

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cardura XL
Кардура ХЛ

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: doxazosin

Таблетките с изменено освобождаване съдържат doxazosin mesylate, еквивалентен на 4 mg или 8 mg doxazosin.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Хипертония

Cardura XL е показана за лечение на хипертония и може да бъде използвана като начална терапия за постигане на контрол на кръвното налягане при голяма част от пациентите. При пациенти, при които приложението на едно антихипертензивно лекарство не е достатъчно за постигане на адекватен контрол, Cardura XL може да се прилага в комбинация с други лекарства като тиазиден диуретик, бета-блокери, калциев антагонисти или ACE-инхибитори.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Cardura XL е показана за лечение на клиничните симптоми при доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП) и при намален уринарен ток, свързан с ДХП. Cardura XL може да се използва за лечение на ДХП както при нормотензивни, така и при пациенти с хипертония. Докато промените в кръвното налягане при нормотензивни пациенти с ДХП обикновено не са клинично значими, при пациентите с хипертония и ДХП и двете заболявания са били успешно лекувани с монотерапия с Cardura XL.

4.2. Дозиране и начин на приложение

Cardura XL може да се приема с или без храна.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или раздробяват таблетките (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба: *Информация за пациента*).

При повечето пациенти ще бъде постигнат контрол с 4 mg веднъж дневно. За постигане на оптимален ефект от лечението с Cardura XL 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 препоръчителна доза е 8 mg веднъж дневно.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се обичайната доза за възрастни.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	22.06.06г
разрешение за употреба №	11-15560/11-15561
699/20.06.06	Muti



Пациенти с бъбречно увреждане

Поради това, че фармакокинетиката на doxazosin не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност и няма данни, че doxazosin влошава съществуващата бъбречна дисфункция, обичайната дневна дозировка може да се използва при тези пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Деца

Безопасността и ефикасността на doxazosin при деца не е била доказана.

4.3. Противопоказания

Cardura XL е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към квиназолини, doxazosin или някое от помощните вещества в състава на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Ортостатична хипотония/синкоп

Както при всички алфа-блокери, при много малък процент от пациентите е наблюдаван ортостатична хипотония, изразяваща се в замаяване и слабост или в редки случаи краткотрайна загуба на съзнание (синкоп) особено в началото на лечението. При започване на терапия с който и да е ефективен алфа-блокер пациентът трябва да се инструктира как да се предпазва от появата на симптомите на ортостатична хипотония и какви мерки да предприеме при евентуалната им поява. Пациентът трябва да бъде предупреден в началото на терапията с doxazosin да избягва ситуации, в които може да се нарани, ако почувства замаяване или слабост.

Употреба с инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ-5)

Едновременното приложение на doxazosin с инхибитор на ФДЕ-5 трябва да бъде прилагано внимателно, тъй като това може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти. Не са проведени проучвания с doxazosin с изменено освобождаване.

Нарушена чернодробна функция

Както всяко лекарство, което изцяло се метаболизира от черния дроб, doxazosin трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за увредена чернодробна функция (вж. раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

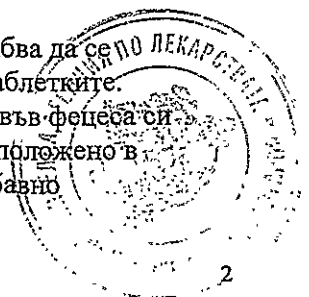
Гастроинтестинални нарушения

Значително намаленото транзиторно време на гастроинтестиналния пасаж може да повлияе фармакокинетичния профил и следователно клиничната ефикасност на лекарството. Както и при всеки друг недеформируем материал, таблетките doxazosin с изменено освобождаване трябва да се прилагат с внимание при пациенти с предходни тежки гастроинтестинални стеснения (патологични или ятрогенни).

Докладвани са изолирани случаи на обструктивни симптоми при пациенти с анамнеза за стриктури във връзка с поемането на друго лекарство в такава недеформируема лекарствена форма с непрекъснато освобождаване.

Информация за пациента

Пациентите трябва да бъдат информирани, че таблетките Cardura XL трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или разтрошават таблетките. Пациентите трябва да се съветват да не се тревожат, ако случайно забележат във фецесата си нещо, което наподобява таблетка. При Cardura XL активното лекарство е разположено в неабсорбираща се обвивка, която е създадена специално, за да освобождава бавно



лекарственото вещество така, че организмът да може да го абсорбира. Когато този процес завърши, празната таблетка се елиминира от тялото.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия.

Едновременното приложение на doxazosin с инхибитор на ФДЕ-5 може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Не са проведени проучвания с doxazosin с изменено освобождаване.

Doxazosin се свързва във висока степен с плазмените протеини (98%). In-vitro данни с използване на човешка плазма сочат, че doxazosin няма ефект върху протеиновото свързване на digoxin, warfarin, phenytoin или indomethacin. През клиничния опит не са наблюдавани никакви нежелани лекарствени взаимодействия с тиазидни диуретици, furosemide, бета-блокери, нестероидни противовъзпалителни лекарства, антибиотици, перорални хипогликемични лекарства, урикозурични агенти или антикоагуланти.

4.6. Бременност и кърмене

Въпреки че при проучвания с животни не са установени тератогенни ефекти, при приложение на изключително високи дози е наблюдавана намалена преживяемост на плода. Тези дози са надхвърляли приблизително 300 пъти максималната препоръчителна доза при хора. При проучвания с животни е установено, че doxazosin се натрупва в кърмата.

Безопасността на Cardura XL по време на бременност и кърмене все още не е установена, тъй като липсват адекватни и добре контролирани проучвания при бременни или кърмещи жени. Съобразно с това, по време на бременност и кърмене Cardura XL трябва да се използва само, когато по преценка на лекуващия лекар очакваната полза превишава потенциалния риск.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за изпълнение на дейности като работа с машини или шофиране може да бъде нарушена, особено в началото на лечението с Cardura XL.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните чести (>1%) нежелани събития са съобщени в предмаркетингови плацебо-контролирани клинични проучвания с doxazosin с изменено освобождаване. Необходимо е да се подчертае, че събитията, описани по време на лечението, не са непременно причинени от него.

Хипертония

Сърдечни нарушения: палпитации, тахикардия

Нарушения на ухото и лабиринта на вътрешното ухо: световъртеж

Гастроинтестинални нарушения: коремна болка, пресъхване на устата, гадене

Общи нарушения и състояния свързани с мястото на приложение: астения, гръдна болка, периферен оток

Скелетно-мускулни и съединителнотъканни нарушения: болка в гърба, миалгия

Съдови нарушения: ортостатична хипотония

Нарушения на нервна система: замаяност, главоболие

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения: бронхит, кашлица

Нарушения на кожа и подкожната тъкан: пруритус

Бъбречни и уринарни нарушения: цистит, инконтиненция на урина

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Нарушения на ухото и лабиринта на вътрешното ухо: световъртеж

Общи нарушения и състояния свързани с мястото на приложение: астения, периферен оток

Гастроинтестинални нарушения: коремни болки, диспепсия, гадене

Инфекции и паразитози: грипopodobни симптоми, инфекции на дихателната система, инфекции на уринарния тракт

Скелетно-мускулни и съединителнотъканни нарушения: болка в гърба, миалгия

Нарушения на нервна система: замаяност, главоболие, сънливост

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения: бронхит, задух, ринит

Съдови нарушения: хипотония, ортостатична хипотония

В клинични проучвания честотата на нежелани събития при лечение с doxazosin с изменено освобождаване (41%) при пациенти с ДХП е била доста сходна с тази при плацебо (39%) и по-малка от тази при употреба на стандартен doxazosin (54%).

Профилът на нежеланите събития при пациенти в напреднала възраст (>65 години) с ДХП не показва различия от този при по-младата популация пациенти.

След пускане на пазара на продукта са докладвани следните допълнителни нежелани събития:

Нарушения на кръвта и лимфата: левкопения, тромбоцитопения

Нарушения на ухото и лабиринта на вътрешното ухо: шум в ушите

Зрителни нарушения: замъглено зрение

Гастроинтестинални нарушения: констипация, диария, диспепсия, флатуленция, сухота в устата, повръщане

Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на приложение: лесна уморяемост, неразположение, болка

Хепато-билиарни нарушения: холестаза, хепатит, жълтеница

Нарушения на имунната система: алергични реакции

Изследвания: абнормни функционални чернодробни показатели, наддаване на тегло

Метаболизъм и хранене: анорексия

Скелетно-мускулни и съединителнотъканни нарушения: артралгия, мускулни крампи, мускулна слабост

Нарушения на нервна система: ортостатично замайване, хипоестезия, парестезия, синкоп, тремор

Психични нарушения: възбуда, тревожност, депресия, безсъние, нервност;

Бъбречни и уринарни нарушения: дизурия, хематурия, смущения в уринирането, често уриниране, никтурия, полиурия, инконтиненция на урина.

Нарушения на половата система и гърдите: гинекомастия, импотенция, приапизъм

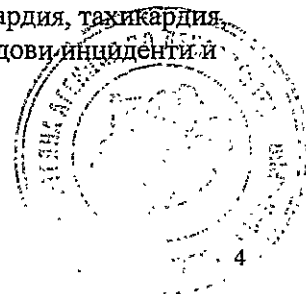
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения: утежнен бронхоспазъм, кашлица, диспнея, епистаксис

Кожа/кожни придатъци: алоpecia, пруритус, пурпура, кожен обрив, уртикария;

Съдови нарушения: горещи вълни, хипотония

След пускане на doxazosin на пазара при пациенти, лекувани за хипертония, са наблюдавани следните допълнителни нежелани събития, които като цяло не се различават от симптомите, които биха възникнали и без приложение на doxazosin: брадикардия, тахикардия, палпитации, болки в гърдите, стенокардия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти и сърдечни аритмии.

4.9. Предозиране



В случай, че предозирането е довело до хипотония, пациентът трябва незабавно да се постави в легнало положение, като главата се разположи на по-ниско ниво от тялото. В отделни случаи, в които се счита за необходимо, могат да се проведат други поддържащи мероприятия. Не се препоръчва използването на диализа, тъй като doxazosin се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Хипертония

Приложението на doxazosin с изменено освобождаване при пациенти с хипертония предизвиква клинично значимо намаляване на кръвното налягане, което е резултат от спадане на системното съдово съпротивление. Счита се, че този ефект е резултат от селективно инхибиране на α_1 -адренорецепторите, разположени в съдовата стена. С дозиране веднъж дневно клинично значимото намаляване на кръвното налягане е налице през целия ден и 24 часа след приема. Голямата част от пациентите се контролират с първоначално приложената доза от 4 mg doxazosin с изменено освобождаване. При пациенти с хипертония кръвното налягане при лечение с doxazosin с изменено освобождаване е било еднакво в изправено и седнало положение.

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

За разлика от неселективните алфа-адренорецепторни блокери не е наблюдавана толерантност при дългосрочно лечение с doxazosin с изменено освобождаване. Повишаване на плазмената ренинова активност и тахикардия са наблюдавани рядко при продължителна терапия с doxazosin.

Doxazosin проявява благоприятен ефект върху липидите в кръвта със значително увеличение на съотношението HDL/общ холестерол и значително намаление на общите триглицериди и общия холестерол. Следователно той притежава предимство пред диуретиците и бета-адренорецепторните блокери, които повлияват неблагоприятно тези параметри. Поради установената връзка между хипертонията и липидите в кръвта с исхемичната болест на сърцето, благоприятните ефекти едновременно върху кръвното налягане и липидите водят до намаляване на риска от развитие на исхемична болест на сърцето.

Лечението с doxazosin води до обратно развитие на левокамерната хипертрофия, инхибиране на тромбоцитната агрегация и увеличаване на капацитета на тъканния плазминогенен активатор. В допълнение doxazosin подобрява инсулиновата чувствителност при пациенти с нарушена такава.

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

In vitro изследване е показало антиоксидантни свойства на 6'- и 7'-хидрокси метаболитите на doxazosin при концентрации от 5 микромола.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Приложението на doxazosin с изменено освобождаване при пациенти със симптоматична ДХП води до значимо подобряване на уродинамиката и симптомите. Счита се, че ефектът при ДХП е резултат от селективна блокада на алфа-адренорецепторите, които са локализирани в мускулната строма и капсулата на простатата и шийката на пикочния мехур.



Doxazosin се проявява като ефективен блокер на подтип 1A на алфа-1-адренорецепторите, който представлява повече от 70% от всички подтипове в простатата. Това обяснява действието при пациенти с ДХП.

Doxazosin с изменено освобождаване показал продължителна ефективност и безопасност при дългосрочно лечение на ДХП.

Doxazosin 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 doxazosin при пациенти със сексуална дисфункция е довело до подобрието на сексуалната функция.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози, doxazosin с изменено освобождаване се абсорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат постепенно между 8-ия и 9-ия час след приема. Максималните плазмени концентрации са приблизително 1/3 от тези, наблюдавани при приложение на същата доза стандартни таблетки doxazosin. Най-ниските стойности на плазмените концентрации на 24-ия час обаче са сходни.

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

Съотношението максимални/минимални плазмени концентрации на doxazosin с изменено освобождаване е по-малко от половината в сравнение с това на стандартни таблетки doxazosin.

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

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

Биотрансформация/Елиминиране

Елиминирането от плазмата е двуфазно с краен полуживот от 22 часа. Това е основа за дозиране в един прием дневно. Doxazosin се метаболизира в значителна степен, като < 5% се екскретира под формата на непроменено лекарство.

Фармакокинетичните проучвания с обикновен doxazosin при пациенти с бъбречна недостатъчност не показват значими отклонения в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

Съществуват само ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане и за ефектите на лекарства, за които е известно, че повлияват чернодробния метаболизъм (напр. cimetidine). В клинично проучване с 12 пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане след приложение на еднократна доза doxazosin е налице повишаване на AUC с 43% и намаляване на реалния перорален клирънс с 40%. Както при всяко лекарство, изцяло метаболизирано от черния дроб, употребата на doxazosin при пациенти с променена чернодробна функция трябва да става с внимание (вж. 4.4. Специални предупреждения и специални мерки за употреба).

Приблизително 98% от doxazosin е свързан с плазмените протеини в плазмата.

Doxazosin се метаболизира основно чрез O-деметиране и хидроксилиране.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза

Хронично редовно приложение (до 24 месеца) на doxazosin в максимални поносими дози от 40 mg/kg/ден при плъхове и 120 mg/kg/ден при мишки не показва данни за канцерогенен потенциал. Най-високите дози, оценени при изпитванията с плъхове и мишки, са свързани с площите под кривите (AUC - показател за системна експозиция), които са били съответно 8 пъти или 4 пъти AUC експозициите, получени при хора при доза от 16 mg/ден.

Мутагенеза

Изпитванията за мутагенност не показват наличие на ефекти, свързани с лекарството или метаболитите, както на хромозомно, така и на субхромозомно ниво.

Увреждане на фертилитета

Изпитвания при плъхове показаха намаление на фертилитета при мъжки индивиди, третиран с doxazosin в перорални дози от 20 (но не 5 или 10) mg/kg/ден, което е около 4 пъти AUC експозициите, получени с доза от 12 mg/ден при хора. Този ефект е бил обратим в рамките на две седмици от спиране на лекарството. Няма съобщения за каквито и да било ефекти на doxazosin върху фертилитета при мъже.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Polyethylene oxide, sodium chloride, hydroxypropyl methylcellulose, red ferric oxide (E172), magnesium stearate, cellulose acetate, Macrogol 3350, Opadry White, black ink.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

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. Вид на опаковката и съдържание

Cardura XL 4 mg и 8 mg таблетки с изменено освобождаване на лекарственото вещество се предлагат в опаковки, съдържащи 28 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.
Да се съхранява на недостъпно за деца място!
Отпуска се по лекарско предписание.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Cardura XL 4mg – 20000758

Cardura XL 8mg – 20000759

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

15.12.2000

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

