

06.07.2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАРДУРА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Кардура

Международное непатентованное название: доксазозин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Действующее вещество:

доксазозин 1 мг/ 2 мг/ 4 мг (в виде доксазозина мезилата 1,213 мг/2,430 мг/ 4,850 мг).

Вспомогательные вещества:

Карбоксиметилкрахмал натрия 1,2 мг/1,2 мг/2,4 мг, лактозы моногидрат 40,0 мг/40,0 мг/ 80,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая* 76,387 мг/75,170 мг/150,350 мг, магния стеарат 1,08 мг/ 1,08 мг/2,16 мг, натрия лаурилсульфат 0,12 мг/0,12 мг/0,24 мг.

* Количество может незначительно изменяться в зависимости от содержания действующего вещества.

Описание:

Дозировка 1 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне гравировка «CN 1», на другой стороне - гравировка «Pfizer».

Дозировка 2 мг: белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне гравировка «CN 2» и риска, на другой стороне - гравировка «Pfizer».

Дозировка 4 мг: белые, ромбовидные, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне - гравировка «CN 4» и риска, на другой стороне - гравировка «Pfizer».

Фармакотерапевтическая группа: альфа1-адреноблокатор

Код АТХ: C02CA04

Фармакодинамика

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Назначение доксазозина больным с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приводит к значительному улучшению показателей уродинамики и уменьшению проявлений симптомов заболевания. Это действие препарата связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в строме и капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря.

Доказано, что доксазозин является эффективным блокатором подтипа 1А альфа1-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70 % от всех подтипов, альфа1-адренорецепторов, находящихся в предстательной железе. Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.

Поддерживающий эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (напр. до 48 месяцев).

Артериальная гипертензия

Применение доксазозина у больных артериальной гипертензией приводит к значимому снижению артериального давления (АД) в результате уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Появление этого эффекта связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в сети сосудов. При приеме препарата 1 раз в сутки клинически значимый антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, АД снижается постепенно; максимальный эффект наблюдается обычно через 2-6 ч после приема препарата внутрь. У больных артериальной гипертензией АД при лечении доксазозином было одинаковым в положении «лежа» и «стоя».

Отмечено, что в отличие от неселективных альфа1-адреноблокаторов при длительном лечении доксазозином толерантность к препарату не развивалась. При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, значительно повышая соотношение содержания липопротеидов высокой плотности к общему холестерину и значительно снижая содержание общих триглицеридов и общего холестерина. В связи с этим он имеет преимущество перед диуретиками и бета-адреноблокаторами, которые не влияют благоприятно на указанные параметры. Учитывая установленную связь артериальной гипертензии и липидного профиля крови с ишемической болезнью сердца, нормализация АД и концентрации липидов на фоне приема доксазозина приводят к снижению риска развития ишемической болезни сердца.

Наблюдалось, что лечение доксазозином приводило к регрессии гипертрофии левого желудочка, угнетению агрегации тромбоцитов и усилению активности тканевого активатора плазминогена. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Доксазозин не обладает побочными метаболическими эффектами и может применяться у больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

Исследования *in vitro* показали антиоксидантные свойства 6' и 7' - гидроксиметаболитов доксазозина в концентрации 5 микромоляр.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у больных артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось улучшением эректильной функции. Кроме того, у больных, получавших доксазозин, вновь возникшие нарушения эректильной функции отмечались реже, нежели у пациентов, получавших ангиогипертензивные средства.

Фармакокинетика

После приема внутрь в терапевтических дозах доксазозин хорошо всасывается; концентрация его в крови достигает максимума примерно через 2 ч.

Доксазозин примерно на 98 % связывается с белками плазмы крови.

Первичными путями метаболизма доксазозина являются O-деметилирование и гидроксилирование.

Выведение из плазмы крови является двухфазным с конечным периодом полувыведения 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Доксазозин подвергается активной биотрансформации в печени. Исследования *in vitro* показали, что основной путь элиминации доксазозина идет посредством изофермента CYP3A4; тем не менее, пути элиминации посредством изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 также участвуют в процессе, однако в меньшей степени. Лишь менее 5 % дозы выводится в неизменном виде.

Применение у особых групп пациентов

По данным фармакокинетических исследований у пожилых пациентов и больных почечной недостаточностью фармакокинетика препарата существенно не отличается от таковой у больных, более молодого возраста с нормальной функцией почек.

Имеются лишь ограниченные данные, полученные у пациентов с нарушенной функцией печени, и о влиянии препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например, циметидин). В клиническом исследовании у 12 больных с умеренным нарушением функции печени однократное применение доксазозина сопровождалось увеличением

площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 43 % и снижением истинного перорального клиренса на 40 %. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся бистрансформации в печени, пациентам с нарушениями функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Показания к применению

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- для лечения задержки оттока мочи и симптомов, связанных с ДГПЖ;
- артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к хиназолинам, доксазозину или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность в связи с отсутствием опыта применения у данной категории пациентов;
- инфекции мочевыводящих путей;
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- гипотензия и склонность к ортостатическим нарушениям (в том числе в анамнезе);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре.

С осторожностью

Митральный и аортальный стеноз, сердечная недостаточность с повышением минутного выброса, правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом, левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения, нарушения мозгового кровообращения, пожилой возраст, одновременное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), т.к. может возникать симптоматическая гипотензия, печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Хотя в экспериментах на животных препарат не оказывал тератогенного действия, но при применении его в исключительно высоких дозах наблюдалось снижение выживаемости плода. Указанные дозы примерно в 300 раз превосходили максимальные рекомендуемые дозы для человека. Зафиксирован случай проникновения доксазозина в женское грудное молоко. Исследования на лабораторных животных показали, что доксазозин накапливается в молоке. Из-за отсутствия адекватных хорошо контролируемых исследований у беременных или кормящих женщин, безопасность применения препарата Кардура во время беременности или в период кормления грудью еще не установлена. В связи с этим во время беременности или в период лактации препарат Кардура может быть использован только тогда когда, по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат Кардура может назначаться как утром, так и вечером, и предназначен для приема внутрь.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Кардура составляет 1 мг 1 раз в сутки для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (см. раздел «Особые указания»). В зависимости от индивидуальных особенностей показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ дозу можно увеличить до 2 мг, а затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы 8 мг. Рекомендуемый интервал для повышения дозы составляет 1-2 недели. Обычно рекомендуемая доза равна 2-4 мг 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия

Дозировка варьирует от 1 до 16 мг/сут. Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен «первой дозы») (см. раздел «Особые указания»). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторирование АД в течение 6-8 часов. Это требуется в связи с возможностью развития феномена «первой дозы», особенно выраженной на фоне предшествующего приема диуретиков.

В течение последующих 1 или 2 недель доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз в сутки. Для достижения желаемого снижения АД, если необходимо, суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы до 4 мг, 8 мг и до

максимальной - 16 мг в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата. Обычно доза составляет 2-4 мг 1 раз в сутки.

Если к терапии добавляется диуретик или другое гипотензивное средство необходимо корректировать дозу препарата Кардура в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача.

В случае если терапия препаратом Кардура была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

Применение у пациентов пожилого возраста

Корректировки дозы не требуется.

Применение при почечной недостаточности

Фармакокинетика доксазозина у больных почечной недостаточностью не меняется, а сам препарат не ухудшает имеющуюся почечную дисфункцию, поэтому у таких больных его применяют в обычных дозах.

Применение при печеночной недостаточности

Необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

Опыт применения препарата Кардура у детей отсутствует.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые:	$\geq 10\%$
Частые:	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечастые:	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редкие:	$\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Очень редкие:	$< 0,01\%$

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

По данным контролируемых клинических исследований, у больных ДГПЖ встречались те же побочные реакции, что и у больных артериальной гипертензией.

При постмаркетинговом применении препарата сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: очень редкие - лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечастые - шум в ушах.

Со стороны органа зрения: частые - нарушение цветового восприятия, нечастые – синдром атоничной радужки.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - боль в животе, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта; нечастые - метеоризм, запор, рвота.

Со стороны печени: очень редкие - холестаза, гепатит, желтуха.

Со стороны иммунной системы: очень редкие - анафилактические реакции.

Лабораторные показатели: нечастые - увеличение массы тела; очень редкие - повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны обмена веществ: нечастые - анорексия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечастые - артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: частые – парестезии; нечастые - гипестезии, тремор.

Со стороны психики: частые - возбуждение, беспокойство, бессонница; нечастые - депрессия.

Со стороны мочевыводящих путей: нечастые - учащение мочеиспускания, полиурия, недержание мочи; очень редкие - дизурия, гематурия, никтурия.

Со стороны репродуктивной системы: очень редкие - гинекомастия, импотенция, приапизм; очень редко - ретроградная эякуляция.

Со стороны дыхательной системы: частые - одышка, ринит; нечастые - кашель, носовое кровотечение; очень редкие - обострение имеющегося бронхоспазма.

Со стороны кожных покровов: нечастые - алоpecia, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура; очень редкие - крапивница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечастые - «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение АД, постуральная гипотензия.

Прочие: нечастые - боли различной локализации.

Артериальная гипертензия

В контролируемых клинических исследованиях препарата Кардура наиболее часто встречались побочные реакции, которые можно отнести к типу постуральных (изредка связанные с обмороком) или неспецифических, которые включали:

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: частые - вертиго.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - тошнота.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень частые - головокружение, головная боль; частые - постуральное головокружение (после приема

первой дозы может развиваться выраженное снижение АД, которое может привести к ортостатическому головокружению, в тяжелых случаях, особенно при быстром переходе из положения «лежа» в положение «стоя» или в положение «сидя» - к обмороку), сонливость.

Со стороны дыхательной системы: частые - ринит.

Прочие: частые - астения, отеки нижних конечностей, утомляемость, слабость.

Следующие побочные реакции отмечались в процессе маркетингового применении препарата Кардура у больных артериальной гипертензией, хотя в целом такие симптомы могли наблюдаться и при отсутствии лечения этим препаратом: *частые* - тахикардия, ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке; *нечастые* - стенокардия, инфаркт миокарда и аритмии, *очень редкие* – брадикардия, нарушения мозгового кровообращения.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороками.

Лечение: необходимо немедленно уложить больного на спину и приподнять ноги, при необходимости провести симптоматическую терапию. Связывание доксазозина с белками плазмы крови высокое, поэтому диализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Совместное применение препарата Кардура с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может привести к симптоматической гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

В исследованиях *in vitro* было показано, что доксазозин является субстратом изофермента CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении доксазозина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин или вориконазол (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Большая (98 %) часть доксазозина в плазме крови связана с белками. Результаты исследования плазмы крови человека *in vitro* свидетельствуют о том, что доксазозин не влияет на связывание с белками дигоксина, варфарина, фенитоина или индометацина. В клинической практике препарат Кардура применялся без каких-либо признаков взаимодействия с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, антибиотиками, гипогликемическими средствами для приема внутрь, урикозурическими средствами и антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (особенно индометацин), эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать антигипертензивное действие доксазозина. Доксазозин, устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты эпинефрина, может приводить к развитию тахикардии и артериальной гипотензии.

При одновременном приеме с силденафилом для лечения легочной гипертензии повышается риск ортостатической гипотензии.

При однократном применении препарата Кардура по 1 мг в сутки в течение 4-х дней при одновременном приеме 400 мг циметидина 2 раза в сутки, наблюдалось 10 % повышение средних значений AUC и статистически незначимое увеличение среднего уровня C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) и среднего периода полувыведения доксазозина. Подобное 10 % повышение средних значений AUC доксазозина на фоне приема циметидина находится в рамках колебаний вариабельности (27 %) средних значений AUC для доксазозина в сравнении с плацебо.

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами усиливает выраженность их действия (необходима коррекция дозы).

Не рекомендуется принимать одновременно с другими блокаторами альфа-адренорецепторов.

При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, а с ингибиторами – снижение.

Особые указания

Постуральная гипотензия/обморок

Как и при лечении любыми альфа-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, у незначительного процента пациентов наблюдалась постуральная гипотензия, проявлявшаяся головокружением и слабостью или же потерей сознания (обмороком) (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед началом назначения любого альфа-адреноблокатора, пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития постуральной гипотензии, в частности необходимо воздерживаться от быстрых перемен положения тела. В начале лечения препаратом Кардура пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат Кардура следует применять с осторожностью у пожилых пациентов в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии. С возрастом увеличивается риск возникновения головокружения, нарушения зрения и обморока.

Пациента необходимо проинформировать об увеличении риска развития ортостатической гипотензии при употреблении алкоголя, длительном стоянии или выполнении физических упражнений, а также при жаркой погоде.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

У больных ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД. При применении препарата у больных с ДГПЖ с нормальным АД изменение последнего незначительно. При этом у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно применение в монотерапии.

Перед началом терапии гиперплазии предстательной железы необходимо исключить ее раковое перерождение.

Доксазозин не влияет на концентрацию простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома «узкого зрачка») наблюдался у некоторых пациентов при проведении операции по поводу катаракты, которые получают или получали лечение альфа₁-адреноблокаторами. Так как интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить хирурга о том, что альфа₁-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Кардура с ингибиторами ФДЭ-5, поскольку у некоторых пациентов это может привести к симптоматической гипотензии.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Кардура, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»), избегая назначения максимальных доз.

Приапизм

Во время пострегистрационных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии альфа₁-адренорецепторами, в том числе доксазозином. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой

утрате потенции.

Влияние на способность управления автомобилем и пользование техникой

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения, слабости).

Несовместимость

Не известна.

Форма выпуска

Таблетки по 1, 2, 4 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в блистере из алюминия/ПВХ/ПВДХ. 2 блистера по 7 таблеток, 1 блистер по 14 таблеток или 3 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

См. дату истечения срока годности, указанную на упаковке.

Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017, США

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA

Производитель

1) Пфайзер Мэньюфэкчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

2) Р-Фарм Германия ГмбХ, Германия

Генрих Мак штрассе, 35, 89257 Иллертиссен, Германия

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

Выпускающий контроль качества/Фасовщик/Упаковщик

Р-Фарм Германия ГмбХ, Германия

Генрих Мак штрассе, 35, 89257 Иллертиссен, Германия

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

или

Пфайзер Мэнюфэчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на набережной» (Блок С)

Тел.: (+7 495) 287-50-00

Факс: (+7 495) 287-53-00