

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CARDURA XL 4 mg
tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cardura XL 4 mg obsahuje léčivou látku doxazosini mesilas v množství odpovídajícímu 4 mg doxazosinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s bodovou jamkou, na jedné straně tablety s černým potiskem "CXL 4".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Přípravek Cardura XL je indikován pro léčbu hypertenze a lze jej užít jako iniciální léčbu ke kontrole krevního tlaku u většiny pacientů. Nedosáhne-li se dostatečné kontroly podáváním přípravku Cardura XL v monoterapii, lze jej užít i v kombinaci s ostatními antihypertenzivy, jako jsou thiazidová diuretika, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory ACE.

Benigní hyperplazie prostaty

Přípravek Cardura XL je rovněž indikován k léčbě klinických příznaků benigní hyperplázie prostaty (BPH) a k léčbě sníženého průtoku moči spojeného s BPH. Přípravek Cardura XL může být použit jak u hypertenzivních, tak u normotenzních pacientů s benigní hyperplazií prostaty. Zatímco u normotenzních nemocných s BPH je ovlivnění tlaku krve nesignifikantní, u pacientů se současnou hypertenzí a benigní hyperplazií prostaty ovlivňuje přípravek Cardura XL účinně oba chorobné stavy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cardura XL lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Tablety je nutno spolknout vcelku a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Nemocní by neměli tablety kousat, púlit nebo drtit (viz bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Podstatné části nemocných postačí dávka 4 mg jedenkrát denně. Optimální účinek přípravku se projeví do 4 týdnů od začátku užívání. V případě potřeby lze po uplynutí tohoto období dávku podle odpovědi pacienta zvýšit na 8 mg jedenkrát denně.

Maximální doporučená dávka je 8 mg jedenkrát denně.

Použití u starších osob: Není třeba úprava dávkování.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin: Protože u pacientů s renální nedostatečností se farmakokinetika doxazosinu nemění, a nejsou k dispozici žádné průkazy o tom, že by doxazosin již existující poruchu renální funkce dále zhoršoval, lze u těchto pacientů použít obvyklé dávkování.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater: viz bod 4.4. – Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Použití u dětí: Bezpečnost a účinnost doxazosinu při užívání dětmi nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Cardura XL je kontraindikován:

- ❖ U pacientů se známou přecitlivělostí na chinazoliny (např. prazosin, terazosin, doxazosin), nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku
- ❖ U pacientů s ortostatickou hypotenzí v anamnéze
- ❖ U pacientů s benigní hyperplazií prostaty a s přidruženým městnáním v horních močových cestách, s chronickou infekcí močových cest nebo močovými kameny
- ❖ U pacientů s poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu v anamnéze, s obstrukcí jícnu nebo se zmenšením průměru lumenu GIT jakéhokoliv stupně
- ❖ V době kojení (týká se pouze u indikace hypertenze)
- ❖ U pacientů s hypotenzí (týká se pouze u indikace benigní hyperplazie prostaty)

Doxazosin je kontraindikován v monoterapii u pacientů trpících buď „přetékáním“ močového měchýře nebo anurií s či bez progresivní renální nedostatečností.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba informovat, že tablety je nutno spolknout vcelku a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Nemocní by neměli tablety kousat, pūlit nebo drtit.

Dále je třeba upozornit je na to, aby se neznepokojovali, pokud snad někdy objeví ve stolici případný zbytek obalu tablety. Léčivá složka přípravku Cardura XL je obsažena uvnitř nevstřebatelného pouzdra, které je speciálně vyvinuto k pozvolnému uvolňování léčivé látky. Po ukončení tohoto procesu se prázdňá tableta vyloučí z organismu.

Výjimečně krátký čas průchodu gastrointestinálním traktem (např. po chirurgické resekci) může mít za následek nekompletní absorpci léčiva. Vzhledem k dlouhému poločasu eliminace doxazosinu je klinický význam tohoto tvrzení nejasný.

Posturální hypotenze/synkopa- začátek léčby

Stejně jako u jiných α – blokátorů, vyskytly se u velmi malého procenta pacientů příznaky posturální hypotenze – závratě a slabost, jen zcela ojediněle ztráta vědomí, a to především na začátku léčby. Pokud je započata léčba účinným α – blokátorem, je rozumné na počátku terapie monitorovat tlak krve, aby se zminimalizovaly potencionální posturální účinky. Pacient by měl být poučen, jak se vyhnout potížím vzniklým následkem posturální hypotenze, a jaká opatření by měla být učiněna, pokud k nim dojde. Nemocný by se měl při úvodu do terapie doxazosinem vyhnout situacím, kde by následkem závratí nebo slabosti mohlo dojít k úrazu.

Použití u pacientů s akutním onemocněním srdce

U následujícího výčtu onemocnění je třeba opatrnosti při podávání doxazosinu, stejně jako u ostatních antihypertenziv s vazodilatačním účinkem:

- ❖ Edém plic způsobený aortální nebo mitrální stenózou
- ❖ Srdeční selhání vysokého stupně
- ❖ Pravostranné srdeční selhání způsobené plicní embolií nebo perikardiálním výpotkem
- ❖ Levokomorové srdeční selhání s nízkým plicním tlakem

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Tak jako u jiných léků plně metabolizovaných játry, měl by být doxazosin podáván nemocným s prokázanou poruchou funkce jater s opatrností. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou jater, proto podávání těmto pacientům se nedoporučuje.

Užití s PDE-5 inhibitory

Souběžné podání doxazosinu a PDE-5 inhibitorů (např. sildenafil, tadalafil a vardenafil) může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi, protože obě látky mají vazodilatační efekt. Při užití je tedy třeba opatrnosti. Ke snížení rizika ortostatické hypotenze je doporučeno zahájit léčbu s PDE-5 inhibitory pouze tehdy, pokud je pacient hemodynamicky stabilizován na léčbě alfa-blokátory. Dále je doporučeno zahájit léčbu PDE-5 inhibitory nejnižší možnou dávkou a dodržet 6-ti hodinový interval od podání doxazosinu. Nebyly provedeny žádné studie s tabletami doxazosinu s řízeným uvolňováním léčivé látky

Použití u pacientů podstupujících operaci šedého zákalu

„Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, syndrom „vlající“ duhovky). byl pozorován v průběhu operace šedého zákalu u některých pacientů v současnosti nebo v minulosti léčených tamsulosinem. Ojedinele byly hlášeny i případy u jiných alfa-1-blokátorů a není tedy možné vyloučit účinek látek z celé této skupiny. Jelikož IFIS může vést ke zvýšení komplikací během operace šedého zákalu u pacientů v současnosti nebo v minulosti léčených alfa-1-blokátory, měl by být oční chirurg o této skutečnosti obeznámen před provedením výkonu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podání doxazosinu a PDE-5 inhibitorů může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Nebyly provedeny žádné studie s tabletami doxazosinu s řízeným uvolňováním léčivé látky.

Většina (98%) doxazosinu v plazmě se váže na proteiny. Data získaná *in vitro* u lidí ukazují, že doxazosin nijak neovlivňuje vazbu digoxinu, warfarinu, fenytoinu ani indometacinu na proteiny.

Při užití doxazosinu nebyly v klinické praxi zaznamenány žádné nežádoucí interakce s thazidovými diuretiky, furosemidem, beta-blokátory, nesteroidními antiflogistiky, antibiotiky, perorálně užívanými hypoglykemiky, urikosuriky a antikoagulancii. Nicméně data had to had interakčních studií nejsou k dispozici.

Doxazosin násobí účinky na snížení krevního tlaku jiných alfa-blokátorů a antihypertenziv.

V otevřené, randomizované, placebem kontrolované studii s 22 zdravými dobrovolníky (muži) vedlo podání jedné dávky 1 mg doxazosinu první den čtyřdenního režimu podávání cimetidinu (v dávce 400 mg dvakrát denně) k vzestupu průměrné AUC o 10% a nevedlo k žádným statisticky významným změnám průměrného C_{max} a průměrného biologického poločasu doxazosinu. 10% zvýšení průměrné AUC doxazosinu při jeho podání s cimetidinem se pohybuje v rámci rozptylu mezi jednotlivými subjekty (27%) průměrné AUC pro doxazosin podávaný s placebem.

4.6 Těhotenství a kojení

Hypertenze

Protože nebyly provedeny žádné kontrolované studie u těhotných žen, není bezpečnost doxazosinu během těhotenství dosud určena. Proto by doxazosin měl být těhotným ženám podán pouze tehdy, převáží-li podle posouzení lékaře možný prospěch nad potenciálním rizikem. I když nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky, při pokusech s doxazosinem na zvířatech, bylo při podání extrémně vysokých dávek zvířatům zjištěno snížené přežívání plodu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti)

Doxazosin je kontraindikován během kojení, protože se doxazosin kumuloval v mateřském mléku potkanů, a informace o kumulaci doxazosinu v mateřském mléce žen nejsou dostupné.

Alternativně, matky, u kterých je léčba doxazosinem nezbytná, musí přestat kojit.

Benigní hyperplazie prostaty

Neuplatňuje se.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost vykonávat činnosti jako je obsluha strojů nebo řízení motorového vozidla může být snížena, a to zvláště v období na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Uvedeny jsou podle odhadované frekvence (časté $\geq 1/100$ a $<1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ a $<1/100$, vzácné $\geq 1/10000$ a $<1/1000$ a velmi vzácné $\leq 1/10000$).

Infekce a infestace	Časté	Infekce dýchacích cest, infekce močového traktu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Anorexie, dna, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost, deprese, nespavost
	Velmi vzácné	Podrážděnost, nervozita
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, bolest hlavy, somnolence
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda, hypoestézie, synkopa, tremor
	Velmi vzácné	Posturální závratě, parestézie
Poruchy oka	Velmi vzácné	Rozmazané vidění
	Frekvence neznáma	Introoperative Floppy Iris syndromu (viz bod 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace, tachykardie
	Méně časté	Angina pectoris, infarkt myokardu
	Velmi vzácné	Bradykardie, srdeční arytmie
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, posturální

		hypotenze
	Velmi vzácné	Flush
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Bronchitida, kašel, dyspnoe, rýma
	Méně časté	Epistaxe
	Velmi vzácné	Zvýšená možnost vzniku bronchospasmu
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, dyspepsie, sucho v ústech, neusea
	Méně časté	Zácpa, průjem, meteorismus, zvracení, gastroenteritida
	Frekvence neznámá	Poruchy chuti
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální jaterní testy
	Velmi vzácné	Cholestáza, hepatitida, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Svědění
	Méně časté	Kožní vyrážka
	Velmi vzácné	Alopecie, purpura, urtikarie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest v zádech, myalgie
	Méně časté	Arthralgie
	Velmi vzácné	Svalové křeče, svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zánět močového měchýře, inkontinence moči
	Méně časté	Dysurie, hematurie, časté močení
	Velmi vzácné	Poruchy mikce, nykturie, polyurie, zvýšená diuréza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Impotence
	Velmi vzácné	Gynekomastie, priapismus
	Frekvence neznámá	Retrográdní ejakulace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Asténie, bolest na hrudníku, příznaky podobné chřipce, periferní edém
	Méně časté	Bolest
	Velmi vzácné	Únava, malátnost, otok tváře
Vícenásobná vyšetření	Méně časté	Zvýšení váhy

4.9 Předávkování

Pokud by předávkování vedlo k hypotenzii, je třeba pacienta okamžitě položit do polohy vleže s hlavou níže než nohy. Další pomocné kroky by měly být provedeny dle individuální potřeby pacienta.. Protože se doxazosin ve vysoké míře váže na proteiny, není indikována dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzivum

ATC kód: C02C A04

Vazodilatační účinek přípravku Cardura XL vzniká prostřednictvím selektivní a kompetitivní blokády post-junkčních alfa-1-adrenoreceptorů.

Hypertenze

Podávání přípravku Cardura XL pacientům s hypertenzí způsobuje klinicky významné snížení krevního tlaku v důsledku poklesu systémové cévní rezistence. Tento účinek je výsledkem selektivní blokády α_1 -adrenoreceptorů lokalizovaných ve stěně cévní. Při podávání jedenkrát denně je dosaženo klinicky významné snížení krevního tlaku v průběhu celého dne a po dobu 24 hodin po podání. U většiny pacientů dochází k regulaci vysokého krevního tlaku již při úvodní dávce 4 mg přípravku Cardura XL. U pacientů s hypertenzí bylo snížení krevního tlaku při léčbě přípravkem Cardura XL v poloze ve stoje a vleže podobné.

Pacienti léčení pro hypertenzi klasickým přípravkem Cardura mohou být převedeni na přípravek Cardura XL za postupné titrace dávky, aby byla zachována účinnost a snášenlivost.

Na rozdíl od neselektivních blokátorů alfa-adrenoreceptorů nebyl při dlouhodobé léčbě přípravkem Cardura XL pozorován vznik tolerance na přípravek. Při dlouhodobé léčbě doxazosinem bylo občas pozorováno zvýšení plazmatické aktivity reninu a tachykardie.

Doxazosin má příznivé účinky na hladiny lipidů v krvi a jeho podání vede k významnému zvýšení poměru HDL/celkový cholesterol spolu s významným snížením hladin celkových triglyceridů a celkového cholesterolu. V tomto ohledu je doxazosin výhodnější než diuretika a blokátory beta adrenoreceptorů, které negativně ovlivňují tyto parametry. Na základě nepopíratelného spojení hypertenze a hladin lipidů s ischemickou chorobou srdeční, příznivé účinky doxazosinu jak na krevní tlak, tak na hladiny lipidů snižují riziko rozvoje ischemické choroby srdeční.

Bylo zjištěno, že léčba doxazosinem vede k regresi hypertrofie levé komory, inhibici agregace krevních destiček a k vyšší účinnosti aktivátoru tkáňového plasminogenu. Navíc doxazosin zlepšuje citlivost k inzulínu u pacientů s poruchami této citlivosti.

Bylo zjištěno, že doxazosin nemá nežádoucí metabolické účinky a je vhodný k použití u pacientů trpících astmatem, diabetem, dysfunkcí levé komory nebo dnou.

Ve studii *in vitro* byly prokázány antioxidační vlastnosti 6' a 7' hydroxymetabolitů doxazosinu v koncentraci 5 mikromolů.

Předběžné výsledky studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), která zahrnuje vysoce rizikové pacienty s hypertenzí, ukazují, že chlortalidon je účinnější než doxazosin v prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zvláště srdečního selhání (u pacientů léčených chlortalidonem byla incidence srdečního selhání 4,45% a u pacientů léčených doxazosinem 8,13%). Pacienti léčení doxazosinem měli lehce vyšší hodnoty systolického krevního tlaku ve srovnání se skupinou léčených chlortalidonem. Nebylo žádného rozdílu v obou skupinách v celkové mortalitě ani ve výskytu úmrtí v důsledku ICHS a nefatálního AIM.

Benigní hyperplazie prostaty

U nemocných se symptomatickou BPH dochází při užívání přípravku Cardura XL k významnému zlepšení symptomatologie a urodynamiky, a to v důsledku selektivní blokády α_1 -receptorů lokalizovaných v muskulárním stromatu a pouzdře prostaty a v oblasti hrdla močového měchýře.

Doxazosin je účinným blokátorem 1 A podtypu α_1 -adrenoreceptorů, které tvoří 70% z podtypů zastoupených v prostatě. Tak je zajištěn účinek u nemocných s BPH.

Přípravek Cardura XL prokázal setrvalou účinnost a bezpečnost při dlouhodobé léčbě BPH.

Přípravek Cardura XL podávaný v doporučeném dávkovacím režimu má pouze malý, nebo žádný účinek na krevní tlak normotenzních pacientů.

V kontrolované klinické studii bylo zjištěno, že u nemocných s poruchami sexuálních funkcí bylo užívání doxazosinu spojeno se zlepšením těchto funkcí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání terapeutických dávek se přípravek Cardura XL dobře vstřebává, přičemž maximálních hladin v krvi se postupně dosahuje 8-9 hodin po podání. Maximální plazmatické hladiny představují přibližně třetinu hodnot po stejné dávce klasických tablet přípravku Cardura. Minimální hladiny po 24 hodinách jsou však podobné.

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Cardura XL zajišťují hladší křivku plazmatického profilu.

Poměr mezi maximálními a minimálními hladinami přípravku Cardura XL je nižší než polovina daného poměru u klasických tablet přípravku Cardura.

V ustáleném stavu byla relativní biologická dostupnost doxazosinu uvolněného z přípravku Cardura XL 54% při dávce 4 mg a 59% při dávce 8 mg ve srovnání se standardní formou.

Ve farmakokinetických studiích s přípravkem Cardura XL u starších osob nebyly zjištěny žádné významné odchylky ve srovnání s mladšími pacienty.

Metabolismus/vylučování

Vylučování z plazmy probíhá bifázicky, biologický poločas vylučování je 22 hodin a umožňuje tak dávkování jednou denně. Doxazosin se ve velké míře biotransformuje, takže v nezměněné podobě se vylučuje < 5% přípravku.

Farmakokinetické studie s klasickým přípravkem Cardura u pacientů s poruchami renální funkce také neprokázaly žádné významné odchylky od hodnot zjištěných u pacientů s normální funkcí ledvin.

K dispozici je pouze omezené množství dat o pacientech s poruchou funkce jater a o účincích léků, o nichž je známo, že ovlivňují metabolismus v játrech (např. cimetidin). V klinické studii s 12 nemocnými se středně závažným jaterním postižením došlo po užití jednotlivé orální dávky doxazosinu k vzestupu AUC o 43% a snížení clearance o 40%. Jako u všech přípravků, které se plně metabolizují v játrech, vyžaduje podávání doxazosinu pacientům s poruchou funkce jater opatrnost (viz bod 4.4 - Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Přibližně 98% doxazosinu se váže na bílkoviny krevní plazmy.

Doxazosin je metabolizován především O - demetylací a hydroxylací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Dlouhodobé podávání (až 24 měsíců) doxazosinu potkanům (max. tolerovaná dávka 40 mg/kg/den) a myším (max. tolerovaná dávka 120 mg/kg/den) nepřineslo důkaz o kancerogenním potenciálu. Nejvyšší studované dávky ve studiích na potkanech a myších vykazovaly hodnoty AUC (měřítko systémové expozice) 8x resp. 4x vyšší než AUC u člověka po podání dávky 16 mg/den.

Mutageneze

Studie mutagenity neprokázaly účinky léčivé látky nebo metabolitu na chromozomální nebo subchromozomální úrovni.

Poškození fertility

Studie s potkany ukázaly snížení plodnosti u samic léčených doxazosinem při perorální dávce 20 mg/kg/den (nikoliv ale u 5 nebo 10 mg/kg/den), což byla přibližně čtyřnásobná expozice oproti AUC u člověka při dávce 12 mg/kg/den. Tento účinek byl reversibilní během 2 týdnů po vysazení léku. Nebyly hlášeny žádné účinky doxazosinu na plodnost u mužů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polyethylenoxid, chlorid sodný, magnesium-stearát, hydroxypropylmethylcelulosa, červený oxid železitý, potahová soustava OPADRY YS-2-7063 bílá, acetát celulosy a makrogol 3350, černý inkoust.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al /PVC nebo PA/Al/PVC-Al/PVC blistr, krabička.
Velikost balení: 30, 50 resp. 100 tablet s řízeným uvolňováním.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer spol. s r.o.
Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/537/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.8.1999/ 4.4.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.6.2012