

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
КАРДУРА
(CARDURA)

Склад:

діюча речовина: доксазозин;

1 таблетка містить доксазозину мезилату у кількостях, еквівалентних 1, 2 або 4 мг доксазозину;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят, целюлоза мікрокристалічна, лактоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Селективний α_1 -адреноблокатор, антигіпертензивний засіб; препарат для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Код АТС С02С А04.

Клінічні характеристики.**Показання.***Артеріальна гіпертензія*

Препарат показаний для лікування артеріальної гіпертензії і може застосовуватись як засіб першого ряду для більшості хворих з метою контролю артеріального тиску. У пацієнтів, у яких не вдається досягти адекватного зниження артеріального тиску з використанням одного антигіпертензивного препарату, доксазозин може бути використаний у комбінації з іншими лікарськими засобами, такими як тiazидні діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію або з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ)

Препарат показаний для усунення затримки відтоку сечі та симптомів, пов'язаних з ДГПЗ. Хворим на ДГПЗ можна призначати Кардуру® як за наявності артеріальної гіпертензії, так і при нормальному артеріальному тиску. При призначенні препарату хворим з ДГПЗ і нормальним артеріальним тиском зміни останнього несуттєві. Хворим з артеріальною гіпертензією та ДГПЗ можна проводити ефективну монотерапію Кардуруою®.

Противоказання. Підвищена чутливість до хіназолінів, доксазозину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Доксазозин може прийматися або вранці, або ввечері.

Артеріальна гіпертензія

Діапазон доз для доксазозину становить 1-16 мг на добу. Рекоменується починати терапію з 1 мг один раз на добу; цей режим використовується протягом 1-2 тижнів з метою мінімізації ризику потенційної постуральної гіпертензії та/або синкопе. Через 1 -2 тижні доза може бути збільшена до 2 мг один раз на добу. Якщо необхідно, щоденна доза може бути послідовно збільшена через такі ж самі інтервали до 4 мг, 8 мг та 16 мг; при цьому необхідно контролювати терапевтичну відповідь у пацієнтів з метою досягнення бажаного зниження артеріального тиску. Звичайна доза становить 2-4 мг на добу.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози

Рекомендована початкова доза доксазозину становить 1 мг один раз на добу; цей дозовий режим використовується з метою мінімізації ризику виникнення постуральної гіпотензії та/або синкопе.

Залежно від індивідуальних параметрів уродинаміки та симптоматики ДГПЗ у пацієнтів, доза може бути збільшена до 2 мг і далі до 4 мг, максимальна рекомендована доза становить 8 мг. Рекомендований інтервал підвищення дози становить 1-2 тижні. Звичайна рекомендована доза становить 2-4 мг на день.

Застосування у людей літнього віку: звичайна доза для дорослих.

Застосування при нирковій недостатності: зважаючи на те, що фармакокінетичні параметри практично незмінні у пацієнтів з нирковою недостатністю та відсутні повідомлення про погіршення вихідної ниркової функції при застосуванні доксазозину, у більшості пацієнтів може бути використаний звичайний режим дозування.

Печінкова недостатність: слід дотримуватись обережності при призначенні доксазозину хворим з порушенням функції печінки.

Побічні реакції.

Артеріальна гіпертензія

У клінічних дослідженнях з контрольними групами найбільш розповсюджені небажані реакції, пов'язані з доксазозином, були постурального типу (дуже рідко зустрічалось синкопе) або були неспецифічними та включали:

Органи слуху, включаючи розлади вестибулярного лабіринту: запаморочення

Травний тракт: нудота

Організм у цілому: астенія, набряки, відчуття втоми, нездужання

Центральна нервова системи: запаморочення, головний біль, постуральне запаморочення, втрата свідомості, сонливість.

Дихальна система: риніт

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози

Досвід застосування доксазозину у контрольованих клінічних дослідженнях по ДГПЗ показав практично такі ж самі небажані ефекти, що і під час застосування при артеріальній гіпертензії.

Післяреєстраційний досвід свідчить, що можливе виникнення наступних додаткових типів небажаних реакцій:

Система крові та лімфатична система: лейкопенія, тромбоцитопенія.

Органи слуху та лабіринту: шум у вухах.

Порушення зору: порушення чіткості зору, інтраопераційний синдром атонічної райдужки.

Травний тракт: болі у животі, запор, діарея, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, блювання.

Організм у цілому: біль.

Гепатобіліарна система: холестаза, гепатит, жовтяниця.

Імунна система: алергічні реакції.

Інші дослідження: порушення печінкових лабораторних параметрів, збільшення маси тіла.

Метаболізм та обмін речовин: анорексія.

Скелетно-м'язова система та сполучна тканина: артралгія, біль у спині, м'язові спазми, слабкість м'язів, міальгія.

Нервова система: гіпестезія, парестезія, тремор.

Психічні розлади: ажитація, підвищена тривожність, депресія, безсоння, нервозність.

Сечостатева система: дизурія, гематурія, порушення сечовипускання, збільшення частоти сечовипускання, ніктурія, поліурія, нетримання сечі.

Репродуктивна система та молочні залози: гінекомастія, імпотенція, пріапізм, затримка еякуляції.

Дихальна система: посилення бронхоспазму, кашель, задишка, носова кровотеча.

Шкіра та її придатки: алопеція, свербіж, пурпура, висип на шкірі, кропив'янка.

Судинні порушення: припливи крові з відчуттям жару, постуральна гіпотензія.

Нижче перелічені інші побічні реакції, які зустрічались у процесі постреєстраційних досліджень препарату у хворих на артеріальну гіпертензію (взагалі, такі симптоми спостерігалися навіть і за відсутності лікування Кардууро®): брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, загруднинний біль, стенокардія, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, серцеві аритмії.

Передозування. Якщо передозування спричинило артеріальну гіпотензію, хворого необхідно негайно покласти на спину, опустивши голову донизу. За необхідності можна вжити інших симптоматичних заходів. Враховуючи високий ступінь зв'язування доксазозину з білками крові, діаліз не показаний.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Хоча у досліджах на тваринах препарат не виявляв тератогенної дії, при застосуванні його у надзвичайно великих дозах спостерігалось зниження ступеня виживання плода. Загальні дози приблизно у 300 разів перевищували максимальні рекомендовані дози для людини. Досліди на тваринах показали, що доксазозин накопичується у грудному молоці.

Через відсутність відповідних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок та годувальниць, безпеку доксазозину у цих категорій хворих не встановлена. У зв'язку з цим застосовувати препарат у вагітних жінок та годувальниць можна лише тоді, коли потенційна користь перевищує можливий ризик.

Діти. Досвіду застосування Кардури® у дітей немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Здатність керувати автомобілем та механізмами може погіршитися, особливо на початку лікування доксазозином.

Особливі заходи безпеки.

Постуральна гіпотензія/Синкопе

Як і для всіх альфа-блокаторів, у вельми незначного відсотка пацієнтів може спостерігатися постуральна гіпотензія, яка проявляється у запамороченні та слабкості, у дуже рідкісних випадках може спостерігатися втрата свідомості (синкопе), що виникла у результаті розпочатої терапії.

Призначаючи терапію будь-яким ефективним альфа-блокатором, пацієнту слід повідомити, як уникнути симптомів, що пов'язані з постуральною гіпотензією та які заходи він повинен вжити.

Пацієнти повинні бути попереджені про можливість виникнення вищевказаних ситуацій, у результаті яких може настати запаморочення та втрата свідомості протягом початкової терапії доксазозином.

Печінкова недостатність

Слід дотримуватись обережності при призначенні доксазозину хворим з порушенням функції печінки.

Інтраопераційний синдром атонічної райдужки

Під час оперативного втручання з приводу катаракти у пацієнтів, які приймають або приймали блокатори α_1 -рецепторів спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки (Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS - варіант синдрому малої зіниці). Оскільки IFIS може спричинити технічні труднощі, під час виконання оперативного втручання, необхідно попередити хірурга – офтальмолога про поточний прийом блокаторів α_1 -рецепторів або прийом цих препаратів у минулому, перед операцією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Використання з інгібіторами PDE-5 (фосфодіестераза 5-й тип)

Використання доксазозину на тлі застосування інгібіторів PDE-5 повинно здійснюватись з пересторогами, адже у деяких пацієнтів можуть виникнути симптоми гіпотензії.

Інше

Більша кількість доксазозину у плазмі (98%) зв'язується з білком. Дослідження плазми *in vitro* свідчить, що доксазозин практично не впливає на зв'язування з білками таких препаратів, як дигоксин, варфарин, фенітоїн, та індометацин. Клінічний досвід вказує, на відсутність негативних взаємодій при одночасному застосуванні доксазозину та тіазидних діуретиків, фуросеміду, β -блокаторів, нестероїдних

протизапальних засобів, антибіотиків, гіпоглікемічних препаратів для перорального застосування, сечогінних лікарських засобів та антикоагулянтів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Артеріальна гіпертензія

Застосування доксазозину у хворих на артеріальну гіпертензію призводить до клінічно значущого зниження артеріального тиску внаслідок зменшення периферичного опору судин. Цей ефект пов'язують із селективною блокадою α_1 -адренорецепторів, які знаходяться у судинах. При застосуванні препарату один раз на добу клінічно значущий гіпотензивний ефект зберігається протягом 24 годин. Зазвичай, максимальне зниження артеріального тиску спостерігається протягом 2-6 годин після прийому разової дози препарату. У хворих на артеріальну гіпертензію артеріальний тиск під час лікування доксазозином був однаковим у положенні лежачи і стоячи.

На відміну від неселективних α_1 -адреноблокаторів, при тривалому лікуванні доксазозином толерантність до препарату не розвивається.

При тривалому застосуванні препарату зрідка спостерігалися збільшення активності реніну у плазмі крові та тахікардія.

Доксазозин має сприятливий вплив на ліпіди крові, зі значним підвищенням відношення ліпідів високої щільності до загального рівня та суттєвого зменшення сумарної кількості тригліцеридів та загального рівня холестерину. Це дає йому переваги над діуретиками та β -адреноблокаторами, які чинять негативний вплив на ці параметри.

Враховуючи встановлений зв'язок артеріальної гіпертензії та порушень ліпідного обміну з ішемічною хворобою серця сприятлива дія доксазозину одночасно на артеріальний тиск і рівень атерогенних ліпідів спричиняє зниження ризику розвитку ішемічної хвороби серця.

Лікування з використанням доксазозину, як було показано у дослідженнях, мало результатом зменшення лівошлуночкової гіпертрофії, інгібування агрегації тромбоцитів та підвищення активності в тканинах плазміногену. Крім того, доксазозин поліпшував чутливість периферичних тканин до інсуліну у пацієнтів, у яких вона порушена.

Було показано, що для доксазозину практично відсутні небажані метаболічні ефекти і він може застосовуватись у пацієнтів з астмою, діабетом, лівошлуночковою дисфункцією, подагрою.

Дослідження *in vitro* підтвердили наявність антиоксидантних властивостей у 6 - та 7 - гідроксиметаболітів доксазозину при концентрації 5 мкмоль.

У контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з гіпертензією було показано, що лікування доксазозином зв'язано з поліпшенням стану еректильної дисфункції. Додатково повідомляли, що у пацієнтів, які приймали доксазозин, зареєстрована менша кількість нових випадків еректильних дисфункцій, порівняно з пацієнтами, які приймали інші антигіпертензивні засоби.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ)

Призначення доксазозину хворим із симптомами ДГПЗ призводить до значного поліпшення уродинаміки, зменшення проявів і симптомів захворювання. Таку дію препарату пов'язують із селективною блокадою α_1 -адренорецепторів, які знаходяться у м'язовій стромі та капсулі передміхурової залози, а також у шийці сечового міхура.

Доведено, що доксазозин є сильним блокатором α_1 -адренорецепторів підтипу IA, які складають близько 70% усіх підтипів рецепторів, що є у передміхуровій залозі. Саме цим пояснюється дія препарату у пацієнтів з ДГПЗ.

Доксазозин показав стабільну ефективність та безпечність під час тривалого лікування пацієнтів з ДГПЗ (аж до 48 місяців).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після вживання внутрішньо у терапевтичних дозах Кардура® добре всмоктується; концентрація препарату у крові досягає піку приблизно через 2 години після прийому.

Біотрансформація/виведення

Виведення із плазми є двофазним, з кінцевим періодом напіввиведення 22 години, що дає змогу призначати препарат один раз на добу. Доксазозин піддається активній біотрансформації; лише менше 5% дози виводиться у незміненому стані.

Фармакокінетичні дослідження показали, що у пацієнтів з нирковою недостатністю відсутні суттєві фармакокінетичні особливості у порівнянні з пацієнтами з нормальною нирковою функцією.

Існують обмежені дані щодо пацієнтів з порушеною функцією печінки та щодо впливу препаратів, які здатні змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидин). Під час клінічних досліджень у 12 пацієнтів з печінковою недостатністю помірного ступеня тяжкості одноразове призначення доксазозину призвело до підвищення площі під кривою "концентрація-час" (AUC) на 43% та зниження допущеного кліренсу на 40% при пероральному застосуванні.

Через те що лікарський засіб метаболізується переважно у печінці, використання доксазозину у пацієнтів з порушеною функцією печінки повинно здійснюватись з обережністю.

Приблизно 98% доксазозину зв'язується з білками плазми крові.

Переважно доксазозин метаболізується шляхом О-деметилування та гідроксилювання.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: таблетки 1 мг - білого кольору, округлі, двоопуклі з Лого «Pfizer» з одного боку та кодом «CN 1» - з іншого; таблетки 2 мг - білого кольору, довгасті, двоопуклі з Лого «Pfizer» з одного боку та кодом «CN 2» і лінією розлому - з іншого; таблетки 4 мг - білого кольору, ромбоподібні, двоопуклі з Лого «Pfizer» з одного боку та кодом «CN 4» і лінією розлому - з іншого.

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістерних упаковках, по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Німеччина.

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