

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**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.

**Фармакотерапевтична група.**

Антигіпертензивні засоби. Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії. Блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів. Код АТС С02С А04.

**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  $\beta$ -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 похідних хіназоліну (наприклад, празозину, теразозину, доксазозину) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам із випадками ортостатичної гіпотензії в анамнезі;
- пацієнтам із ДГПЗ та супутньою обструкцією верхніх сечовивідних шляхів, хронічними інфекціями сечовивідних шляхів та 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.

**Спосіб застосування та дози.**

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

*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. 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. 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 складає 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 сьогоднішній день 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.

### **Побічні реакції.**

*Артеріальна гіпертензія.*

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією найчастіше зустрічалися побічні реакції постурального типу (які у рідкісних випадках супроводжувалися втратою свідомості), чи 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 ( $\geq 1/10\ 000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), та частота невідома (неможливо оцінити на підставі існуючих даних).

<i>Групи термінів MedDRA «Система-Орган-Клас»</i>	<i>Частота</i>	<i>Побічні реакції</i>
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Лейкопенія, тромбоцитопенія
Розлади 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
Розлади з боку нервової системи	Часто	Сонливість, запаморочення, головний біль
	Нечасто	Інсульт, гіпестезія, синкопе, тремор
	Дуже рідко	Ортостатичне запаморочення, парестезія
Розлади з боку органів зору	Дуже рідко	Нечіткість зору
	Частота невідома	Інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки
	Часто	Вертиго

Розлади з боку органів слуху та рівноваги	Нечасто	Шум у вухах
Розлади з боку серця	Часто	Посилене серцебиття, тахікардія
	Нечасто	Стенокардія, інфаркт міокарда
	Дуже рідко	Брадикардія, серцеві аритмії
Розлади з боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія
	Дуже рідко	Припливи
Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Часто	Бронхіт, кашель, задишка, риніт
	Нечасто	Носова кровотеча
	Дуже рідко	Посилення існуючого бронхоспазму
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Біль у животі, диспепсія, сухість у роті, нудота
	Нечасто	Закреп, метеоризм, блювання, гастроентерит, діарея
Гепатобіліарні розлади	Нечасто	Відхилення від норми показників функції печінки
	Дуже рідко	Холестаза, гепатит, жовтяниця
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Свербіж
	Нечасто	Висипання на шкірі
	Дуже рідко	Кропив'янка, алопеція, пурпура
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Біль у спині, міалгія
	Нечасто	Артралгія
	Рідко	М'язові спазми, м'язова слабкість
Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту	Часто	Цистит, нетримання сечі
	Нечасто	Дизурія, часте сечовипускання, гематурія
	Рідко	Поліурія
	Дуже рідко	Підвищений діурез, розлади сечовипускання, ніктурія
Розлади 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

### **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 Кардура® значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Пацієнти з артеріальною гіпертензією.*

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.

Застосувати доксазозин у період годування груддю протипоказано, оскільки у ході досліджень на тваринах було продемонстровано, що доксазозин акумулюється у молоці щурів у період лактації, а також оскільки немає даних щодо екскреції доксазозину в молоко у період годування груддю у людини. При необхідності застосування доксазозину слід припинити годування груддю.

### ***Діти.***

Досвіду застосування препарату Кардура® дітям немає.

### ***Особливості застосування.***

*Ортостатична гіпотензія/синкопе.*

Початок терапії. Як і при застосуванні інших блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів, ортостатична гіпотензія при використанні цього препарату розвивалася у дуже малого відсотка пацієнтів, проявляючись запамороченням та слабкістю або рідше – втратою свідомості (синкопе), особливо на початку терапії. У зв'язку з цим на початку терапії необхідно контролювати рівень артеріального тиску, щоб мінімізувати можливі постуральні ефекти.

Призначаючи терапію будь-яким ефективним блокатором  $\alpha$ -адренорецепторів, слід проінформувати пацієнта як уникнути симптомів ортостатичної гіпотензії та як поводитись при їх виникненні. Пацієнта також потрібно попередити про необхідність уникнення ситуацій, в 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;
- правошлуночкова серцева недостатність, обумовлена тромбоемболією легеневої артерії або перикардальним випотом;
- лівошлуночкова 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. Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня, призначення препарату цій 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 ці лікарські засоби викликають 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 фоні застосування

$\alpha$ -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. Дослідження доксазозину у лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводились.

*Застосування пацієнтами 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 атонічної райдужної оболонки (IFIS, варіант синдрому вузької зіниці). Повідомлялося про окремі випадки розвитку такого побічного ефекту і при застосуванні інших  $\alpha_1$ -блокаторів, тому не можна виключати можливість розвитку цього ефекту для інших препаратів даного класу лікарських засобів. Через те, що IFIS може призводити до підвищення частоти процедурних ускладнень при проведенні операції, при підготовці до неї слід повідомити хірургам-офтальмологам, чи застосовує або застосовував пацієнт блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів.

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

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

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

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.***

Інгібітори фосфодіестерази-5 (наприклад, силденафіл, тadalafil, варденафіл)

Сумісне застосування доксазозину з інгібіторами ФДЕ-5 у деяких пацієнтів може викликати симптоматичну гіпотензію. Дослідження доксазозину у лікарських формах із тривалим вивільненням діючої речовини не проводились.

Доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми (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.

Не відзначалось несприятливої взаємодії при одночасному застосуванні доксазозину та тіазидних діуретиків, фуросеміду, блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, нестероїдних протизапальних засобів, антибіотиків, пероральних цукрознижувальних засобів, урикозуричних засобів та антикоагулянтів. Проте дані формальних досліджень із вивчення лікарської взаємодії відсутні.

Доксазозин потенціює гіпотензивну дію інших  $\alpha$ -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 в перший день чотирьохдобового 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 фоні застосування циметидину знаходиться у межах міжіндивідуальної варіабельності (27 %) середніх рівнів AUC доксазозину порівняно з плацебо.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Доксазозин є потужним та селективним антагоністом постсинаптичних  $\alpha_1$ -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.

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 плазміногена. 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® викликає 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® пацієнтами, хворими на симптомну ДГПЗ, призводить до значного покращення уродинаміки та зменшення симптомів. Вважається, що ефект препарату при ДГПЗ досягається за рахунок селективної блокади  $\alpha_1$ -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 інтенсивно 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 препарату Кардура® концентрація метаболітів препарату у плазмі крові є низькою. Концентрація у плазмі крові найактивнішого метаболіту 6'-гідроксидоксазозину у людини в 40 разів нижча за плазмову концентрацію первинної сполуки, що свідчить про те, що антигіпертензивна дія препарату зумовлена переважно доксазозином.

На сьогоднішній день 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 препарат Кардура® слід застосовувати з особливою обережністю.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***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.

***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.**

Генріх-Мак-Штрассе 35, 89257 Іллертіссен, Німеччина /  
Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany.