

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАРДУРА®
(CARDURA®)

Склад:

діюча речовина: doxazosin;

таблетки по 1 мг: 1 таблетка містить 1,213 мг доксазозину мезилату, що еквівалентно 1 мг доксазозину;

таблетки по 2 мг: 1 таблетка містить 2,43 мг доксазозину мезилату, що еквівалентно 2 мг доксазозину;

таблетки по 4 мг: 1 таблетка містить 4,85 мг доксазозину мезилату, що еквівалентно 4 мг доксазозину;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; натрію лаурилсульфат; натрію крохмальгліколят (тип А).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки по 1 мг – білого кольору, круглі, двоопуклі, з кодом «CN 1» з одного боку та з логотипом «Pfizer» з іншого боку;

- таблетки по 2 мг – білого кольору, продовгасті, двоопуклі, з лінією розлому та кодом

«CN 2» з одного боку та з логотипом «Pfizer» з іншого боку;

- таблетки по 4 мг – білого кольору, ромбоподібні, двоопуклі, з лінією розлому та кодом

«CN 4» з одного боку та з логотипом «Pfizer» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Антигіпертензивні засоби. Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії. Блокатори α -адренорецепторів. Код АТХ C02C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Доксазозин є потужним та селективним антагоністом постсинаптичних α_1 -адренорецепторів. Блокування цих рецепторів призводить до зниження системного артеріального тиску. Препарат Кардура® призначений для перорального застосування 1 раз на добу пацієнтам, хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Фармакодинамічні ефекти.

Було продемонстровано, що препарат Кардура® не спричиняє небажаних метаболічних ефектів і його можна застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом, подагрою або інсулінорезистентністю.

Препарат Кардура® також можна призначати пацієнтам із бронхіальною астмою, гіпертрофією лівого шлуночка та пацієнтам літнього віку. Застосування препарату сприяє зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка, пригнічує агрегацію тромбоцитів та підсилює активність тканинного активатора плазміногену. Крім того, застосування препарату Кардура®

підвищує чутливість до інсуліну у тих пацієнтів, у яких така чутливість є порушеною.

Також у довгострокових дослідженнях було продемонстровано, що на додаток до антигіпертензивної дії застосування препарату Кардура® спричиняє помірне зниження концентрації загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів у плазмі крові, а отже – даний препарат може бути особливо корисний пацієнтам, хворим на артеріальну гіпертензію та гіперліпідемію.

Застосування препарату Кардура® пацієнтам, хворим на симптомну доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), призводить до значного покращення уродинаміки та зменшення симптомів. Вважається, що ефект препарату при ДГПЗ досягається за рахунок селективної блокади α_1 -адренорецепторів, розташованих у м'язовій стромі та капсулі передміхурової залози, а також у шийці сечового міхура.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При пероральному застосуванні у людини (чоловіки молодого віку або люди літнього віку будь-якої статі) доксазозин швидко всмоктується з біодоступністю на рівні приблизно $\frac{2}{3}$ дози.

Біотрансформація/елімінація. Приблизно 98 % доксазозину зв'язується з білками плазми крові. Було показано, що доксазозин екстенсивно метаболізується в організмі людини та у досліджуваних експериментальних тварин, і виводиться з організму переважно з калом.

Середній період напіввиведення препарату з плазми становить 22 години, що дає можливість приймати препарат 1 раз на добу.

При пероральному застосуванні доксазозину концентрація метаболітів у плазмі крові є низькою. Концентрація у плазмі крові найактивнішого (6'-гідрокси) метаболіту у людини в 40 разів нижча за плазмову концентрацію первинної сполуки, що свідчить про те, що антигіпертензивна дія препарату зумовлена переважно доксазозином.

На даний час існують лише обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидину). У клінічному дослідженні з участю 12 пацієнтів із помірною печінковою дисфункцією однократне застосування доксазозину призвело до підвищення AUC на 43 % та зменшення видимого кліренсу при пероральному застосуванні на 40 %. Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам з ознаками порушень функції печінки доксазозин слід застосовувати з особливою обережністю.

Доксазозин екстенсивно метаболізується в печінці. Дослідження *in vitro* вказують на те, що головним чином це здійснюється за допомогою ферменту CYP 3A4, та меншою мірою – CYP 2D6 і CYP 2C9.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Препарат показаний для лікування артеріальної гіпертензії і для більшості пацієнтів його можна застосовувати для контролю артеріального тиску у якості монотерапії. У випадку неефективності монотерапії для лікування артеріальної гіпертензії препарат можна застосовувати у комбінації з тіазидними

діуретиками, блокаторами β -адренорецепторів, блокаторами кальцієвих каналів та інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Препарат показаний для лікування обструкції сечовивідних шляхів, а також симптомів, пов'язаних із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Препарат можна призначати пацієнтам із ДГПЗ як при наявності артеріальної гіпертензії, так і при нормальному рівні артеріального тиску.

Протипоказання.

Застосування препарату Кардура® протипоказане наступним категоріям пацієнтів:

- пацієнтам з гіперчутливістю до діючої речовини чи до похідних хіназоліну (наприклад, празозину, теразозину, доксазозину) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад»;
- пацієнтам із випадками ортостатичної гіпотензії в анамнезі;
- пацієнтам із ДГПЗ та супутньою обструкцією верхніх сечовивідних шляхів, хронічними інфекціями сечовивідних шляхів або наявністю каменів у сечовому міхурі;
- пацієнтам з артеріальною гіпотензією (стосується тільки пацієнтів із ДГПЗ).

Доксазозин у якості монотерапії протипоказаний пацієнтам із переповненням сечового міхура або анурією із прогресуючою нирковою недостатністю або без неї.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії.

Інгібітори фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) (наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл).

Сумісне застосування доксазозину з інгібіторами ФДЕ-5 у деяких пацієнтів може спричиняти симптоматичну гіпотензію (див. розділ «Особливості застосування»). Досліджень доксазозину у лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводили.

Доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми крові (на 98 %). Результати дослідження *in vitro* з використанням плазми крові людини свідчать, що препарат не впливає на зв'язування досліджуваних препаратів (дигоксин, фенітоїн, варфарин або індометацин) з білками.

У клінічній практиці не відзначалось несприятливої взаємодії при одночасному застосуванні доксазозину та тіазидних діуретиків, фуросеміду, блокаторів β -адренорецепторів, нестероїдних протизапальних засобів, антибіотиків, пероральних цукрознижувальних засобів, урикозуричних засобів та антикоагулянтів. Проте дані формальних досліджень із вивчення лікарської взаємодії відсутні.

Дослідження *in vitro* вказують на те, що доксазозин є субстратом цитохрому P450 3A4 (CYP 3A4). Слід з обережністю призначати доксазозин одночасно з потужними інгібіторами CYP 3A4, наприклад кларитроміцином, індинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином або вориконазолом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Доксазозин потенціює гіпотензивну дію інших α -адреноблокаторів, а також інших антигіпертензивних засобів.

За результатами відкритого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження з участю 22 здорових добровольців чоловічої статі,

однократне застосування доксазозину у дозі 1 мг у перший день чотиридобового курсу перорального застосування циметидину (400 мг двічі на добу) призводило до підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % і не спричиняло жодних статистично значущих змін середньої $C_{\max}$ та середнього періоду напіввиведення доксазозину. Таке підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % на тлі застосування циметидину знаходиться у межах міжіндивідуальної варіабельності (27 %) середніх рівнів AUC доксазозину порівняно з плацебо.

Особливості застосування.

Ортостатична гіпотензія/синкопе.

Початок терапії. Як наслідок прояву дії блокаторів α -адренорецепторів, може розвинути ортостатична гіпотензія, проявляючись запамороченням та слабкістю або рідше – втратою свідомості (синкопе), особливо на початку терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У зв'язку з цим на початку терапії необхідно контролювати рівень артеріального тиску, щоб мінімізувати можливі постуральні ефекти.

Призначаючи терапію будь-яким ефективним блокатором α -адренорецепторів, слід проінформувати пацієнта, як уникнути симптомів ортостатичної гіпотензії та як поводитись при їх виникненні. Пацієнта також потрібно попередити про необхідність уникнення ситуацій, у яких існує ризик отримання травм, враховуючи можливість виникнення запаморочення або слабкості на початку терапії препаратом Кардура®.

Застосування при гострих серцевих станах.

Як і інші вазодилатуючі антигіпертензивні засоби, доксазозин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із наступними гострими серцевими станами:

- легеневий набряк, спричинений аортальним або мітральним стенозом;
- гіперсистолічна серцева недостатність;
- правопшлуночкова серцева недостатність, зумовлена тромбоемболією легеневої артерії або перикардіальним випотом;
- лівопшлуночкова серцева недостатність з низьким тиском наповнення.

Застосування при порушенні функцій печінки.

Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам з ознаками порушення функцій печінки препарат Кардура® слід призначати з особливою обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня призначення препарату цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Застосування разом з інгібіторами ФДЕ-5.

Застосовувати доксазозин разом з інгібіторами фосфодіестерази-5 (наприклад, силденафіл, тадалафіл та варденафіл) слід з обережністю, оскільки обидва лікарські засоби спричиняють вазодилатацію, а отже – можуть спричинити у деяких пацієнтів симптоматичну гіпотензію. Для зменшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії рекомендується розпочинати терапію препаратами групи інгібіторів фосфодіестерази-5 тільки за умови, якщо на тлі застосування α -блокаторів пацієнт має стабільну гемодинаміку. Крім того, рекомендується розпочинати терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 з найменшої можливої дози та витримувати 6-годинний інтервал між застосуванням доксазозину та

інгібіторів фосфодіестерази-5. Досліджень доксазозину у лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводили.

Застосування пацієнтам під час хірургічного видалення катаракти.

У деяких пацієнтів, які приймали тамсулозин на час проведення хірургічного видалення катаракти або до операції, під час втручання спостерігався розвиток інтраопераційного синдрому в'ялої райдужної оболонки (ІСНРО, варіант синдрому вузької зіниці). Повідомлялося про окремі випадки розвитку такого побічного ефекту і при застосуванні інших α_1 -блокаторів, тому не можна виключати можливість розвитку цього ефекту для інших препаратів даного класу лікарських засобів. Через те, що ІСНРО може призводити до підвищення частоти процедурних ускладнень при проведенні операції, при підготовці до неї слід повідомити хірургам-офтальмологам, чи застосовує або застосовував пацієнт блокатори α_1 -адренорецепторів.

Пріяпізм.

У період після виходу препарату на ринок під час застосування α_1 -блокаторів, у тому числі доксазозину надходили повідомлення про випадки тривалої ерекції та пріяпізму. У випадку ерекції, що триває більше 4 годин, пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою. Якщо негайно не розпочати лікування пріяпізму, виникає ушкодження тканини статевого члена, що може призвести до незворотної втрати потенції.

Скринінг на рак передміхурової залози.

Карцинома передміхурової залози спричиняє багато симптомів, що асоціюються із ДГПЗ, до того ж ці два захворювання можуть співіснувати. Тому слід виключити наявність карциноми передміхурової залози перш ніж починати терапію доксазозином з приводу симптомів ДГПЗ.

Інформація щодо допоміжних речовин.

Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, повна недостатність лактази та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією.

Вагітність.

Через відсутність на даний час належних та добре контрольованих досліджень щодо вивчення застосування препарату вагітним, безпечність застосування препарату Кардура® у період вагітності залишається невстановленою. Тому препарат слід застосовувати лише тоді, коли потенційні переваги лікування, з точки зору лікаря, виправдовують потенційний ризик. Хоча у дослідженнях на тваринах препарат не виявляв тератогенної дії, його застосування у дуже високих дозах, що приблизно в 300 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, призводило до зниження тривалості життя плода.

Годування груддю.

Дослідження на щурах, які отримували одноразову пероральну дозу радіоактивного доксазозину у період лактації, визначили, що доксазозин

накопичується у молоці шурів, при цьому максимальна концентрація у молоці приблизно у 20 разів перевищує концентрацію у плазмі матері.

Наявні дані у людей дуже обмежені, проте, продемонстровано, що виділення доксазозину у материнське молоко є дуже незначним (відносна доза для дитини становить менше 1 %). Ризик для новонародженого або немовляти не можна виключити, тому доксазозин слід застосовувати лише тоді, коли за думкою лікаря потенційна користь переважає потенційний ризик.

Пацієнти із ДГПЗ.

Інформація у даному розділі не стосується пацієнтів із ДГПЗ.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами може погіршитися, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Кардура® можна приймати як уранці, так і ввечері.

Препарат застосовують перорально.

Артеріальна гіпертензія.

Препарат слід застосовувати 1 раз на добу. Початкова доза становить 1 мг, щоб звести до мінімуму ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії та/або синкопе (див. розділ «Особливості застосування»). Після 1-2 тижнів початкової терапії дозу можна підвищити до 2 мг, а потім, якщо необхідно, і до 4 мг. У більшості пацієнтів відповідь на терапію спостерігається при застосуванні препарату у дозі 4 мг або нижчій. Якщо необхідно, дозу препарату можна підвищити до 8 мг або до максимальної рекомендованої дози – 16 мг.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Рекомендована початкова доза препарату Кардура® становить 1 мг 1 раз на добу, щоб звести до мінімуму ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії та/або синкопе (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від індивідуальних особливостей уродинаміки пацієнта та симптомів ДГПЗ, дозу можна підвищити до 2 мг, потім до 4 мг і до максимальної рекомендованої дози – 8 мг. Рекомендований інтервал підбору дози становить 1-2 тижні. Звичайна рекомендована доза препарату становить 2-4 мг на добу.

Пацієнтам літнього віку слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Пацієнтам із порушенням функції нирок слід застосовувати звичайні дози для дорослих, оскільки фармакокінетичні параметри препарату при порушенні функції нирок не змінюються.

Кардура® не виводиться з організму за допомогою гемодіалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. На даний час інформація щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидину), є обмеженою. Як і при застосуванні інших препаратів, що повністю метаболізуються печінкою, пацієнтам із ознаками порушень функції печінки препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Кардура® дітям не досліджувалися.

Передозування.

Якщо передозування препарату призвело до артеріальної гіпотензії, пацієнта слід терміново покласти на спину, опустивши голову вниз. В окремих випадках можна вжити інші симптоматичні заходи.

Якщо симптоматичних заходів недостатньо, для лікування шоку першочергово слід застосувати плазмозамінники. Після цього при необхідності слід застосувати судинозвужувальні препарати. Слід спостерігати за станом функції нирок та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи.

Гемодіаліз не показаний, оскільки доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції.

Артеріальна гіпертензія.

У клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією найчастіше виникали побічні реакції постурального типу (які у рідкісних випадках супроводжувалися втратою свідомості), або неспецифічні побічні реакції.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

За даними контрольованих клінічних досліджень, у пацієнтів із ДГПЗ спостерігався такий самий профіль побічних реакцій, як і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Для оцінки частоти виникнення побічних дій використовується наступна класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), та частота невідома (неможливо оцінити на підставі існуючих даних).

Інфекції та інвазії.

Часто: інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Нечасто: алергічні реакції.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Нечасто: подагра, підвищення апетиту, відсутність апетиту.

Психічні порушення.

Нечасто: збудження, депресія, тривожність, безсоння, нервозність.

З боку нервової системи.

Часто: сонливість, запаморочення, головний біль.

Нечасто: інсульт, гіпестезія, синкопе, тремор.

Дуже рідко: ортостатичне запаморочення, парестезія.

З боку органів зору.

Дуже рідко: нечіткість зору.

Частота невідома: інтраопераційний синдром в'ялої райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та рівноваги.

Часто: вертиго.

Нечасто: шум у вухах.

З боку серця.

Часто: посилене серцебиття, тахікардія.

Нечасто: стенокардія, інфаркт міокарда.

Дуже рідко: брадикардія, серцеві аритмії.

З боку судин.

Часто: артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія.

Дуже рідко: припливи.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння.

Часто: бронхіт, кашель, задишка, риніт.

Нечасто: носова кровотеча.

Дуже рідко: бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: біль у животі, диспепсія, сухість у роті, нудота.

Нечасто: запор, метеоризм, блювання, гастроентерит, діарея.

Гепатобіліарні розлади.

Нечасто: відхилення від норми показників функції печінки.

Дуже рідко: холестаза, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: свербіж.

Нечасто: висипання на шкірі.

Дуже рідко: кропив'янка, алопеція, пурпура.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Часто: біль у спині, міалгія.

Нечасто: артралгія.

Рідко: м'язові спазми, м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовивідного тракту.

Часто: цистит, нетримання сечі.

Нечасто: дизурія, часте сечовипускання, гематурія.

Рідко: поліурія.

Дуже рідко: підвищений діурез, розлади сечовипускання, ніктурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто: імпотенція.

Дуже рідко: гінекомастія, пріапізм.

Частота невідома: ретроградна еякуляція.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Часто: астенія, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки.

Нечасто: біль у тілі, набряк обличчя.

Дуже рідко: підвищена втомлюваність, загальне нездужання.

Результати досліджень.

Нечасто: збільшення маси тіла.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи передачі інформації.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Р-Фарм Джермані ГмбХ/R-Pharm Germany GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Генріх-Мак-Штрассе 35, 89257 Іллертіссен, Німеччина/

Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany.

або*

Виробник. Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ/

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина /

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

** В інструкції, що буде вложена в картонну упаковку, буде зазначений лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).*