

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Kamiren 2 mg tablete

Kamiren 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg ali 4 mg doksazosina v obliki 2,43 mg oziroma 4,86 mg doksazosinijevega mesilata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

	tablete po 2 mg	tablete po 4 mg
laktoza	38 mg	76 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Kamiren 2 mg tablete: bele barve, okrogle, ravne, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Kamiren 4 mg tablete: bele barve, okrogle, ravne, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravilo Kamiren je indicirano za zdravljenje hipertenzije in ga pri večini bolnikov lahko uporabimo kot začetno zdravilo za uravnavanje krvnega tlaka. Bolniki, pri katerih krvni tlak ni ustrezno uravnan z enim samim antihipertenzivom, lahko jemljemo doksazosin v kombinaciji z drugim zdravilom, npr. s tiazidnim diuretikom, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, antagonistmi kalcijevih kanalčkov ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze.

Benigna hiperplazija prostate

Zdravilo Kamiren je indicirano za zdravljenje kliničnih simptomov in povečanje pretoka seča pri benigni hiperplaziji prostate. Zdravilo Kamiren lahko jemljejo bolniki z benigno hiperplazijo prostate, ki so bodisi hipertenzivni ali normotenzivni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi glede na učinek oziroma morebitne neželene učinke pri posameznem bolniku.

Pomembno je, da bolnik zdravilo redno jemlje. Če zdravila nekaj dni ni jemal, je ob ponovnem zdravljenju treba začeti z najmanjšim odmerkom.

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Hipertenzija

Zdravilo Kamiren jemljejo bolniki enkrat na dan: začetni odmerek je 1 mg, da se zmanjša možnost ortostatske hipotenzije in/ali sinkope (glejte poglavje 4.4). Po enem tednu ali pa po dveh tednih zdravljenja lahko odmerek povečamo na 2 mg, nato pa po potrebi na 4 mg. Pri večini bolnikov, ki se odzivajo na zdravljenje z zdravilom Kamiren, bo učinkoviti odmerek 4 mg ali manj. Odmerek lahko nato po potrebi povečamo na 8 mg ali pa na največji priporočeni odmerek 16 mg.

Benigna hiperplazija prostate

Priporočeni začetni odmerek zdravila Kamiren je 1 mg enkrat na dan, da se zmanjša možnost pojava ortostatske hipotenzije in/ali sinkope (glejte poglavje 4.4). Glede na urokinamiko in simptomatologijo benigne hiperplazije prostate (BHP) pri posameznem bolniku lahko nato odmerek povečamo na 2 mg in potem na 4 mg ter do največjega priporočenega odmerka 8 mg. Priporočeni časovni presledek med povečevanjem odmerkov je 1–2 tedna. Običajni priporočeni odmerek je 2–4 mg na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost doksazosinijevega mesilata pri otrocih in mladostnikih, še nista bili dokazani.

Uporaba pri starostnikih

Priporočen je normalni odmerek za odrasle.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro

Glede na to, da je farmakokinetika doksazosina pri bolnikih z ledvično okvaro nespremenjena in ker ni podatkov, da bi doksazosin poslabšal obstoječo ledvično okvaro, lahko ti bolniki jemljejo običajne odmerke.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro je na voljo le malo podatkov. Kot vsa zdravila, ki se v celoti presnovijo v jetrih, moramo tudi zdravilo Kamiren uporabljati previdno pri bolnikih z dokazano okvaro jetrnega delovanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporabe zdravila Kamiren pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporočamo, ker kliničnih izkušenj z doksazosinom pri teh bolnikih ni.

Način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Kamiren jemljejo pred obrokom, med njim ali po njem. Tablete je treba pogoltniti z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- pri preobčutljivosti na učinkovino, druge kinazolinske derivate (prazosin, terazosin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih z anamnezo ortostatske hipotenzije;
- pri bolnikih z benigna hiperplazijo prostate in sočasni zastojem v zgornjih sečilih, kronično okužbo sečil ali kamni v mehurju;
- v obdobju dojenja (glejte poglavje 4.6);
- pri bolnikih s hipotenzijo (samo za indikacijo benigna hiperplazija prostate).

Doksazosin je kot monoterapija kontraindiciran pri bolnikih s prenapoljenim mehurjem ali anurijo, z napredujočo okvaro ledvic ali brez nje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ortostatska hipotenzija/Sinkopa

Kot pri vseh antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa se lahko pri bolnikih pojavi ortostatska

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hipotenzija, ki se izraža kot vrtoglavica in slabost ali v redkih primerih izguba zavesti (sinkopa), predvsem na začetku zdravljenja. Priporočeno je, da na začetku zdravljenja nadzorujemo krvni tlak bolnika in tako zmanjšamo možnost nastanka ortostatske hipotenzije. Na začetku zdravljenja z zdravilom Kamiren naj se bolnik izogiba situacijam, pri katerih bi se zaradi vrtoglavice ali slabosti lahko poškodoval.

Uporaba pri bolnikih z akutnimi srčnimi stanji

Tako kot pri vseh drugih vazodilatatornih antihipertenzivih se v skladu s preudarno medicinsko prakso svetuje previdnost, v primeru uporabe doksazosina pri bolnikih z naslednjimi akutnimi srčnimi stanji:

- pljučni edem zaradi aortne ali mitralne stenoze,
- srčno popuščanje pri velikem minutnem volumnu,
- desnostransko srčno popuščanje zaradi pljučne embolije ali perikardialnega izliva,
- levostransko ventrikularno srčno popuščanje z nizkim polnilnim tlakom.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Kot pri vseh zdravilih, ki se v celoti presnovijo v jetrih, je treba pri bolnikih z dokazano okvaro jeter, doksazosin uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2). Ker pa kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, se uporaba pri teh bolnikih ne priporoča.

Sočasna uporaba z zaviralci PDE-5

Sočasna uporaba doksazosina z zaviralci fosfodiesteraze 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil), zahteva previdnost, kajti obe vrsti zdravil imata vazodilatatorni učinek in lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Da bi zmanjšali tveganje ortostatske hipotenzije, je priporočljivo začeti zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraz 5 le, če je bolnik med zdravljenjem z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa hemodinamsko stabiliziran. Poleg tega je priporočljivo začeti zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraze 5 z najmanjšim možnim odmerkom in upoštevati 6-urni presledek od uporabe doksazosina. Študije z oblikami doksazosina s podaljšanim sproščanjem niso bile izvedene.

Uporaba pri bolnikih z operacijo katarakte:

Pri nekaterih bolnikih, ki so trenutno ali predhodno dobivali tamsulozin, so med operacijo katarakte opažali medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (ki je različica sindroma majhne zenice). Posamezni primeri so bili opisani tudi pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa-1, zato ni mogoče izključiti možnosti, da gre za učinek te skupine zdravil. Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice lahko med operacijo katarakte privede do povečanja operacijskih zapletov. Zato mora biti očesni kirurg pred operacijo seznanjen s trenutno ali predhodno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Kamiren vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraz tipa 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil) in doksazosina lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Večina (98 %) plazemskega doksazosina je vezana na proteine. *In vitro* podatki za človeško plazmo kažejo, da doksazosin nima učinka na vezavo digoksina, varfarina, fenitoina ali indometacina na proteine.

Klinične izkušnje kažejo, da so doksazosin dajali brez kakršnihkoli škodljivih interakcij s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, nesteroidnimi protivnetnimi

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravili, antibiotiki, peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili, urikozuriki in antikoagulantmi. Vendar pa podatki iz uradnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso na voljo.

Doksazosin okrepi učinek znižanja krvnega tlaka pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa in ostalih antihipertenzivih.

V odprtem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 22 zdravih moških prostovoljcih, je uporaba posamičnega odmerka 1 mg doksazosina na prvi dan štiridnevne sheme peroralnega jemanja cimetidina (400 mg dvakrat na dan) za 10 % povečala povprečno AUC doksazosina, brez statistično pomembnih sprememb povprečne C_{max} in povprečnega razpolovnega časa doksazosina. Desetodstotno povečanje povprečne AUC pri uporabi doksazosina s cimetidinom se nahaja znotraj spremembe (27 %) med posamezniki, ki so prejeli doksazosin s placebom.

4.6 Nosečnost in dojenje

Pri indikaciji hipertenzija:

Nosečnost

Ker ni na voljo primernih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, varnost doksazosina med nosečnostjo še ni dokazana. Zato je uporaba zdravila Kamiren med nosečnostjo dopustna le, če po mnenju zdravnika možna korist odtehta potencialno tveganje. Pri testiranju doksazosina na živalih niso ugotovili teratogenih učinkov, opazili pa so nižjo stopnjo preživetja živalskih zarodkov pri ekstremno velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Kamiren je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Doksazosin je kontraindiciran v obdobju dojenja, ker so ugotovili kopičenje zdravila v mleku doječih podgan in ker ni podatkov o izločanju zdravila v mleko doječih žensk.

Pri indikaciji benigne hiperplazije prostate

Navedba smiselno ni potrebna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kamiren ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zlasti na začetku zdravljenja z zdravilom Kamiren se lahko krvni tlak preveč zmanjša in bolnik lahko postane omotičen, zato takrat odsvetujemo vožnjo z motornimi vozili in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so po pogostosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

Infekcijske in parazitske bolezni

- pogosti: okužbe dihal, okužbe sečil

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- zelo redki: levkopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

- občasni: alergijske reakcije

Presnovne in prehranske motnje

- občasni: anoreksija, protin, zvečan apetit

Psihiatrične motnje

- občasni: anksioznost, depresija, nespečnost, agitacija, nervoza

Bolezni živčevja

- pogosti: omotica, glavobol, somnolenca
- občasni: cerebrovaskularni zapleti, hipestezija, sinkopa, tremor
- zelo redki: posturalna omotica, parestezija

Očesne bolezni

- zelo redki: zamegljen vid
- neznana pogostnost: medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (glejte poglavje 4.4)

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

- pogosti: vrtoglavica
- občasni: tinitus

Srčne bolezni

- pogosti: palpitacije, tahikardija
- občasni: angina pectoris, miokardni infarkt
- zelo redki: bradikardija, srčne aritmije

Žilne bolezni

- pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija
- zelo redki: vročinski oblivi

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- pogosti: bronhitis, kašelj, dispneja, rinitis
- občasni: epistaksa
- zelo redki: bronhospazem

Bolezni prebavil

- pogosti: bolečine v trebuhu, dispepsija, suha usta, navzea
- občasni: zaprtje, diareja, flatulenca, bruhanje, gastroenteritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- občasni: nenormalni testi delovanja jeter
- zelo redki: holestaza, hepatitis, zlatenica

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: pruritus
- občasni: izpuščaji
- zelo redki: alopecija, purpura, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija
- občasni: artralgija
- redki: mišični krči, mišična šibkost

Bolezni sečil

- pogosti: cistitis, inkontinenca
- občasni: disurija, hematurija, pogosto uriniranje
- redki: poliurija
- zelo redki: motnje uriniranja, nikturija, povečana diureza

Motnje reprodukcije in dojk

- občasni: impotenca
- zelo redki: ginekomastija, priapizem
- neznana pogostnost: retrogradna ejakulacija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogosti: astenija, bolečine v prsnem košu, gripi podobni simptomi, periferni edemi
- občasni: bolečine, edem obraza
- zelo redki: utrujenost, splošno slabo počutje

Preiskave

- občasni: povečanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Če prevelik odmerek povzroči hipotenzijo, je treba bolnika nemudoma položiti vznak na hrbet z glavo v nižjem položaju. Po presoji je v posameznih primerih treba uporabiti druge podporne ukrepe. Če ta ukrep ne zadostuje, je treba šok najprej zdraviti s sredstvi za povečanje količine tekočin v obtoku. Nato po potrebi uvedemo vazopresorje. Spremljati moramo delovanje ledvic in ustrezno ukrepati, če je to potrebno. Hemodializa ni učinkovita pri odstranjevanju zdravila, ker je doksazosin skoraj v celoti vezan na plazemske beljakovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: C02CA04.

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Doksazosin je močan in selektiven antagonist postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev alfa-1. Takšno delovanje povzroči znižanje sistemskega krvnega tlaka. Zdravilo Kamiren je primerno za peroralno zdravljenje bolnikov z esencialno hipertenzijo z enkratnim dnevnim odmerjanjem.

Ugotovili so, da zdravilo Kamiren nima stranskih presnovnih učinkov in je primerno za uporabo pri bolnikih, ki imajo hkrati tudi sladkorno bolezen, protin in odpornost na inzulin.

Zdravilo Kamiren je primerno za zdravljenje bolnikov s sočasno astmo, hipertrofijo levega prekata ter za zdravljenje starejših bolnikov. Pokazalo se je, da zdravljenje z zdravilom Kamiren povzroči regresijo hipertrofije levega prekata, zaviranje agregacije trombocitov in povečano aktivnost tkivnega aktivatorja plazminogena. Poleg tega zdravilo Kamiren izboljša občutljivost za inzulin pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo.

Poleg antihipertenzivnega učinka je imelo zdravilo Kamiren v dolgotrajnih raziskavah tudi majhen učinek na znižanje koncentracij skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov v plazmi. Zato je lahko posebej koristno za bolnike s hipertenzijo, ki imajo hkrati tudi hiperlipidemijo.

Uporaba zdravila Kamiren pri bolnikih s simptomatsko BHP povzroči pomembno izboljšanje urodinamike in simptomov. Menijo, da je učinek pri BHP posledica selektivnega zaviranja adrenergičnih receptorjev alfa, ki se nahajajo v mišični stromi in kapsuli prostate ter vratu sečnega mehurja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Doksazosin se po peroralni uporabi pri ljudeh (mladi odrasli moški ali starejše osebe obeh spolov) dobro absorbira in približno dve tretjini odmerka sta biološko uporabni.

Porazdelitev

Približno 98 % doksazosina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Doksazosin se obsežno presnavlja pri ljudeh in pri živalskih vrstah, ki so bile preiskovane.

Po peroralnem dajanju zdravila Kamiren so plazemske koncentracije presnovkov majhne. Najbolj aktivni presnovek (6-hidroksi) znaša pri človeku eno štiridesetino plazemske koncentracije matične spojine, kar kaže na to, da antihipertenzivni učinek povzroča v glavnem doksazosin.

Pri bolnikih z jetrno okvaro je na voljo le malo podatkov. Prav tako obstaja le malo podatkov o učinkih zdravil, za katera je znano, da vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin).

V klinični raziskavi pri 12 bolnikih z zmerno jetrno okvaro je dajanje enega odmerka doksazosina povzročilo povečanje vrednosti površine pod krivuljo (AUC) za 43 % in zmanjšanje navideznega peroralnega očistka za 40 %. Kot vsa zdravila, ki se v celoti presnovijo v jetrih, moramo tudi zdravilo Kamiren uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jetrnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

Izločanje

Srednji razpolovni čas izločanja iz plazme je 22 ur, zato je zdravilo primerno za odmerjanje enkrat na dan. Doksazosin se izloča pretežno z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in gastrointestinalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

SmPCPIL095145_2	23.06.2017 – Updated: 28.09.2017	Page 7 of 8
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Doxazosin mesylate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kamiren tablete po 2 mg in 4 mg:

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00825/004-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 7. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 11. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.10.2017