

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МАГУРОЛ
(MAGUROL)

Склад:

діюча речовина: doxazosin;

1 таблетка містить доксазозину мезилату 4,86 мг еквівалентно доксазозину 4 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, плоскі таблетки з рискою, діаметром приблизно 8,5 мм.

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

Фармакологічні властивості.

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

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

Доксазозин 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 доксазозину 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 доксазозину 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 доксазозину у пацієнтів, хворих на симптомну доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), сприяє значному покращенню уродинаміки та зменшенню 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 інтенсивно метаболізується 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 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 цей час існують лише обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки та щодо впливу препаратів, здатних змінювати печінковий метаболізм (наприклад, циметидину). У пацієнтів із помірною печінковою дисфункцією однократне застосування доксазозину призводило 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Препарат показаний для лікування артеріальної гіпертензії, і для більшості пацієнтів його можна застосовувати для контролю артеріального тиску як монотерапію. 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 лікарського засобу протипоказане таким 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 як монотерапія протипоказаний пацієнтам із переповненням сечового міхура або анурією із прогресуючою нирковою недостатністю або без неї.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Доксазозин значною мірою зв'язується з білками плазми крові (на 98 %). Препарат не впливає на зв'язування дигоксину, фенітоїну, варфарину або індометацину з білками.

Не відзначалося 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.

Є дані про те, що однократне застосування доксазозину в дозі 1 мг у перший день чотиридобового курсу перорального застосування циметидину (400 мг 2 рази на добу) призводило до підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % і не спричиняло жодних статистично значущих змін середньої $C_{\max}$ та середнього $T_{1/2}$ доксазозину. Таке підвищення середнього рівня AUC доксазозину на 10 % на тлі застосування циметидину знаходиться у межах міжсуб'єктної варіабельності (27 %) середніх рівнів AUC доксазозину порівняно з плацебо.

Особливості застосування.

Ортостатична гіпотензія / синкопе. Початок терапії. Як і при застосуванні інших блокаторів α -адренорецепторів, ортостатична гіпотензія при застосуванні 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 α -адренорецепторів, слід проінформувати пацієнта, як уникнути симптомів ортостатичної гіпотензії та як поводитися 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.

Застосування при гострих серцевих станах. Як і інші вазодилатуючі антигіпертензивні засоби, доксазозин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із такими гострими серцевими станами: легеневий набряк, спричинений аортальним або мітральним стенозом; гіперсистолічна серцева недостатність; правощлуночкова серцева недостатність, зумовлена тромбоемболією легеневої артерії або перикардіальним 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 доксазозин слід призначати з особливою обережністю. Через відсутність клінічного досвіду застосування пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня призначення препарату цій категорії пацієнтів не рекомендується.

Застосування разом з інгібіторами ФДЕ-5. Застосовувати доксазозин разом з інгібіторами фосфодієстерази-5 (наприклад, силденафіл, тадалафіл та варденафіл) слід з обережністю, оскільки ці лікарські засоби спричиняють вазодилатацію, а отже – можуть спричинити у деяких пацієнтів симптоматичну артеріальну гіпотензію. Для зменшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії рекомендується розпочинати терапію препаратами групи інгібіторів фосфодієстерази-5 тільки за умови, якщо на тлі застосування α -блокаторів пацієнт має стабільну гемодинаміку. Крім того, рекомендується розпочинати терапію інгібіторами фосфодієстерази-5 з найменшої можливої дози та витримувати 6-годинний інтервал між застосуванням доксазозину та інгібіторів фосфодієстерази-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 період 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 α_1 -блокаторів, тому не можна виключати можливість розвитку цього ефекту для інших препаратів даного класу лікарських засобів. Через те, що IFIS підвищує частоту процедурних ускладнень під час проведення операції, при підготовці до неї слід повідомити хірургам-офтальмологам, чи застосовує або застосовував пацієнт блокатори α_1 -адренорецепторів.

Пріапізм. Відомо про випадки тривалої ерекції та пріапізму. У випадку ерекції, що триває більше 4 годин, пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою. Якщо негайно не розпочати лікування пріапізму, виникає ушкодження тканини статевого члена, що може призвести до необоротної 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.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією.

Вагітність. Через відсутність на даний час належних та добре контрольованих досліджень щодо застосування препарату вагітним безпека застосування доксазозину у період вагітності залишається невстановленою. Тому препарат слід застосовувати лише тоді, коли потенційні переваги лікування, з точки зору лікаря, виправдовують потенційний ризик. Хоча є дані, що у дослідженнях на тваринах препарат не проявляв 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. Застосовувати доксазозин у період годування груддю протипоказано, оскільки у дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що доксазозин акумулюється у молоці щурів у період лактації, а даних щодо екскреції доксазозину в молоко у період годування груддю у людини немає. При необхідності застосування доксазозину слід припинити годування груддю.

Пацієнти із ДГПЗ.

Інформація у цьому 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 (див. побічні реакції з боку нервової системи).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб 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 доксазозину 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 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. Препарат 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.

При призначенні доксазозину у дозі 1 мг застосовують препарат у необхідному дозуванні або лікарській формі.

Діти. Досвіду застосування препарату дітям немає.

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.

Інфекції та інвазії: інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції.

Метаболічні та аліментарні розлади: подагра, підвищення апетиту, відсутність апетиту.

Психічні порушення: збудження, депресія, тривожність, безсоння, нервозність.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, головний біль, інсульт, гіпестезія, синкопе, тремор, ортостатичне запаморочення, парестезія.

З боку органів зору: нечіткість зору, інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, шум у вухах.

З боку серця: посилене серцебиття, тахікардія, стенокардія, інфаркт міокарда, брадикардія, серцеві аритмії.

З боку судин: артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, припливи.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: бронхіт, кашель, задишка, риніт, носова кровотеча, посилення існуючого бронхоспазму.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, диспепсія, сухість у роті, нудота, запор, метеоризм, блювання, гастроентерит, діарея.

Гепатобіліарні розлади: відхилення від норми показників функції печінки, холестази, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висипання на шкірі, кропив'янка, алопеція, пурпура.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у спині, міалгія, артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовивідного тракту: цистит, нетримання сечі, дизурія, часте

сечовипускання, гематурія, поліурія, підвищений діурез, розлади сечовипускання, ніктурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія, пріапізм, ретроградна еякуляція.

Загальні розлади: астенія, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки, біль у тілі, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, загальне нездужання.

Результати досліджень: збільшення маси тіла.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період після реєстрації препарату є важливим заходом. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі ЛТД (Центральний Завод) / Medochemie LTD (Central Factory).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1-10 вул. Константинуполес, Лімасол, 3011, Кіпр / 1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.