niezbyt często	niedokrwienie obwodowe

	rzadko	zaburzenia mózgowo-naczyniowe
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	często	duszność, zatkany nos
	niezbyt często	skurcz oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, krwawienie z nosa
	rzadko	obrzęk krtani
	bardzo rzadko	nieżyt nosa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	często	bóle brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, nudności, zaparcia
	niezbyt często	wzdęcia, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, żółtaczka
	rzadko	zapalenie wątroby, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	łysienie, świąd, plamica, wysypka
	bardzo rzadko	pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	skurcze mięśni
	niezbyt często	bóle stawów, bóle pleców, bóle mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz
	niezbyt często	nieutrzymanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, dysuria, wielomocz
	bardzo rzadko	krwiomocz, nyktynuria, zwiększone stężenie kreatyniny w moczu i osoczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	rzadko	priapizm, impotencja, wsteczna ejakulacji
	bardzo rzadko	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk uogólniony
	niezbyt często	bóle, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, błądność
	rzadko	obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku
Badania diagnostyczne	niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie masy ciała
	rzadko	hipoglikemia
	bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania prowadzącego do niedociśnienia należy podjąć czynności podtrzymujące układ sercowo-naczyniowy. Przywrócenie ciśnienia tętniczego krwi oraz normalizację tętna można osiągnąć poprzez ułożenie pacjenta na plecach.

Jeśli powyższe środki są niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość osocza. W razie konieczności należy następnie podać leki wazopresyjne. Należy monitorować czynność nerek i w razie potrzeby podjąć działania podtrzymujące. Ponieważ doksazosyna wiąże się w wysokim stopniu z białkami, dializa jako metoda leczenia przedawkowania nie jest wskazana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwnadciśnieniowe; kod ATC: C02CA04

Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego; kod ATC: G04CA

Doksazosyna działa rozszerzająco na naczynia poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych α_1 -adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.

Po podaniu jednorazowej dawki dobowej działanie leku utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą w tym czasie wystąpić reakcje ortostatyczne. Maksymalne działanie leku następuje po 2–6 godzinach po podaniu. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wartość ciśnienia krwi podczas podawania doksazosyny była podobna w pozycji stojącej i leżącej.

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie leku wynika z selektywnego blokowania receptorów α_1 -adrenergicznych w mięśniach gruczołu krokowego i pęcherza moczowego.

Nie stwierdzono rozwijania się tolerancji na lek. Rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna wywiera korzystny wpływ na lipidy, umiarkowanie obniżając stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w osoczu. Obserwowano umiarkowane zwiększenie stosunku cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości pierwotnej). Kliniczne znaczenie powyższych zjawisk pozostaje do ustalenia.

Wstępna ocena wyników badania ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) wykazała, że zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem oraz z co najmniej jeszcze jednym czynnikiem ryzyka CHC, przyjmujących doksazosynę, jest około dwukrotnie niższe niż u pacjentów leczonych chlorotalidonem. Ponadto ryzyko wystąpienia ciężkich komplikacji sercowo-naczyniowych było u tych pacjentów o 25% wyższe niż w grupie otrzymującej chlorotalidon.

Z uwagi na powyższe wyniki, ramię badania ALLHAT obejmujące doksazosynę zostało zakończone. W chwili zakończenia badania nie było różnic co do przyczyn śmiertelności. Powyższe wyniki nie zostały jeszcze poddane ostatecznej ocenie.

Wykazano, że leczenie doksazosyną prowadzi do zahamowania przerostu lewej komory serca oraz zwiększenia wrażliwości na insulinę u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach od podania. Doksazosyna wiąże się w 98,3% z białkami osocza. Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania wynosi 22 godziny, dzięki czemu możliwe jest dawkowanie raz na dobę.

Dane dotyczące działania leków wpływających na metabolizm wątrobowy (np. cymetydyna) u pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. W badaniu klinicznym z udziałem 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, po jednokrotnym podaniu doustnym doksazosyny obserwowano wzrost AUC o 43% i obniżenie klirensu o 40%. Podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Doksazosyna wiąże się w 98,3% z białkami osocza. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana. Mniej niż 5% dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej. Badania w grupie pacjentów w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 65%.

Doksazosyna jest metabolizowana głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie.

Badania na zwierzętach w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności przewlekłej, mutagenności oraz rakotwórczości nie wykazały żadnych zwiększonych zagrożeń dla stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokryształiczna, laktoza, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w suchym miejscu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC zawierające 30 tabletek.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer GmbH

Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3569

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13.04.1995r./18.05.2000r./23.05.2005r./30.06.2006r./25.07.2007r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-09-27