

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARDURA XL, 4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

CARDURA XL, 8 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Doxazosinum

CARDURA XL, tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg doksazosyny (w postaci doksazosyny mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

CARDURA XL, 4 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o wymiarach 9,0 mm z dziurką i nadrukiem „CXL 4” na jednej stronie.

CARDURA XL, 8 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o wymiarach 11,4 mm z dziurką i nadrukiem „CXL 8” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt CARDURA XL jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Samoistne nadciśnienie tętnicze

U większości pacjentów normalizacja ciśnienia następuje podczas stosowania dawki 4 mg raz na dobę. Optymalne działanie może wystąpić w okresie do 4 tygodni. W razie konieczności i zależnie od reakcji pacjenta po tym okresie dawkę można zwiększyć do 8 mg doksazosyny na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny na dobę.

CARDURA XL może być stosowana w monoterapii nadciśnienia tętniczego. Może być także stosowana jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (tiazydowe leki moczopędne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia lub inhibitory konwertazy angiotensyny), gdy przy zastosowaniu tych leków w monoterapii nie osiągnięto wystarczającego zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Leczenie należy rozpocząć od dawki 4 mg raz na dobę. Zależnie od reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 8 mg doksazosyny raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Doksazosynę można podawać pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego bez względu na to, czy stwierdzono u nich nadciśnienie tętnicze czy nie. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i rozrostem gruczołu krokowego są na ogół bardzo małe. Monoterapia doksazosyną jest skuteczna w leczeniu obu schorzeń u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków z tej grupy zaleca się monitorowanie stanu pacjenta w początkowym okresie leczenia.

Produkt CARDURA XL można przyjmować z jedzeniem lub na czczo.

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy żuć, dzielić lub kruszyć (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu.

Zaburzenia czynności 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 standardowe dawkowanie.

Zaburzenia czynności wątroby

Patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CARDURA XL u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu CARDURA XL jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na pochodne chinazoliny (takie jak prazosyna, terazosyna), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamcią pęcherza moczowego,
- u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego w wywiadzie, niedrożnością przełyku lub zwężeniem światła przewodu pokarmowego w dowolnym stopniu,
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepełnieniem pęcherza, bezmoczem bez postępującej niewydolności nerek lub z nią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie ortostatyczne

Rozpoczęcie leczenia

Z uwagi na właściwości alfa-adrenolityczne doksazosyny może u pacjentów, szczególnie na początku leczenia, wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości, lub rzadko, utratą przytomności (omdlenia). Zgodnie z ostrożną praktyką medyczną zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia doksazosyną unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w razie zawrotów głowy lub osłabienia.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

Podobnie jak w przypadku pozostałych leków alfa-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.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak w przypadku innych produktów w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2.). Z uwagi na brak klinicznego doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie produktu tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami PDE-5

Podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z inhibitorami PDE-5 (takimi jak: sylденаfil, tadalafil oraz wardenafil) należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego, ze względu na rozszerzające naczynia działanie obu leków. Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, rozpoczęcie leczenia inhibitorem PDE-5 zaleca się dopiero po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta w terapii lekami alfa-adrenolitycznymi. Ponadto zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem PDE-5 od najmniejszej możliwej dawki. Należy również przestrzegać 6-godzinnego odstępu przed przyjęciem doksazosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego

Znacząco skrócony czas przechodzenia CARDURA XL przez układ pokarmowy może wpływać na profil farmakokinetyczny, a tym samym na skuteczność kliniczną produktu. Podobnie jak w przypadku wszelkich innych materiałów nieodkształcalnych należy zachować ostrożność przy podawaniu CARDURA XL pacjentom z wcześniej istniejącym poważnym zwężeniem (patologicznym lub jatrogennym) w układzie pokarmowym.

U pacjentów z rozpoznanymi zwężeniami zgłaszano rzadkie przypadki objawów obturacyjnych w związku z przyjmowaniem innego produktu w postaci nieodkształcalnej o przedłużonym uwalnianiu.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji usunięcia zaćmy

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących obecnie lub leczonych w przeszłości tamsulosyną, zaobserwowano „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (ang. „*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*” IFIS, odmiana zespołu małej żrenicy). Zgłaszano również pojedyncze doniesienia dotyczące innych leków alfa-adrenolitycznych, dlatego nie można wykluczyć, że jest to działanie typowe dla tej grupy leków. Ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia liczby powikłań proceduralnych w trakcie operacji usunięcia zaćmy, przed zabiegiem należy poinformować okulistę o stosowaniu leków alfa-adrenolitycznych obecnie lub w przeszłości.

Informacje dla pacjentów

Pacjentów należy pouczyć o konieczności połykania tabletek CARDURA XL w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić lub kruszyć.

W tabletkach CARDURA XL substancja czynna jest otoczona przez obojętną, niewchłaniającą się

otoczkę, która umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie produktu z tabletki. Po przejściu przez przewód pokarmowy pusta osłonka tabletki jest wydalana. Należy uprzedzić pacjentów, że obecność w stolcu pozostałości przypominających tabletkę nie powinno być powodem do niepokoju.

Nieprawidłowo krótki czas przejścia przez układ pokarmowy (np. po resekcji chirurgicznej) może powodować niepełne wchłanianie produktu. Wobec długiego okresu półtrwania doksazosyny znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane.

Priapizm

W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków alfa-adrenolitycznych, w tym doksazosyny, notowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu, związane ze stosowaniem tych substancji.

Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skorzystać z pomocy medycznej.

Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego powoduje wystąpienie wielu objawów obserwowanych także w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; obie te choroby mogą występować jednocześnie. Należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem stosowania doksazosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowano następujące interakcje produktu CARDURA XL podawanego jednocześnie z niżej wymienionymi produktami lub substancjami.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie doksazosyny może być nasilone przez:

- inne leki obniżające ciśnienie tętnicze,
- leki rozszerzające naczynia lub azotany,
- inhibitory PDE-5 – u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

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

Badania *in vitro* sugerują, że doksazosyna jest substratem cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z silnymi inhibitorami CYP 3A4, takimi jak klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna lub worykonazol (patrz punkt 5.2).

Podczas podawania standardowej postaci doksazosyny w badaniach klinicznych nie stwierdzono niepożądanych interakcji z tiazydowymi lekami moczopędnymi, furosemidem, beta-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże brakuje danych z oficjalnych badań nad interakcjami wymienionych leków.

Doksazosyna nasila działanie zmniejszające ciśnienie krwi innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W otwartym, randomizowanym badaniu kontrolowanym za pomocą placebo, przeprowadzonym na 22 zdrowych ochotnikach – mężczyznach, podanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym

dniu 4-dniowego programu obejmującego przyjmowanie doustnej cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) powodowało 10% zwiększenie średniego AUC doksazosyny, nie powodowało natomiast żadnych istotnych statystycznie zmian w średnim C_{max} i średnim okresie półtrwania dla doksazosyny. Zwiększenie 10% średniego AUC dla doksazosyny podawanej jednocześnie z cymetydyną mieści się w zakresie zróżnicowania między poszczególnymi uczestnikami (27%) dotyczącym średniego AUC dla doksazosyny podawanej jednocześnie z placebo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksazosyny podczas ciąży. Dlatego w okresie ciąży należy stosować doksazosynę jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Choć w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnych działań teratogennych, przy podawaniu wyjątkowo dużych dawek (około 300-krotnie przewyższających maksymalne dawki zalecane u ludzi) obserwowano u zwierząt zmniejszenie wskaźnika przeżycia płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach (dawka przyjęta przez dziecko stanowi $< 1\%$ dawki zażywanej przez matkę), jednak dane uzyskane u ludzi są bardzo ograniczone. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia, doksazosyna może być stosowana wyłącznie, jeśli w ocenie lekarza potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z uwagi na indywidualne reakcje na doksazosynę zdolność do wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, lub wykonywanie szczególnych rodzajów pracy przy których konieczne jest utrzymywanie równowagi może być pogorszona szczególnie na początku leczenia produktem CARDURA XL, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	anoreksja, skaza moczanowa, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	niepokój, depresja, bezsenność

	bardzo rzadko	pobudzenie, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy, ból głowy, senność
	niezbyt często	udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, omdlenia, drżenie
	bardzo rzadko	ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	bardzo rzadko	niewyraźne widzenie
	częstość nieznana	śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	niezbyt często	szum w uszach
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca, tachykardia
	niezbyt często	dławica piersiowa, zawał serca
	bardzo rzadko	bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
	bardzo rzadko	uderzenie krwi do głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa
	niezbyt często	krwawienie z nosa
	bardzo rzadko	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	często	ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności
	niezbyt często	zaparcia, biegunka, wzdęcia i oddawanie wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
	rzadko	niedrożność przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
	bardzo rzadko	zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd
	niezbyt często	wysypka skórna
	bardzo rzadko	łysienie, plamica, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból pleców, ból mięśni
	niezbyt często	ból stawów
	bardzo rzadko	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	niezbyt często	dyzuria, krwiomocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	bardzo rzadko	zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zwiększona diureza

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja
	bardzo rzadko	ginekomastia, priapizm
	częstość nieznana	wsteczna ejakulacja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy podobne do objawów grypy, obrzęk obwodowy
	niezbyt często	ból, obrzęk twarzy
	bardzo rzadko	uczucie zmęczenia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	niezbyt często	zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania prowadzącego do niedociśnienia tętniczego należy podjąć działania podtrzymujące czynności układu sercowo-naczyniowego.

Przywrócenie ciśnienia tętniczego 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. Trzeba też 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

Nadciśnienie tętnicze

Doksazosyna działa rozszerzająco na naczynia poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych alfa₁-adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.

Uważa się, iż to działanie wynika z selektywnego blokowania alfa₁-adrenoreceptorów

zlokalizowanych w układzie naczyniowym. Po podaniu jednorazowej dawki dobowej klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi może być kontrolowane przez podawanie dawki początkowej 4 mg. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas terapii produktem CARDURA XL wartości ciśnienia krwi były podobne w pozycji stojącej i leżącej.

Osoby badane przyjmujące doksazosynę w postaci standardowej w leczeniu nadciśnienia tętniczego mogą przechodzić na doksazosynę w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Jej dawkę zwiększa się stopniowo według potrzeby, uwzględniając skuteczność i tolerancję produktu.

Doksazosyna w postaci standardowej podawana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, miała niewielki wpływ lub nie miała wpływu na ciśnienie tętnicze u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano tolerancji na produkt CARDURA XL, inaczej niż w przypadku nieselektywnych leków blokujących alfa-adrenoreceptory.

W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Doksazosyna korzystnie wpływa na stężenie lipidów we krwi. Istotnie zwiększa stosunek frakcji cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości pierwotnej) oraz istotnie obniża całkowite stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego. Kliniczne znaczenie powyższych zjawisk pozostaje nieustalone. Doksazosyna ma zatem przewagę nad lekami moczopędnymi i beta-adrenolitykami, które wpływają niekorzystnie na te parametry. Leczenie doksazosyną korzystnie wpływa na nadciśnienie tętnicze i stężenie lipidów, w wyniku czego ulega zmniejszeniu ryzyko rozwoju choroby wieńcowej.

Leczenie doksazosyną w postaci standardowej prowadzi do zmniejszenia przerostu mięśnia lewej komory serca, hamowania agregacji płytek krwi oraz zwiększenia aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie prowadzono kontrolowanych placebo badań klinicznych nad wpływem leku CARDURA lub CARDURA XL na zachorowalność i śmiertelność w wyniku chorób sercowo-naczyniowych.

Wykazano, że doksazosyna nie wywiera niekorzystnych skutków metabolicznych i nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą, cukrzycą, dysfunkcją lewokomorową lub skazą moczanową.

Badanie *in vitro* wskazuje na antyoksydacyjne właściwości 6'- i 7'-hydroksylowych form metabolitów doksazosyny przy stężeniu 5 μ M.

Wstępna ocena wyników badania ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) wskazuje na brak różnicy w uzyskaniu głównego punktu końcowego badania – częstości śmiertelnych powikłań choroby wieńcowej serca, zawału serca niezakończonych zgonem lub wszystkich przypadków śmiertelnych bez względu na przyczynę – między doksazosyną i chlortalidonem (aktywną substancją kontrolną), mającym udowodnione działanie zmniejszające zachorowalność i śmiertelność w wyniku chorób serca w badaniach kontrolowanych placebo. Część badania z użyciem doksazosyny została przerwana ze względu na brak przewagi doksazosyny w uzyskaniu głównego punktu końcowego oraz ze względu na znamienne statystycznie podwyższenie o 25% ryzyka wystąpienia choroby serca u pacjentów przyjmujących standardową doksazosynę w stosunku do pacjentów przyjmujących chlortalidon. Stwierdzenie to było wynikiem dwukrotnie wyższego ryzyka objawowej niewydolności serca w grupie doksazosyny w porównaniu z grupą otrzymującą diuretyk. Zależność między podawaniem doksazosyny a niewydolnością serca nie została ustalona.

Ponadto doksazosyna zwiększa wrażliwość na insulinę u pacjentów, u których była ona obniżona.

Wykazano, że doksazosyna w postaci standardowej nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów i glukozy, oraz może być podawana pacjentom z cukrzycą.

Dane z 2 badań nad skutecznością (obejmujących łącznie 630 pacjentów przyjmujących doksazosynę) wskazują, że u pacjentów leczonych doksazosyną w postaci standardowej w dawkach 1 mg, 2 mg lub 4 mg można uzyskać równie dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego stosując lek CARDURA XL 4 mg.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz szyjce pęcherza moczowego.

Wyniki badań bezpieczeństwa i skuteczności (obejmujące łącznie 1317 pacjentów otrzymujących doksazosynę), przeprowadzonych z udziałem pacjentów z punktową oceną objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego (I-PSS) przed rozpoczęciem badania > 12 oraz maksymalnym przepływie moczu < 15 ml/s, wskazują, że u pacjentów skutecznie leczonych dawkami 1 mg, 2 mg lub 4 mg doksazosyny w postaci standardowej można z równą skutecznością stosować lek CARDURA XL, 4 mg.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoreceptora alfa₁, który stanowi ponad 70% ogółu podtypów występujących w gruczole krokowym. To wyjaśnia działanie produktu u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Wykazano stałą skuteczność i bezpieczeństwo doksazosyny przy długookresowym (do 48 miesięcy) leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

CARDURA XL, stosowana zgodnie z zalecanym schematem podawania, wywiera bardzo niewielki wpływ lub nie wywiera żadnego wpływu na ciśnienie krwi u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego wykazano związek między podawaniem doksazosyny pacjentom z dysfunkcją seksualną a poprawą ich funkcji seksualnych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki terapeutycznej doksazosyna zawarta w produkcie CARDURA XL jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 8-9 godzin od podania. Maksymalne stężenie w osoczu wynosi w przybliżeniu jedną trzecią stężenia po podaniu takiej samej dawki w postaci standardowych tabletek doksazosyny. Stężenia po 24 godzinach są jednak zbliżone dla obu postaci.

Właściwości farmakokinetyczne produktu CARDURA XL 4 mg i 8 mg przyczyniają się do mniejszych wahań stężenia doksazosyny w osoczu.

Wskaźnik *peak/trough* (stężenie maksymalne/stężenie średnie) produktu CARDURA XL jest o ponad połowę mniejszy niż dla standardowych tabletek doksazosyny.

W stanie stacjonarnym względna biodostępność doksazosyny zawartej w tabletkach CARDURA XL w porównaniu ze standardowymi tabletkami doksazosyny wynosi 54% dla dawki 4 mg i 59% dla dawki 8 mg.

Badania farmakokinetyczne produktu CARDURA XL u pacjentów w podeszłym wieku nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Metabolizm/Eliminacja

Doksazosyna wiąże się w około 98% z białkami osocza.

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania wynosi 22 godziny, dzięki czemu możliwe jest dawkowanie raz na dobę.

Doksazosyna w znacznym stopniu jest metabolizowana, głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej niż 5% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* sugerują, że główny szlak eliminacji odbywa się poprzez CYP 3A4; natomiast szlaki metaboliczne CYP 2D6 i CYP 2C9 są również włączone w eliminację, ale w mniejszym stopniu.

Badania farmakokinetyczne standardowej postaci doksazosyny u pacjentów z niewydolnością nerek również nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

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 zwiększenie AUC o 43% i zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym o 40%. Podobnie jak w przypadku innych produktów w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karcynogeneza

Długotrwałe (do 24 miesięcy) podawanie doksazosyny w diecie, w maksymalnych tolerowanych dawkach 40 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 120 mg/kg mc./dobę u myszy, nie wykazało żadnych dowodów na możliwe działanie rakotwórcze. Największe dawki oceniane w badaniach na szczurach i myszach wiążą się z obszarami AUC (miara ekspozycji ustrojowej) odpowiednio 8- i 4-krotnie większymi niż AUC u ludzi przy dawce 16 mg na dobę.

Mutogeneza

Badania mutagenności nie wskazują na jakiegokolwiek mutagenne działanie produktu bądź metabolitów na poziomie chromosomalnym lub subchromosomalnym.

Wpływ na płodność

Badania na szczurach wykazały zmniejszenie płodności u samców, którym podawano doustnie doksazosynę w dawkach 20 (z wyłączeniem jednak dawek 5 i 10) mg/kg mc. na dobę, 4-krotność ekspozycji AUC uzyskiwanej przy dawce dla ludzi wynoszącej 12 mg na dobę. Taki skutek był odwracalny i ustępował w ciągu dwóch tygodni od odstawienia produktu. Nie zgłaszano żadnych przypadków wpływu doksazosyny na płodność męską u ludzi.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego, jednak obserwowano obniżoną przeżywalność płodów po podaniu dawek 300-krotnie większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi.

Badania nad karmiącymi samicami szczura po podaniu pojedynczej dawki znakowanej [^{14}C]-doksazosyny w wysokości 1 mg/kg mc. wskazują na kumulowanie się doksazosyny w mleku szczurów w stężeniu 20-krotnie większym niż w osoczu karmiącej samicy szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa aktywna

Polietylenu tlenek

Hypromeloza

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Magnezu stearynian

Warstwa osmotyczna

Polietylenu tlenek

Sodu chlorek

Hypromeloza

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Magnezu stearynian

Otoczka membranowa

Celulozy octan

Makrogol 3350

Otoczka zewnętrzna

Opadry White YS-2-7063 (hypromeloza, makrogol 3350, tytanu dwutlenek)

Tusz do nadruku

Black Ink S-1-17823 [polewa farmaceutyczna, żelaza tlenek czarny (E 172)]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata – blistry Al/PVC/PVDC

3 lata – blistry Al/Al

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC lub blistry Al/Al w tekturowym pudełku.

30 lub 100 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CARDURA XL, 4 mg: Pozwolenie nr 4314

CARDURA XL, 8 mg: Pozwolenie nr 4315

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 maja 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.07.2018