

## **Состав**

*действующее вещество:* doxazosin;

таблетки по 4 мг: 1 таблетка содержит 4,85 мг мезилата доксазозина, что эквивалентно 4 мг доксазозина;

*другие составляющие:* лактоза, моногидрат; стеарат магния; целлюлоза микрокристаллическая; натрия лаурилсульфат; натрия крахмалгликолят (тип А).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 4 мг – белого цвета, ромбовидные, двояковыпуклые, с линией разлома и кодом "CN 4" с одной стороны и с логотипом "Pfizer" с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антигипертензивные средства. Антиадренергические средства с периферическим механизмом. Блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов. Код АТХ С02С А04.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Доксазозин – мощный и селективный антагонист постсинаптических  $\alpha$ 1-адренорецепторов. Блокировка этих рецепторов приводит к снижению системного АД. Препарат Кардура предназначен для перорального применения 1 раз в сутки пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией.

### *Фармакодинамические эффекты*

Было продемонстрировано, что препарат Кардура не вызывает нежелательных метаболических эффектов и его можно применять пациентам с сахарным диабетом, подагрой или инсулинорезистентностью.

Препарат Кардура также можно назначать пациентам с бронхиальной астмой, гипертрофией левого желудочка и пациентам пожилого возраста. Применение препарата способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка, ингибирует агрегацию тромбоцитов и усиливает активность тканевого

активатора плазминогена. Кроме того, применение препарата Кардура повышает чувствительность к инсулину у тех пациентов, у которых такая чувствительность нарушена.

Также в долгосрочных исследованиях было продемонстрировано, что в дополнение к антигипертензивному действию применения препарата Кардура® вызывает умеренное снижение концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови, а следовательно – данный препарат может быть особенно полезен пациентам с артериальной гипертензией.

Применение препарата Кардура пациентам, больным симптомной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЗ), приводит к значительному улучшению уродинамики и уменьшению симптомов. Считается, что эффект препарата при ДГПЖ достигается за счет селективной блокады  $\alpha$ 1-адренорецепторов, расположенных в мышечной строме и капсуле предстательной железы, а также в шейке мочевого пузыря.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.* При пероральном применении у человека (мужчины молодого возраста или пожилого возраста любого пола) доксазозин быстро всасывается с биодоступностью на уровне примерно  $\frac{2}{3}$  дозы.

*Биотрансформация/Элиминация.* Приблизительно 98% доксазозина связывается с белками плазмы крови. Было показано, что доксазозин экстенсивно метаболизируется в организме человека и у исследуемых экспериментальных животных и выводится из организма преимущественно с калом.

Средний период полувыведения препарата из плазмы крови составляет 22 часа, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

При пероральном применении доксазозина концентрация метаболитов в плазме крови низкая. Концентрация в плазме крови активного (6'-гидрокси) метаболита у человека в 40 раз ниже плазменной концентрации первичного соединения, что свидетельствует о том, что антигипертензивное действие препарата обусловлено преимущественно доксазозином.

В настоящее время существуют только ограниченные данные по применению препарата пациентам с нарушениями функции печени и воздействию препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например, циметидина). В клиническом исследовании с участием 12 пациентов с умеренной печеночной дисфункцией однократное применение доксазозина

привело к повышению AUC на 43% и уменьшению видимого клиренса при пероральном применении на 40%. Как и при применении других препаратов, полностью метаболизирующихся печенью, пациентам с признаками нарушений функции печени следует применять доксазозин с особой осторожностью.

Доксазозин экстенсивно метаболизируется в печени. Исследования *in vitro* указывают на то, что главным образом это осуществляется с помощью фермента CYP 3A4 и в меньшей степени CYP 2D6 и CYP 2C9.

## **Показания**

Артериальная гипертензия.

Препарат показан для лечения артериальной гипертензии и для большинства пациентов его можно применять для контроля артериального давления в качестве монотерапии. В случае неэффективности монотерапии для лечения артериальной гипертензии препарат можно применять в комбинации с тиазидными диуретиками, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Препарат показан для лечения обструкции мочевыводящих путей, а также симптомов, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Препарат можно назначать пациентам с ДГПЖ как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном уровне АД.

## **Противопоказания**

Применение препарата Кардура противопоказано следующим категориям пациентов:

- пациентам с гиперчувствительностью к действующему веществу или производным хиназолина (например, празозина, теразозина, доксазозина) или к любому из вспомогательных веществ препарата, указанных в разделе «Состав»;
- пациентам со случаями ортостатической гипотензии в анамнезе;
- пациентам с ДГПЖ и сопутствующей обструкцией верхних мочевыводящих путей, хроническими инфекциями мочевыводящих путей или наличием камней в мочевом пузыре;
- пациентам с артериальной гипотензией (что касается только пациентов с ДГПЖ).

Доксазозин в качестве монотерапии противопоказан пациентам с переполнением мочевого пузыря или анурией с прогрессирующей почечной недостаточностью или без нее.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (например, силденафил, тадалафил, варденафил).

Совместное применение доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может вызвать симптоматическую гипотензию (см. раздел «Особенности применения»). Исследования доксазозина в лекарственных формах с длительным высвобождением действующего вещества не проводились.

Доксазозин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (98%). Результаты исследования *in vitro* с использованием плазмы крови свидетельствуют, что препарат не влияет на связывание исследуемых препаратов (дигоксин, фенитоин, варфарин или индометацин) с белками.

В клинической практике не отмечалось неблагоприятное взаимодействие при одновременном применении доксазозина и тиазидных диуретиков, фуросемида, блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, пероральных сахароснижающих средств, урикозурических средств и антикоагулянтов. Однако данные формальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия отсутствуют.

Исследования *in vitro* указывают, что доксазозин является субстратом цитохрома P450 3A4 (CYP 3A4). Следует с осторожностью назначать доксазозин одновременно с мощными ингибиторами CYP 3A4, например кларитромицином, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином или вориконазолом.

Доксазозин потенцирует гипотензивное действие других  $\alpha$ -адреноблокаторов, а также других антигипертензивных средств.

По результатам открытого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 22 здоровых добровольцев мужского пола, однократное применение доксазозина в дозе 1 мг в первый день четырехсуточного курса перорального применения циметидина (400 мг дважды в сутки) приводило к повышению среднего уровня AUC доксазозина на 1 не вызывало никаких статистически значимых изменений средней  $C_{max}$  и среднего периода полувыведения доксазозина. Такое повышение среднего уровня AUC

доксазозина на 10% на фоне применения циметидина находится в пределах межиндивидуальной вариабельности (27%) средних уровней AUC доксазозина по сравнению с плацебо.

## **Особенности применения**

### Ортостатическая гипотензия/синкопе

Начало терапии. Как следствие проявления действия блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов может развиваться ортостатическая гипотензия, проявляясь головокружением и слабостью или реже – потерей сознания (синкопе), особенно в начале терапии (см. Способ применения и дозы). В связи с этим в начале терапии необходимо контролировать уровень АД, чтобы минимизировать возможные постуральные эффекты.

Назначая терапию любым эффективным блокатором  $\alpha$ -адренорецепторов, следует проинформировать пациента, как избежать симптомов ортостатической гипотензии и как вести себя при их возникновении. Пациента также следует предупредить о необходимости избежать ситуаций, в которых существует риск получения травм, учитывая возможность возникновения головокружения или слабости в начале терапии препаратом Кардура.

### Применение при острых сердечных состояниях

Как и другие вазодилатирующие антигипертензивные средства, доксазозин следует с осторожностью применять пациентам со следующими острыми сердечными состояниями:

- легочный отек, вызванный аортальным или митральным стенозом;
- гиперсистолическая сердечная недостаточность;
- правожелудочковая сердечная недостаточность, обусловленная тромбоэмболией легочной артерии или перикардальным выпотом;
- левожелудочковая сердечная недостаточность с низким давлением наполнения.

### *Применение при нарушении функций печени*

Как и при применении других препаратов, полностью метаболизирующихся печенью, пациентам с признаками нарушения функций печени препарат Кардура следует назначать с особой осторожностью (см. Способ применения и дозы). Из-за отсутствия клинического опыта применения препарата пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени назначения препарата этой категории пациентов не рекомендуется.

### *Применение вместе с ингибиторами ФДЭ-5*

Применять доксазозин вместе с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалафил и варденафил) следует с осторожностью, поскольку оба лекарственных средства вызывают вазодилатацию, а значит, могут вызвать у некоторых пациентов симптоматическую гипотензию. Для уменьшения риска развития ортостатической гипотензии рекомендуется начинать терапию препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 только при условии, если на фоне применения  $\alpha$ -блокаторов пациент имеет стабильную гемодинамику. Кроме того, рекомендуется начинать терапию ингибиторами фосфодиэстеразы-5 с наименьшей возможной дозы и выдерживать 6-часовой интервал между применением доксазозина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Исследования доксазозина в лекарственных формах с длительным высвобождением действующего вещества не проводились.

### *Применение пациентам при хирургическом удалении катаракты*

У некоторых пациентов, принимавших тамсулозин на время проведения хирургического удаления катаракты или до операции, во время вмешательства наблюдалось развитие интраоперационного синдрома дряблой радужной оболочки (ИСНРО, вариант синдрома узкого зрачка). Сообщалось об отдельных случаях развития такого побочного эффекта и при применении других блокаторов  $\alpha_1$ , поэтому нельзя исключать возможность развития этого эффекта для других препаратов данного класса лекарственных средств. Из-за того, что ИСНРО может приводить к повышению частоты процедурных осложнений при проведении операции, при подготовке к ней следует сообщить хирургам-офтальмологам, применяет или применял пациент блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

### *Приапизм*

В период после выхода препарата на рынок при применении  $\alpha_1$ -блокаторов, в том числе доксазозина, поступали сообщения о случаях длительной эрекции и приапизма. В случае эрекции, продолжающейся более 4 часов, пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если немедленно не приступить к лечению приапизма, возникает повреждение ткани полового члена, что может привести к необратимой потере потенции.

### *Скрининг раком предстательной железы*

Карцинома предстательной железы вызывает множество симптомов, ассоциируемых с ДГПЗ, к тому же эти два заболевания могут сосуществовать. Поэтому следует исключить наличие карциномы предстательной железы,

прежде чем начинать терапию доксазозином по поводу симптомов ДГПЖ.

### *Информация о вспомогательных веществах*

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, полная недостаточность лактазы и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует применять этот препарат.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически свободно от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Способность управлять автотранспортом и другими механизмами может ухудшиться, особенно в начале лечения.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Пациенты с артериальной гипертензией

##### *Беременность*

Из-за отсутствия в настоящее время надлежащих и хорошо контролируемых исследований изучения применения препарата беременным, безопасность применения препарата Кардура в период беременности остается неустановленной. Поэтому препарат следует применять только тогда, когда потенциальные преимущества лечения с точки зрения врача оправдывают потенциальный риск. Хотя в исследованиях на животных препарат не оказывал тератогенного действия, его применение в очень высоких дозах, примерно в 300 раз превышавших максимальную рекомендованную дозу для человека, приводило к снижению продолжительности жизни плода.

##### *Кормление грудью*

Исследования на крысах, получавших однократную пероральную дозу радиоактивного доксазозина в период лактации, определили, что доксазозин накапливается в молоке крыс, при этом максимальная концентрация в молоке примерно в 20 раз превышает концентрацию в плазме матери.

Имеющиеся данные у людей очень ограничены, однако, продемонстрировано, что выделение доксазозина в материнское молоко очень незначительно (относительная доза для ребенка составляет менее 1%). Риск для новорожденного или младенца нельзя исключить, поэтому доксазозин следует

применять только тогда, когда, по мнению врача, потенциальная польза превосходит потенциальный риск.

### *Пациенты с ДГПЗ*

Информация в данном разделе не относится к пациентам с ДГПЖ.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Кардура можно принимать как утром, так и вечером.

Препарат применяют перорально.

#### Артериальная гипертензия

Препарат следует применять 1 раз в день. Начальная доза составляет 1 мг, чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии и/или синкопе (см. «Особенности применения»). После 1-2 нед начальной терапии дозу можно повысить до 2 мг, а затем, если нужно, и до 4 мг. У большинства пациентов ответ на терапию наблюдается при применении препарата в дозе 4 мг или ниже. Если необходимо, дозу можно повысить до 8 мг или до максимальной рекомендуемой дозы – 16 мг.

#### Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Кардура составляет 1 мг 1 раз в сутки, чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии и/или синкопе (см. «Особенности применения»). В зависимости от индивидуальных особенностей уродинамики пациента и симптомов ДГПЖ, дозу можно повысить до 2 мг, затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы – 8 мг.

Рекомендуемый интервал подбора дозы составляет 1-2 недели. Обычная рекомендуемая доза составляет 2-4 мг в сутки.

Пациентам пожилого возраста следует использовать обычные дозы для взрослых.

Пациентам с нарушением функции почек следует применять обычные дозы для взрослых, поскольку фармакокинетические параметры препарата при нарушении функции почек не изменяются.

Кардура не выводится из организма с помощью гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени. В настоящее время информация о применении препарата пациентам с нарушениями функции печени и влиянии препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например,

циметидина), ограничена. Как и при применении других препаратов, полностью метаболизирующихся печенью, пациентам с признаками нарушений функции печени следует назначать с осторожностью (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения лекарства Кардура® детям не исследовались.

## **Передозировка**

Если передозировка привела к артериальной гипотензии, пациента следует срочно положить на спину, опустив голову вниз. В некоторых случаях можно принять другие симптоматические меры.

Если симптоматических мер недостаточно, для лечения шока следует применять плазмозаменители. После этого при необходимости следует применить сосудосуживающие препараты. Следует наблюдать состояние функции почек и при необходимости применять поддерживающие меры.

Гемодиализ не показан, поскольку доксазозин в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

## **Побочные реакции**

### *Артериальная гипертензия*

В клинических исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией чаще всего возникали побочные реакции постурального типа (которые в редких случаях сопровождались потерей сознания) или неспецифические побочные реакции.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

По данным контролируемых клинических исследований, у пациентов с ДГПЗ наблюдался такой же профиль побочных реакций, как и у пациентов с артериальной гипертензией.

Для оценки частоты побочных действий используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании существующих данных).

### *Инфекции и инвазии*

Часто: инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

### *Со стороны крови и лимфатической системы*

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения.

### *Со стороны иммунной системы*

Нечасто: аллергические реакции.

### *Метаболические и алиментарные нарушения*

Нечасто: подагра, повышение аппетита, отсутствие аппетита.

### *Психические нарушения*

Нечасто: возбуждение, депрессия, тревожность, бессонница, нервозность.

### *Со стороны нервной системы*

Часто: сонливость, головокружение, головные боли.

Нечасто: инсульт, гипестезия, синкопе, тремор.

Очень редко: ортостатическое головокружение, парестезия.

### *Со стороны органов зрения*

Очень редко: нечеткость зрения.

Частота неизвестна: интраоперационный синдром дряблой радужной оболочки (см. раздел «Особенности применения»).

### *Со стороны органов слуха и равновесия*

Часто вертиго.

Нечасто: шум в ушах.

### *Со стороны сердца*

Часто: усиленное сердцебиение, тахикардия.

Нечасто: стенокардия, инфаркт миокарда.

Очень редко брадикардия, сердечные аритмии.

### *Со стороны сосудов*

Часто: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Очень редко: приливы.

### *Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения*

Часто: бронхит, кашель, одышка, ринит.

Нечасто: носовое кровотечение.

Очень редко: бронхоспазм.

### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: боли в животе, диспепсия, сухость во рту, тошнота.

Нечасто: запор, метеоризм, рвота, гастроэнтерит, диарея.

### *Гепатобилиарные расстройства*

Не часто: отклонение от нормы показателей функции печени.

Очень редко: холестаз, гепатит, желтуха.

### *Со стороны кожи и подкожной ткани*

Часто: зуд.

Нечасто: сыпь на коже.

Очень редко: крапивница, алопеция, пурпура.

### *Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани*

Часто: боли в спине, миалгия.

Нечасто: артралгия.

Редко: мышечные спазмы, мышечная слабость.

### *Со стороны почек и мочевыводящего тракта*

Часто: цистит, недержание мочи.

Нечасто: дизурия, частое мочеиспускание, гематурия.

Редко полиурия.

Очень редко: повышенный диурез, расстройства мочеиспускания, никтурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нечасто: импотенция.

Очень редко: гинекомастия, приапизм.

Частота неизвестна: ретроградная эякуляция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Часто: астения, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы, периферические отеки.

Нечасто: боль в теле, отек лица.

Очень редко: повышенная утомляемость, общее недомогание.

Результаты исследований

Нечасто: увеличение массы тела.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения пользы и рисков, связанных с применением лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых побочных реакциях с помощью национальной системы передачи информации.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Р-фарм Джермани ГмбХ.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Генрих-Мак-Штрассе 35, 89257 Иллертиссен, Германия.

Бетрибштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Германия.

*\* В инструкции, которая будет вложена в картонную упаковку, будет указан только один производитель (задействованный для выпуска серии).*

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).