CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARDURA, 1 mg, tabletki
CARDURA, 2 mg, tabletki
CARDURA, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Doxazosinum
1 tabletka zawiera odpowiednio 1 mg, 2 mg lub 4 mg doksazosyny (w postaci metanosulfonianu doksazosyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.
Cardura, 1 mg: 1 tabletka zawiera 40 mg laktozy, co stanowi 33,33% tabletki.
Cardura, 2 mg: 1 tabletka zawiera 40 mg laktozy, co stanowi 33,33% tabletki.
Cardura, 4 mg: 1 tabletka zawiera 80 mg laktozy, co stanowi 33,33% tabletki.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód.
Cardura, 1 mg: zawiera 0,06 mg sodu w tabletce.
Cardura, 2 mg: zawiera 0,06 mg sodu w tabletce.
Cardura, 4 mg: zawiera 0,12 mg sodu w tabletce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.
CARDURA, 1 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem „CN 1” na jednej stronie i „VLE” na drugiej stronie tabletki.
CARDURA, 2 mg: białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału i wytłoczeniem „CN 2” na jednej stronie i „VLE” na drugiej stronie tabletki.
CARDURA, 4 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki o kształcie rombu z linią podziału i wytłoczeniem „CN 4” na jednej stronie i „VLE” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt CARDURA jest wskazany w leczeniu:
- samoistnego nadciśnienia tętniczego,
- objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Samoistne nadciśnienie tętnicze
Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę. Zależnie od skuteczności w indywidualnych przypadkach dawka dobowa doksazosyny może być po 7 dniach do 14 dni zwiększona do 2 mg, następnie do 4 mg i wreszcie do 8 mg. 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 skutecznej 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 dobowa doksazosyny może być po 7 dniach do 14 dni zwiększona do 2 mg, a następnie do 4 mg, zależnie 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 tabletka 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 skutecznej dawki podtrzymującej.

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

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 zwykłe dawkowanie. Jednakże dawka produktu powinna być możliwie jak najmniejsza, zwiększanie zaś dawki powinno się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarza. Ponieważ doksazosyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, nie może być usuwana przez dializę.

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

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

Sposób podawania
Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Czas trwania leczenia określa lekarz.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu CARDURA jest przeciwwskazane:
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na pochodne chinazoliny (takie jak prazosyna, terazosyna), lub 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 kamicą pęcherza moczowego,
- 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 zatorem płucnym lub wysiękiem osierdziowym,
- lewokomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania.

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

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: syldenafil, 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.

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 źrenicy). 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.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, np. z galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego CARDURA.

CARDURA zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

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 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.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie 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, 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* 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.

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

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 obsługiwania 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, 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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), 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, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	anoreksja, skaza moczanowa, pragnienie, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	niepokój, bezsenność, nerwowość, pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	często	senność, zawroty głowy, ból głowy
	niezbyt często	udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, omdlenia, drżenie, apatia
	bardzo rzadko	przeczulica, sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary nocne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	często	zaburzenia akomodacji
	niezbyt często	łzawienie, światłowstręt
	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, ból w klatce piersiowej
	niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, omdlenia, dławica piersiowa
	bardzo rzadko	bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki
	niezbyt często	niedokrwienie obwodowe
	rzadko	zaburzenia mózgowo-naczyniowe
	bardzo rzadko	uderzenie krwi do głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa
	niezbyt często	zapalenie gardła, krwawienie z nosa
	rzadko	obrzęk krtani
	bardzo rzadko	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	często	ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności
	niezbyt często	zaparcia, wzdęcia i oddawanie wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	bardzo rzadko	zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd
	niezbyt często	wysypka
	bardzo rzadko	pokrzywka, łysienie, plamica
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, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz

	niezbyt często	dyzuria, zaburzenia częstości oddawania moczu, krwiomocz
	rzadko	wielomocz
	bardzo rzadko	zaburzenia w oddawaniu moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w moczu i osoczu, zwiększona diureza, oddawanie moczu w nocy
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 uogólniony, obrzęk obwodowy
	niezbyt często	ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, bladość
	bardzo rzadko	uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku
Badania diagnostyczne	niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie masy ciała
	rzadko	hipoglikemia

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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.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 alfa$_1$-adrenoreceptorów. Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Po podaniu jednorazowej dawki dobowej działanie produktu utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego, mogą w tym czasie wystąpić reakcje ortostatyczne. Maksymalne działanie produktu 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. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano tolerancji na produkt CARDURA, inaczej niż w przypadku nieselektywnych leków blokujących alfa-adrenoreceptory. W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Badania kliniczne wykazały, że doksazosyna wpływa korzystnie na stężenie lipidów we krwi, istotnie obniżając całkowite stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w osoczu. Obserwowano istotne zwiększenie stosunku cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości pierwotnej). 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.

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 tętniczym oraz co najmniej z jeszcze jednym czynnikiem ryzyka CHC, przyjmujących doksazosynę, jest około dwukrotnie niższe niż u pacjentów leczonych chlortalidonem. Ponadto ryzyko wystąpienia ciężkich komplikacji sercowo-naczyniowych było u tych pacjentów o 25% wyższe niż w grupie otrzymującej chlortalidon.
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, hamowania agregacji płytek krwi oraz zwiększenia aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Ponadto doksazosyna zwiększa wrażliwość na insulinę u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

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 μM.

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano związek między podawaniem doksazosyny a poprawą dysfunkcji seksualnych. Ponadto pacjenci otrzymujący doksazosynę zgłaszali mniej nowych przypadków zaburzeń erekcji niż pacjenci otrzymujący inne leki przeciwnadciśnieniowe.

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 alfa$_1$-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz w szyjce pęcherza moczowego.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoreceptora alfa$_1$, 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 podczas długookresowego (do 48 miesięcy) leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym doksazosyna jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach od podania.

Metabolizm/Eliminacja
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 zwiększenie AUC o 43% i zmniejszenie klirensu 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.).

Doksazosyna wiąże się w 98,3% z białkami osocza.
W znacznym stopniu jest metabolizowana, głównie drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej niż 5% dawki doksazosyny jest wydalane 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 w grupie pacjentów w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek nie wykazały istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 65%.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karcynogeneza
Długotrwałe (do 24 miesięcy) podawanie doksazosyny w diecie, w maksymalnych tolerowanych dawkach 40 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 120 mg/kg mc. na 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.

Mutageneza
Badania mutagenności nie wskazują na jakiekolwiek 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC. Przechowywać w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC zawierające 30 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

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CARDURA, 1 mg: Pozwolenie nr R/3568
CARDURA, 2 mg: Pozwolenie nr R/3569
CARDURA, 4 mg: Pozwolenie nr R/3570

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.11.2024