

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cardura, 2 mg tabletid  
Cardura, 4 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Cardura 2 mg tablett sisaldab 2,43 mg doksasosiinmesilaati, mis vastab 2 mg doksasosiinile.  
Üks Cardura 4 mg tablett sisaldab 4,85 mg doksasosiinmesilaati, mis vastab 4 mg doksasosiinile.  
INN. *Doxazosinum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Cardura 2 mg tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks Cardura 4 mg tablett sisaldab 80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Cardura, 2 mg tabletid: valged piklikud kaksikkumerad tabletid mõõtudega 9 x 4,5 mm, mille ühel küljel on märgistus „CN2“ ja poolitusjoon ning teisel Pfizeri logo. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Cardura, 4 mg tabletid: valged rombikujulised kaksikkumerad tabletid mõõtudega 12 x 9 mm, mille ühel küljel on märgistus „CN4“ ja poolitusjoon ning teisel Pfizeri logo. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomaatiline ravi.

*Märkus.*

Cardurat võib enamikul patsientidest vererõhu väärtuse kontrolli alla saamiseks kasutada monoteerapiana. Juhul kui doksasosiin üksi ei osutu antihüpertensiivse ravimina piisavalt tõhusaks, võib seda kombineerida teiste ravimitega nagu näiteks tiasiiddiureetikumid, beetablokaatorid, kaltsiumiantagonistid või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral võivad Cardurat kasutada nii kõrgeenenud kui normaalse vererõhuga patsiendid. Kui normotensiivsetel eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga haigetel on doksasosiini manustamisel täheldatavad vererõhu muutused tavaliselt kliiniliselt mitteolulised, siis hüpertensiivsetel eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga patsientidel on doksasosiini monoteerapia abil võimalik ravida tõhusalt mõlemat haigust.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cardurat manustatakse tavaliselt üks kord ööpäevas (kas hommikuti või õhtuti).

### *Arteriaalne hüpertensioon*

Cardura toimiv ööpäevane annus võib olla vahemikus 1...16 mg. Ravi on soovitatav alustada annusega 1 mg üks kord ööpäevas 1...2 nädala vältel, et vähendada posturaalse hüpotensiooni ja/või minestuse tekke võimalust (vt lõik 4.4). Seejärel võib 1...2 nädala jooksul annust suurendada 2 mg-ni üks kord ööpäevas. Vajadusel võib sõltuvalt haige reageerimisest ravile sama skeemi kohaselt ööpäevast annust järk-järgult suurendada 4 mg, 8 mg või 16 mg-ni, et saavutada soovitud vererõhu väärtusi. Tavaline annus on 2...4 mg üks kord ööpäevas.

### *Eesnäärme healoomuline hüperplaasia*

Soovitatav Cardura algannus on 1 mg manustatuna üks kord ööpäevas, et vähendada posturaalse hüpotensiooni ja/või minestuse tekkevõimalust (vt lõik 4.4). Sõltuvalt patsiendi urodünaamika näitajatest ja eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomitest võib annust vajadusel suurendada 2 mg-ni, seejärel 4 mg-ni ning edasi kuni 8 mg-se maksimaalse ööpäevase annuseni. Annuse suurendamine peab toimuma 1...2 nädalaste perioodide kaupa. Tavaline soovitatav annus on 2...4 mg üks kord ööpäevas.

### *Eakad*

Eakatel patsientidel võib kasutada tavaannuseid.

### *Neerupuudulikkus*

Et neerupuudulikkusega haigetel ei ole normaalse neerutalitlusega haigetega võrreldes leitud erinevusi doksasosiini farmakokineetikas ja puuduvad andmed, et doksasosiin süvendaks olemasolevat neerupuudulikkust, siis võib nimetatud haigetel kasutada doksasosiini tavalisi annuseid.

### *Maksapuudulikkus*

Vt lõik 4.4.

### *Lapsed*

Doksasosiini kasutamise ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

## 4.3 Vastunäidustused

Cardura on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin, doksasosiin), või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- eesnäärme healoomulise hüperplaasia ja kaasuva ülemiste kuseteede ummistumise, kroonilise kuseteede infektsiooni või põiekividega patsientidele.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravis on Cardura vastunäidustatud:

- ortostaatilise hüpotensiooni anamneesiga patsientidele;
- hüpotensiooniga patsientidele.

Doksasosiin on vastunäidustatud monoterapiiana kas ülevoolupõie või anuuriaga patsientidele progresseeruva neerupuudulikkusega või ilma selleta.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Ravi algus

Seoses doksasosiini alfa blokeerivate omadustega võivad patsiendid kogeda posturaalset hüpotensiooni, millele viitavad pearinglus ja nõrkus või harva teadvusekaotus (sünkoop), eriti ravi alguses. Seetõttu jälgib meditsiinipraktika vererõhku ravi alguses, et vähendada posturaalsete toimete

võimalust. Patsiente tuleb hoiatada, et nad hoiduksid olukordadest, kus doksasosiini poolt esile kutsutud pearinglus või nõrkustunne võib nad seada võimalikku vigastusohtu.

#### Kasutamine ägedate kardiaalsete seisunditega patsientidel

Nagu kõigi vasodilatatorsete antihüpertensiivsete ainete puhul, soovib meditsiinipraktika olla ettevaatlik doksasosiini manustamisel järgmiste ägedate kardiaalsete seisunditega patsientidele:

- kopsuturse aordi või mitraalstenooosi tõttu,
- suure väljutusmahuga südamepuudulikkus,
- parempoolne südamepuudulikkus kopsuemboolia või perikardi efusiooni tõttu,
- vasaku vatsakese puudulikkus madala täitmisrõhuga.

#### Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Nagu kõigi ravimite puhul, mis metaboliseeritakse täielikult maksas, tuleb doksasosiini manustada eriti ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega patsientidele. Et puudub kliiniline kogemus raske maksakahjustusega patsientidega, ei soovitata neil seda ravimit kasutada.

#### Kasutamine koos PDE-5 inhibiitoritega

Doksasosiini tuleb koos fosfodiesteras-5 (PDE-5) inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil ja vardenafii) manustada ettevaatlikult, sest mõlemal ravimil on vasodilatorivad toimed ja need võivad põhjustada mõnedel patsientidel sümptomaatilist hüpotensiooni. Ortostaatilise hüpotensiooni riski vähendamiseks on soovitatav alustada ravi PDE-5 inhibiitoritega ainult siis, kui patsient on hemodünaamiliselt stabiilne või saab ravi alfablokaatoritega. Lisaks on soovitatav alustada ravi PDE-5 inhibiitoritega väikseima võimaliku annusega ja pidada kinni 6-tunnisest intervallist pärast doksasosiini manustamist. Uuringuid doksasosiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega ei ole läbi viidud.

#### Kasutamine kataraktioperatsiooni läbinud patsientidel

„Operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi“ (IFIS, väikese pupilli sündroomi variant) on täheldatud katarakti operatsioonide käigus mõnedel patsientidel, keda ravitakse või on varem ravitud tamsulosiiniga. Üksikuid teateid on samuti saadud teiste alfa1-adrenoblokaatorite puhul ja ravimirühma toime võimalust ei saa välistada. Et IFIS võib põhjustada protseduuri tüsistuste sagenemist katarakti operatsiooni ajal, tuleb silmakirurgi enne operatsiooni teavitada praegusest või varasemast alfa1-adrenoblokaatorite kasutamisest.

#### Priapism

Koos alfa-1 blokaatorite, sh doksasosiin, kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud pikaajalise erektsiooni ja priapismi juhtumitest. Kui priapismi ei ravita kohe, võib see põhjustada peenise koekahjustust ja püsivat impotentsust, mistõttu peab patsient pöörduma viivitamatult arsti poole.

#### Eesnäärmevähi kontroll

Eesnäärmevähi põhjustab mitmeid eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) seotud sümptomeid ja kaks haigust võivad esineda koos. Enne doksasosiinravi alustamist eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomite raviks peab eesnäärmevähi seetõttu välistama.

#### Oluline teave abiainetega kohta

Cardura tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Cardura tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Doksasosiini samaaegne manustamine koos PDE-5 inhibiitoriga võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4). Uuringuid doksasosiini toimeainet prolungeeritult vabastavate ravimvormidega ei ole läbi viidud.

Enamik (98%) vereplasmas olevast doksasosiinist on seondunud plasmavalkudega. Inimplasmaga läbi viidud *in vitro* uuringutest on selgunud, et doksasosiin ei mõjuta digoksiini, varfariini, fenütoiini ega indometatsiini seonduvust plasmavalkudega.

*In vitro* uuringutest ilmneb, et doksasosiin on tsütokroom P450 3A4 (CYP 3A4) substraat. Ettevaatlik peab olema doksasosiini koosmanustamisel selliste tugevate CYP 3A4 inhibiitoritega, nagu klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin või vorikonasool (vt lõik 5.2).

Kliinilises praktikas on doksasosiini konventsionaalselt manustatud koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beetablokaatorite, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide, suukaudsete antidiabeetiliste ravimite, kusihaape eritumist soodustavate preparaatide ja antikoagulantidega, ilma et oleks täheldatud kahjulikke koostoimeid. Siiski puuduvad formaalsete ravim/ravim-koostoimete uuringute andmed.

Doksasosiin tugevdab teiste alfablokaatorite ja muude hüpertensioonivastaste ravimite vererõhku langetavat toimet.

22-l tervel meessoost vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus täheldati 1 mg doksasosiini ühekordsel manustamisel koos tsimetidiiniga (4-päevase annustamisperioodi [400 mg kaks korda ööpäevas] esimesel päeval) doksasosiini keskmise AUC 10%-list suurenemist ilma statistiliselt oluliste muutusteta doksasosiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) ja poolväärtusaja osas. Nimetatud doksasosiini AUC 10%-line suurenemine kasutamisel koos tsimetidiiniga jääb doksasosiini ja platseebo manustamisel täheldatud keskmise AUC individuaalsete kõikumiste (27% ulatuses) piiridesse.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

*Hüpertensiooni näidustuse korral*

##### Rasedus

Loomkatsetes ei täheldatud teratogeenseid toimeid, loomadel esines loodete vähenenud elulemus äärmiselt suurte annuste juures (vt lõik 5.3).

Et puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud rasedatel naistel, ei ole doksasosiini ohutus raseduse ajal kindlaks tehtud. Seetõttu tohib doksasosiini kasutada raseduse ajal ainult sel juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

##### Imetamine

Doksasosiini rinnapiima eritumise määr on osutunud väga väheseks (võrreldav doos imikule vähem kui 1%), kuid andmed inimeste kohta on väga limiteeritud. Riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada, seetõttu tohib doksasosiini kasutada ainult sel juhul, kui arsti arvates võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

*Eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustuse korral*

Ei ole asjakohane.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Masinatega töötamise või mootorsõiduki juhtimise võime võivad olla häiritud, eriti ravi alguses.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Cardura kasutamisel esinenud ja teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Harv ( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )	Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon				
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				Leukopeenia, trombotsütopeenia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		Allergiline ravimreaktsioon			
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Podagra, söögiisu suurenemine, anoreksia			
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Agiteeritus, depressioon ärevus, unetus, närvilisus			
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Unisus, pearinglus, peavalu	Ajuinsult, hüpoesteesia, süngoop, treemor		Posturaalne pearinglus, paresteesia	
<b>Silma kahjustused</b>				Nägemise ähmastumine	Operatsiooni-aegne lõdva iirise sündroom (vt lõik 4.4)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Vertiigo	Tinnitus			
<b>Südame häired</b>	Palpitatsioonid, tahhükardia	Stenokardia, müokardiinfarkt		Bradükardia, südamearütmiaid	
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon			Kuumahood	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Bronhiit, köha, düspnoe, riniit	Ninaverejooks		Bronhospasm	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, iiveldus	Kõhukinnisus, meteorism, oksendamine, gastroenteriit, kõhulahtisus			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates		Kolestaas, hepatiit, ikterus	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sügelus	Nahalööve		Urtikaaria, alopeetsia, purpur	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Seljavalu, müalgia	Artralgia	Lihaskrambid, lihasnõrkus		

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Tsüstiit, kusepidamatus	Düsuuria, sage urineerimine, hematuuria	Polüuuria	Suurenenud diurees, urineerimishäire, noktuuria	
Reproduktiiv-süsteemi ja rinnanäärme häired		Impotentsus		Günekomastia, priapism	Retrograadne ejakulatsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, valu rinnus, gripilaadsed sümptomid, perifeerne turse	Valu, näoturse		Väsimus, halb enesetunne	
Uuringud		Kehakaalu suurenemine			

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Kui doksasosiini üleannustamise tulemusena peaks tekkima vererõhu langus, tuleb haige asetada lamavasse asendisse, pea ülejäänud kehast allapoole. Vajadusel tuleb rakendada muid toetavaid ravimeetmeid. Et doksasosiin seondub olulisel määral plasmavalkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

Kui sellest ei ole abi, tuleb šokki esmalt ravida veremahu suurendajatega. Vajaduse korral tuleb seejärel kasutada vasopressorit. Neerufunktsiooni tuleb jälgida ja vajaduse korral toetada.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Alfa-adrenoblokaatorid, ATC kood: C02CA04

##### *Arteriaalne hüpertensioon*

Doksasosiini manustamisel kõrgenenud vererõhuga haigetele täheldatakse kliiniliselt olulist vererõhu langust, mille põhjuseks on süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemine veresoontes leiduvate alfa1-adrenoretseptorite selektiivse blokeerimise tagajärjel. Doksasosiini manustamisel üks kord ööpäevas püsib kliiniliselt oluline vererõhku langetav toime kogu ööpäeva vältel ja ka veel 24 tundi pärast manustamist. Vererõhu langus ilmneb järk-järgult, kusjuures maksimaalne doksasosiini toime saabub 2...6 tundi pärast manustamist. Hüpertensiooniga patsientidel täheldati doksasosiini kasutamisel nii püsti- kui ka pikalisasendis sarnaseid vererõhu väärtusi.

Erinevalt mitteselektiivsetest alfa-adrenoblokaatoritest ei ole doksasosiini pikaajalise kasutamise järel tolerantsuse teket täheldatud. Harvadel juhtudel on esinenud reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja tahhükardiat.

Doksasosiin avaldab soodsat toimet lipiidide ainevahetusele suurendades oluliselt HDL/üldkolesterooli suhet ning vähendades triglütseriidide ja üldkolesterooli sisaldust veres. See on

doksasosiini eeliseks diureetikumide ja beetaadrenoblokaatorite ees, mis mõjustavad nimetatud parameetreid vastupidises suunas. Kõrge vererõhk ja plasma suurenenud lipiididesisaldus on südame isheemiatõve tõestatud riskifaktoriteks, mistõttu doksasosiini toimel täheldatav vererõhu langus ja soodne toime lipiidide metabolismile vähendab riski südame isheemiatõve tekkeks.

Doksasosiinravi tulemusena on täheldatud südame vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemist; trombotsüütide agregatsiooni pärssimist ja koeplasminogeeni aktivaatori stimuleerimist. Samuti suurendab doksasosiin diabeedihaigete tundlikkust insuliini suhtes.

On leitud, et doksasosiinil ei ole kahjulikke metaboolseid toimeid, mistõttu ta sobib astma- ja diabeedihaigetele ning südame vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja podagra korral.

*In vitro* uuring on näidanud doksasosiini 6'- ja 7'-hüdrosümetaboliitide antioksidantseid omadusi viies mikromolaarses kontsentratsioonis.

Arteriaalse hüpertensiooniga haigetel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus täheldati doksasosiini kasutamisel soodsat toimet erektilsele düsfunktsioonile. Lisaks sellele teatasid doksasosiini saanud patsiendid erektsioonihäirest harvemini kui muid antihüpertensiivseid ravimeid saanud haiged.

### *Eesnäärme healoomuline hüperplaasia*

Doksasosiini kasutamisel eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral paranevad oluliselt urodünaamilised näitajad ja vähenevad haigussümptomid. Doksasosiini toime aluseks eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral arvatakse olevat eesnäärme silelihastes ja kapslis ning põiekaelas olevate alfa-adrenoretseptorite selektiivne blokeerimine.

On leitud, et doksasosiin blokeerib tõhusalt 1A alatüübi alfa-adrenoretseptoreid, mis moodustavad enam kui 70% eesnäärmes leiduvatest alfa-adrenoretseptoritest. Ka see arvatakse olevat doksasosiini toime aluseks eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral.

Doksasosiin on osutunud eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravis tõhusaks ja ohutuks ka pikaajalise kasutamise korral (kuni 48 kuu vältel).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Terapeutiliste annuste suukaudsel manustamisel imendub doksasosiin hästi, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 2 tundi pärast manustamist.

### Biotransformatsioon/eritumine

Doksasosiini eliminatsioon vereplasmast on bifaasiline, kusjuures terminaalsete eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi. Nimetatud farmakokineetilisel omadusel põhineb ka doksasosiini manustamine üks kord ööpäevas. Doksasosiin metaboliseerub peaaegu täielikult, muutumatul kujul eritub vähem kui 5% manustatud ravimist.

Farmakokineetilised uuringud neerukahjustusega patsientidel ei ole näidanud mingeid olulisi erinevusi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Doksasosiini kasutamise kohta maksakahjustusega haigetel ning samaaegselt koos ravimitega, mis mõjutavad metaboolseid protsesse maksas (näiteks tsimetidiin), on vähe andmeid. Kaheteistkümmel mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega haigel läbi viidud uuringus täheldati doksasosiini ühekordse manustamise järgselt AUC 43%-list suurenemist ja oraalse kliirensi 40%-list vähenemist. Nagu iga teisegi täielikult maksa poolt metaboliseeritava ravimi korral tuleb ka doksasosiini manustamise muutunud maksafunktsiooniga haigetele suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Ligikaudu 98% vereplasmas olevast doksasosiinist on seondunud plasmavalkudega.

Doksasosiin metaboliseerub esmajoonel O-demetüülimise ja hüdroksüülimise teel.

Doksasosiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* uuringutest ilmneb, et esmane eliminatsiooni rada on CYP 3A4 kaudu, kuigi CYP 2D6 ja CYP 2C9 metaboolsed rajad on samuti seotud eliminatsiooniga, kuid on väiksema ulatusega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Kartsinogenees

Doksasosiini pidev manustamine toiduga (kuni 24 kuu jooksul) suurimates talutavates annustes 40 mg/kg päevas rottidele ja 120 mg/kg päevas hiirtele ei näidanud mingeid tõendeid kartsinogeensest potentsiaalist. Rottide ja hiirte uuringuis hinnatud suurimad annused on seotud AUC-dega (süsteemse ekspositsiooni mõõt), mis on vastavalt 8 ja 4 korda suuremad inimese AUC-st annuse korral 16 mg päevas.

#### Mutogenees

Mutageensuuringud ei näidanud ravimi ega metaboliitidega seotud toimeid ei kromosomaalsel ega subkromosomaalsel tasemel.

#### Toime fertiilsusele

Rottide uuringud näitasid vähenenud fertiilsust isasloomadel, keda raviti doksasosiini suukaudse annusega 20 mg/kg (kuid mitte 5 või 10 mg/kg) päevas, mis on ligikaudu 4 korda suurem AUC-st, mis saadakse 12 mg päevase inimesele mõeldud annusega. Toime oli pöörduv kahe nädala möödumisel ravimi tarvitamise lõpetamisest. Puuduvad teated doksasosiini toimetest meeste fertiilsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Mikrokristalliline tselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat  
Naatriumlaurüülsulfaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/PVC/PVdC blister.  
30 tabletti pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**



Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Cardura, 2 mg tabletid: 196298  
Cardura, 4 mg tabletid: 196398

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.aprill 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.juuni 2013

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2021