

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: антигипертензивные средства; антагонисты альфа-адренорецепторов

Код АТХ: C02CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

Назначение доксазозина больным с симптомами 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 (например, 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 пациентов с 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 (ЛПВП) 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 (ЛЖ), угнетению агрегации тромбоцитов и усилению активности тканевого активатора плазминогена. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

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

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

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 антигипертензивные средства.

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-деметилованием 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 хиназолинам, доксазозину или к любому из вспомогательных веществ 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 доксазозина во время беременности или в период кормления грудью еще не установлена. В связи с этим во время беременности или в период лактации препарат Камирен® ХЛ может быть использован только тогда, когда, по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

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 с 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 с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Камирен® ХЛ следует применять с осторожностью у пациентов с печенной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (см. раздел «Особые указания»).

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция 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.

Нарушение 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 – «приливы» 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

Совместное применение доксазозина 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 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»).

Большая (98 %) часть доксазозина в плазме крови связана с белками. Результаты исследования плазмы крови человека *in vitro* свидетельствует о том, что доксазозин не влияет на связывание с белками дигоксина, варфарина, фенитоина или индометацина.

В клинической практике доксазозин 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 доксазозина по 1 мг в сутки в течении 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} и среднего $T_{1/2}$ 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 Камирен® ХЛ пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат Камирен® ХЛ 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 (ДГПЖ)

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 Камирен® ХЛ с ингибиторами ФДЭ-5, поскольку у некоторых пациентов это может привести к симптоматической гипотензии.

Нарушение функции печени

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

Приапизм

Во время пострегистрационных исследований сообщалось 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 терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Лактоза

Препарат Камирен® ХЛ содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата). Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный препарат.

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.

Владелец регистрационного удостоверения

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

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78