

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Камирен® ХЛ
Kamiren® XL

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Камирен® ХЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: доксазозин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: доксазозина мезилат 4,85 мг, эквивалентно доксазозину 4,00 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, кальция гидрофосфат, лактозы моногидрат, магния стеарат

Оболочка пленочная: опадрай белый* (Opadry White Y-1-7000)

*Опадрай белый: гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400.

Описание

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: альфа1-адреноблокатор

Код АТХ: C02CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Артериальная гипертензия

Доксазозин является селективным блокатором альфа1-адренорецепторов. Появление этого эффекта связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в сосудистой сети.

Препятствует сокращению гладкой мускулатуры стенок периферических сосудов, уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), снижает артериальное давление (АД).

Снижает пред- и постнагрузку на миокард. После однократного применения внутри снижение АД развивается постепенно, максимальное снижение наблюдается через 2-6 ч, антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч. Большинство пациентов находились под наблюдением с начальной дозой препарата 4 мг. Доксазозин оказывает антигипертензивное действие, не зависящее от возраста и положения тела пациента.

Доксазозин способствует нормализации соотношения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и общего холестерина, снижает суммарную концентрацию триглицеридов и общего холестерина. В связи с этим он имеет преимущество перед диуретиками и бета-адреноблокаторами, которые неблагоприятно влияют на указанные параметры. Доказано, что высокое АД и повышенные уровни липидов плазмы крови являются факторами риска развития ишемической болезни сердца, а наблюдаемое снижение АД и положительное влияние доксазозина на метаболизм липидов снижает риск развития ишемической болезни сердца.

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

Эффективен при артериальной гипертензии, в т. ч. сопровождающейся метаболическими нарушениями (ожирение, дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе).

При длительном применении отмечается регрессия гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), подавление агрегации тромбоцитов, повышение активности в тканях активатора профибринолизина (плазминогена) и снижение образования коллагена в стенках артерий. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

В ответ на применение первой дозы характерно развитие ортостатической гипотензии. Применение доксазозина у пациентов с нормальным АД не сопровождается его снижением.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) применение доксазозина приводит к улучшению уродинамических показателей и

уменьшению симптомов заболевания. Эффект связан с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов подтипа А (70 % от всех подтипов, представленных в предстательной железе), которые локализуются в мышечной ткани, капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря и в проксимальном отделе мочеиспускательного канала, что снижает мышечный тонус в предстательной железе и облегчает мочеиспускание. Оказывает эффект у 66-71 % пациентов, терапевтический эффект проявляется через 1-2 недели после начала лечения.

Доксазозин пролонгированного действия доказал свою эффективность и безопасность при длительном применении препарата.

Препарат применяют по рекомендованному режиму дозирования, который не влияет или оказывает незначительное влияние на АД у пациентов с нормальным давлением.

В контролируемом клиническом исследовании ДППЖ лечение доксазозином было связано с улучшением сексуальной функции у пациентов с сексуальной дисфункцией.

Фармакокинетика

Фармакокинетика доксазозина пролонгированного действия отличается от доксазозина с обычным высвобождением. Препарат Камирен® ХЛ предназначен для контролируемого высвобождения доксазозина на протяжении 24 часов. Его относительная биодоступность, по сравнению с доксазозином обычного высвобождения, составляет 54 %.

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови $10,1 \pm 5,6$ нг/мл определяется через $8,0 \pm 3,7$ ч. Связь с белками плазмы крови около 98 %.

Влияние пищи

C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) доксазозина в среднем на 32 % и 18 % выше после приема пищи по сравнению с приемом натощак. Для предотвращения резких изменений концентрации доксазозина в плазме крови препарат следует принимать во время завтрака.

Влияние времени пассажа по кишечнику

Значительно укороченное время пассажа препарата (например, синдром короткого кишечника) может влиять на фармакокинетику доксазозина, снижая его концентрацию в плазме крови. С другой стороны, увеличение времени пассажа по кишечнику (например, хронический запор) может увеличивать экспозицию доксазозина, что приводит к повышению риска развития нежелательных реакций.

Метаболизм

Метаболизм доксазозина обусловлен главным образом его О-деметилением и гидроксилированием. Доксазозин интенсивно метаболизируется в печени. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что основной путь элиминации препарата происходит за

счет изофермента CYP3A4. В значительно меньшей степени возможно участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C19.

Имеются лишь ограниченные данные о применении доксазозина у пациентов с нарушением функции печени; также мало изучен вопрос о воздействии на фармакокинетику доксазозина препаратов, влияющих на метаболизм в печени (например, циметидин). В клиническом исследовании с участием 12 пациентов с умеренным нарушением функции печени после однократного приема доксазозина наблюдалось повышение AUC на 43 % и снижение кажущегося перорального клиренса на 40 %.

Выведение

Доксазозин выводится через кишечник, преимущественно в виде метаболитов (до 65 %), 5 % – в неизмененном виде; почками выводится около 10 %. Выведение доксазозина из плазмы крови является двухфазным с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), равным 22 часам. Указанное фармакокинетическое свойство является основанием для его применения 1 раз в сутки.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические исследования доксазозина у пациентов с нарушением функции почек не выявили существенных отличий по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение доксазозина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) на 40 % увеличивает экспозицию препарата по сравнению с пациентами без печеночной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста

В равновесном состоянии $C_{\max}$ и AUC у пациентов старше 65 лет в среднем выше на 27 % и 34 % соответственно по сравнению с молодыми.

Показания к применению

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД.
- Артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к доксазозину, к другим производным хиназолина или к любому из вспомогательных веществ препарата.

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы с сопутствующим нарушением оттока мочи из верхних отделов мочевыводящих путей, хроническими инфекциями мочевых путей, камнями в мочевом пузыре.
- Обструкция желудочно-кишечного тракта в анамнезе, обструкция пищевода или уменьшение диаметра просвета желудочно-кишечного тракта любой степени.
- Артериальная гипотензия (только для показания доброкачественная гиперплазия предстательной железы).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

С осторожностью

Аортальный и/или митральный стеноз, правожелудочковая сердечная недостаточность вследствие эмболии легочной артерии или экссудативного перикардита, левожелудочковая сердечная недостаточность с низким давлением наполнения, одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил, варденафил, тадалафил), синдром интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), склонность к артериальной гипотензии (ортостатические нарушения регуляции кровообращения), беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Артериальная гипертензия

Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения доксазозина во время беременности не проводилось. Доксазозин следует принимать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Несмотря на то, что в исследованиях на животных тератогенные эффекты не наблюдались, при применении очень высоких доз препарата у животных наблюдалось снижение выживаемости плода.

Период грудного вскармливания

Показано, что скорость выведения доксазозина с грудным молоком очень низкая (сопоставимая доза для детей грудного возраста менее 1 %), но данные по применению у человека очень ограничены. Нельзя исключить риск для новорожденных или детей грудного возраста, поэтому доксазозин следует применять только в том случае, когда по мнению врача потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

По данному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Внутрь, целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, во время завтрака.

Если прием препарата Камирен® ХЛ пропущен, дополнительно пропущенную дозу не принимают и продолжают применение препарата по установленной схеме.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза – 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. После приема первой дозы пациент должен находиться в постели в течение 6-8 ч. Это требуется в связи тем, что вероятно развитие феномена «первой дозы», особенно выраженное на фоне предшествующего применения диуретиков. Максимальный терапевтический эффект достигается через 4 недели терапии. Если после 4-х недель терапии эффект недостаточен и пациент хорошо переносит препарат Камирен® ХЛ, его дозу можно увеличить.

Максимальная суточная доза – 2 таблетки (8 мг) 1 раз в сутки.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рекомендуемая доза – 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 2 таблетки (8 мг) 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста: коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек: коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	$< 1/10000$
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

часто – инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

нечасто – анорексия, подагра, повышение аппетита.

Нарушения психики:

нечасто – тревога, депрессия, бессонница;

очень редко – возбуждение, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, головная боль, сонливость;

нечасто – острое нарушение мозгового кровообращения, гипестезия, обморок, тремор;

очень редко – постуральное головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко – нечеткое зрение;

частота неизвестна – интраоперационный синдром атоничной радужки (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

часто – вертиго;

нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

часто – ощущение сердцебиения, тахикардия;

нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда;

очень редко – брадикардия, аритмии.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипотензия, постуральная гипотензия;

очень редко – ощущение «приливов» крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – бронхит, кашель, одышка, ринит;

нечасто – носовое кровотечение;

очень редко – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – боль в животе, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота;

нечасто – запор, диарея, метеоризм, рвота, гастроэнтерит;

редко – непроходимость желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – отклонение от нормы показателей функции печени;

очень редко – холестаз, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожный зуд;

нечасто – кожная сыпь;

очень редко – алопеция, пурпура, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто – боль в спине, миалгия;

нечасто – артралгия;

очень редко – мышечные спазмы, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – цистит, недержание мочи;

нечасто – дизурия, гематурия, учащенное мочеиспускание;

очень редко – нарушение мочеиспускания, никтурия, полиурия, увеличение диуреза.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – импотенция;

очень редко – гинекомастия, приапизм;

частота неизвестна – ретроградная эякуляция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – астения, боль в груди, гриппоподобные симптомы, периферические отеки;

нечасто – боль различной локализации, отек лица;

очень редко – повышенная утомляемость, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – увеличение массы тела.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, головная боль, потеря сознания, одышка, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение ритма сердца, тошнота, рвота, возможны гипогликемия и гипокалиемия.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля; пациента необходимо перевести в положение «лежа» на спине и приподнять ноги. При выраженном снижении АД провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК), при необходимости применить вазопрессоры.

Гемодиализ неэффективен, так как доксазозин практически полностью связывается с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доксазозин усиливает антигипертензивное действие других гипотензивных средств (при одновременном применении требуется коррекция дозы гипотензивных средств).

Не отмечено неблагоприятного взаимодействия при одновременном применении доксазозина и тиазидных диуретиков, фуросемида, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антибактериальных средств, гипогликемических средств для приема внутрь, не прямых антикоагулянтов и урикозурических средств.

В условиях *in vitro* доксазозин не влияет на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, индометацина.

При одновременном применении с индукторами микросомальных ферментов печени возможно повышение эффективности доксазозина, с ингибиторами – снижение.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что доксазозин является субстратом цитохрома P450 3A4 (CYP 3A4). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении доксазозина и мощных ингибиторов изофермента CYP 3A4, таких как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин или вориконазол (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 22 здоровых добровольцев мужского пола однократное применение доксазозина в дозе 1 мг в 1-й день 4-дневной схемы приема внутрь циметидина (400 мг 2 раза в сутки) приводило к повышению среднего значения AUC доксазозина на 10 %, при этом отсутствовали статистически значимые изменения среднего значения C_{max} и среднего $T_{1/2}$ доксазозина. Повышение среднего значения AUC доксазозина на 10 % при применении циметидина находится в диапазоне межличудуальной изменчивости (27 %) среднего значения AUC доксазозина, применяемого одновременно с плацебо.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), особенно индометацин, эстрогены (задержка жидкости) и симпатомиметические средства могут снижать антигипертензивное действие доксазозина.

Устраняя альфа-адреномиметические эффекты эпинефрина, применение доксазозина может привести к развитию тахикардии и снижению АД.

Одновременное применение доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 (в т. ч. силденафил, тадалафил, варденафил) может привести к снижению АД.

Особые указания

Информация, необходимая для пациента

Пациента необходимо проинформировать о том, что таблетки доксазозина следует глотать целиком. Пациенты не должны жевать, делить или измельчать таблетки.

Патологически укороченное время прохождения по желудочно-кишечному тракту (например, после хирургической резекции) может привести к неполному всасыванию. Ввиду длительного $T_{1/2}$ доксазозина клиническая значимость данного факта неясна.

Постуральная гипотензия/обморок

Как и при лечении любыми альфа-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, у незначительного процента пациентов наблюдается постуральная гипотензия, проявляющаяся головокружением и слабостью или потерей сознания (обмороком). В связи с этим рекомендуется проводить мониторинг АД, особенно в начале терапии препаратом Камирен® ХЛ. На фоне приема препарата Камирен® ХЛ, во избежание развития постуральной гипотензии, следует воздерживаться от быстрых перемен положения тела. Пациентам следует рекомендовать проявлять особую осторожность в ситуациях, которые могут привести к травмам в случае возникновения головокружения или слабости.

Применение у пациентов с острой сердечной патологией

Как и при применении любого другого сосудорасширяющего гипотензивного средства следует соблюдать осторожность при применении доксазозина для лечения пациентов со следующей острой сердечной патологией:

- отек легких вследствие стеноза аортального или митрального клапанов;
- сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом;
- правожелудочковая сердечная недостаточность вследствие тромбоэмболии легочной артерии или наличия выпота в полости перикарда;
- левожелудочковая сердечная недостаточность с низким давлением наполнения.

Одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5

При одновременном применении доксазозина и ингибиторов ФДЭ-5 (таких как силденафил, тадалафил и варденафил) следует соблюдать осторожность, поскольку обе группы препаратов обладают сосудорасширяющим действием и могут приводить к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых пациентов. Для снижения риска ортостатической гипотензии лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать только в случае стабилизации гемодинамики на фоне терапии альфа-адреноблокаторами. Рекомендуется начинать лечение ингибиторами ФДЭ-5 с наименьшей возможной дозы и с соблюдением 6-часового интервала после приема доксазозина. Исследований с применением лекарственных форм доксазозина с пролонгированным высвобождением не проводилось.

Приапизм

Имеются сообщения о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии альфа1-адреноблокаторами, в том числе доксазозином. В случае сохранения эрекции в течение более 4-х часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если приапизм не лечить немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Нарушение функции печени

Как и любой препарат, полностью подвергающийся биотрансформации в печени, доксазозин необходимо с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени. Применение препарата Камирен® ХЛ у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не исследовалось, в связи с чем, прием препарата у данной категории пациентов противопоказан.

Применение у пациентов, которым планируется проведение хирургического вмешательства по поводу катаракты

При проведении оперативного вмешательства по поводу катаракты интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома «узкого зрачка») наблюдался у некоторых пациентов, которые получают или получали лечение тамсулозином. Также были получены отдельные сообщения при применении других альфа1-адреноблокаторов, что не исключает возможность класс-эффекта.

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.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рак простаты вызывает ряд симптомов, схожих с симптомами ДГПЖ, и эти два

заболевания могут развиваться одновременно. Поэтому следует исключить рак предстательной железы до начала лечения доксазолином симптомов ДГПЖ.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Камирен® содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ-алюминиевая фольга, покрытая с двух сторон термостойким лаком (Coldforming OPA/Al/PVC-Al).

1, 3, 9 блистеров помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы



Тамкович Т.В.