

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kamiren 2 mg tablete

Kamiren 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 2 mg ili 4 mg doksazosina u obliku doksazosinmesilata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

		2 mg tablete	4 mg tablete
laktoza		38 mg	76 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Kamiren 2 mg tablete: bijele, okrugle, ravne tablete, s urezom na jednoj strani, promjera 6,9–7,3 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Kamiren 4 mg tablete: bijele, okrugle, ravne tablete, s urezom na jednoj strani, promjera 8,9–9,3 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Kamiren je indiciran za liječenje hipertenzije i u većine bolesnika može se koristiti kao monoterapija za kontrolu krvnog tlaka. U bolesnika u kojih se zadovoljavajuća kontrola krvnog tlaka ne može postići jednim antihipertenzivnim lijekom, Kamiren se može primijeniti u kombinaciji s tiazidnim diuretikom, beta-blokatorom, blokatorom kalcijevih kanala ili inhibitorom angiotenzin konvertaze.

Benigna hiperplazija prostate

Kamiren je indiciran za liječenje otežanog mokrenja i simptoma povezanih s benignom hiperplazijom prostate (BHP). Može se primijeniti u bolesnika s BHP -om koji su hipertenzivni ili normotenzivni.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Kamiren se uzima jednom dnevno: početna doza je 1 mg, kako bi se mogućnost pojave posturalne hipotenzije i/ili sinkope svela na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4.). Nakon tjedan ili dva tjedna liječenja doza se može povećati na 2 mg, a potom, ako je potrebno, na 4 mg. U većine bolesnika terapijski odgovor se postiže dozom od 4 mg. Kada je to potrebno, doza se može povećati na 8 mg ili na najveću preporučenu dozu od 16 mg.

Benigna hiperplazija prostate

Preporučena početna doza doksazosina iznosi 1 mg jednom dnevno kako bi se na najmanju moguću mjeru svela mogućnost pojave posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4.). Ovisno o

urodinamici pojedinog bolesnika i simptomima BHP-a doza se može povećati na 2 mg, potom na 4 mg i tako sve do najveće preporučene doze od 8 mg. Preporučeno razdoblje titriranja doze je 1–2 tjedna. Uobičajena preporučena doza iznosi 2–4 mg dnevno.

Starije osobe

Uobičajena preporučena doza za odrasle osobe.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega nema nikakvih promjena farmakokinetike, preporučuje se primjena uobičajene doze doksazosina za odrasle osobe. Doksazosin se ne može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Malo je podataka o bolesnicima s oštećenjem jetre i učinku lijekova za koje znamo da utječu na metabolizam u jetri (npr. cimetidin). Kao i svi drugi lijekovi koji se u cijelosti metaboliziraju u jetri, doksazosin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika sa znakovima oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.4. i dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost doksazosina u djece i adolescenata nije ustanovljena.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kamiren se može uzimati ujutro ili navečer.

4.3. Kontraindikacije

Doksazosin je kontraindiciran:

- u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na doksazosin ili druge tipove kinazolina (npr. prazosin, terazosin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- u bolesnika s ortostatskom hipotenzijom u anamnezi;
- u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i istodobnom kongestijom gornjih mokraćnih putova, kroničnom infekcijom mokraćnih putova ili mokraćnim kamencima;
- u bolesnika s hipotenzijom (samo za indikaciju - benigna hiperplazija prostate).

Doksazosin je kontraindiciran kao monoterapija u bolesnika s preljevnom inkontinencijom ili anurijom s ili bez progresivne insuficijencije bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posturalna hipotenzija/sinkopa

Početak liječenja – povezano s alfa-blokatorskim svojstvima doksazosina, u bolesnika se može javiti posturalna hipotenzija koja se očituje u obliku omaglice i slabosti ili rijetko gubitka svijesti (sinkopa), osobito tijekom početka liječenja (vidjeti dio 4.2.). Stoga je uobičajena medicinska praksa kontrolirati krvni tlak pri početku liječenja kako bi minimalizirali mogućnost pojave posturalne hipotenzije.

Kod uvođenja liječenja bilo kojim učinkovitim alfa-blokatorom, bolesnika se mora savjetovati kako da izbjegava simptome koji su posljedica posturalne hipotenzije te koje mjere mora poduzeti ako se oni ipak pojave. Ako se tijekom započinjanja liječenja doksazosinom pojave omaglice i slabost, bolesnik mora biti oprezan, te izbjegavati situacije u kojima bi se mogao ozlijediti.

Primjena u bolesnika s akutnim bolestima srca:

Kao i sa bilo kojim drugim vazodilatacijskim antihipertenzivom, uobičajena je medicinska praksa bolesnike sa sljedećim akutnim bolestima srca savjetovati da doksazosin primjenjuju s oprezom:

- edem pluća zbog aortalne ili mitralne stenoze,
- zatajivanje srca pri visokom udarnom volumenu,

- zatajivanje desne strane srca zbog plućne embolije ili perikardijalne efuzije,
- zatajivanje lijevog ventrikula srca s niskim tlakom punjenja.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Kao i bilo koji drugi lijek koji se u cijelosti metabolizira u jetri, doksazosin se mora oprezno primijeniti u bolesnika sa znakovima oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.). Budući da ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije jetre, primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje.

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE-5)

Treba oprezno istodobno koristiti doksazosin i inhibitore fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil) jer oba lijeka imaju vazodilatacijski učinak te mogu u nekih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije. Za smanjenje rizika pojave ortostatske hipotenzije preporučuje se početi liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-5 samo ako je bolesnik hemodinamički stabilan na terapiji alfa-blokatorima. Nadalje, preporučuje se početi liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-5 s najnižom mogućom dozom i vremenskim razmakom od 6 sati od uzimanja doksazosina. Nisu provedena istraživanja s formulacijama s produljenim oslobađanjem doksazosina.

Primjena u bolesnika koji se podvrgavaju operaciji katarakte

'Intraoperativni sindrom meke šarenice' (IFIS, od engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*; varijanta sindroma sužene zjenice) uočen je tijekom operacije katarakte u nekih bolesnika koji se liječe ili su prethodno liječeni tamsulosinom. Izolirani slučajevi također su zabilježeni s drugim alfa-1 blokatorima, a mogućnost učinka klase ne može se isključiti. Budući da IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tijekom operacije katarakte, potrebno je unaprijed obavijestiti oftalmologa o trenutnoj ili prethodnoj primjeni alfa-1 blokatora.

Prijapizam

Produljene erekcije i priapizam prijavljeni su sa alfa-1 blokatorima uključujući doksazosin nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se priapizam ne liječi odmah, mogao bi uzrokovati oštećenje tkiva penisa i trajni gubitak potencije, stoga bolesnik mora zatražiti hitnu liječničku pomoć.

Probir za karcinom prostate

Karcinom prostate uzrokuje mnoge simptome povezane s BHP-a i ova dva stanja mogu biti istodobno prisutna. Prije započinjanja liječenja BHP-a doksazosinom, potrebno je isključiti karcinom prostate.

Kamiren sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena alfa blokatora i PDE-5 inhibitora može u pojedinih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4.).

Doksazosin se jako dobro veže na proteine plazme (98%). Podaci *in vitro* dobiveni iz ljudske plazme upućuju na to da doksazosin nema učinka na vezanje proteina sljedećih ispitivanih lijekova: digoksina, fenitoina, varfarina ili indometacina.

In vitro ispitivanja pokazuju da je doksazosin supstrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Nužan je oprez kada se doksazosin primjenjuje istodobno s jakim CYP3A4 inhibitorom, kao što su klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin ili vorikonazol (vidjeti dio 5.2.).

Nisu zabilježene neželjene interakcije s tiazidnim diureticima, furosemidom, beta-blokatorima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima, oralnim hipoglikemicima, urikozuricima ili

antikoagulansima. Međutim, nema podataka iz formalnih ispitivanja interakcije između lijekova.

Doksazosin pojačava antihipertenzivni učinak drugih alfa-blokatora i drugih antihipertenziva.

U otvorenom, placebo kontroliranom ispitivanju slučajnog odabira na 22 zdrava muška dobrovoljca, primjena jedne doze doksazosina od 1 mg, prvog dana četverodnevne primjene oralnog cimetidina (400 mg dvaput dnevno), dovela je do 10%-tnog porasta prosječnog AUC-a doksazosina, ali ne i do statistički značajnih promjena prosječnog C_{max} i prosječnog poluživota doksazosina. Porast prosječnog AUC-a doksazosina od 10% s cimetidinom nalazi se unutar očekivane razlike među pojedinim osobama (27%) prosječnog AUC-a za doksazosin s placebo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za indikaciju kod hipertenzije

Budući da nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica, sigurnost primjene doksazosina u trudnoći još uvijek nije utvrđena. U skladu s tim, doksazosin se može koristiti samo kada liječnik procjenjuje da potencijalna korist za majku nadilazi mogući rizik za plod. Iako tijekom ispitivanja na životinjama nisu opaženi teratogeni učinci, uz iznimno visoke doze opaženo je smanjeno fetalno preživljenje (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Pokazalo se da se doksazosin u vrlo malim količinama izlučuje u mlijeko (manje od 1% doze za dojenče), ali podaci u ljudi su ograničeni. Rizik za novorođenče ili dojenče ne može se isključiti, pa bi se doksazosin trebao primijeniti samo onda kad liječnik procijeni da korist primjene lijeka nadilazi potencijalni rizik.

Za indikaciju kod benigne hiperplazije prostate

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti umanjena, osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima koji uključuju bolesnike s hipertenzijom, najčešće reakcije povezane s liječenjem doksazosinom bile su posturalnog tipa (rijetko povezane sa nesvjesticom) ili su bile nespecifične.

Benigna hiperplazija prostate

Iskustvo u kontroliranim kliničkim ispitivanjima s BHP-om upućuje na profil neželjenih učinaka sličan onom kakav se viđa kod hipertenzije.

Sljedeće nuspojave su bile uočene tijekom liječenja doksazosinom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
<i>Infekcije i infestacije</i>	infekcija dišnog sustava, infekcija mokraćnog sustava				

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				leukopenija, trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		alergijska reakcija na lijek			
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		giht, povećan apetit, anoreksija			
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>		agitacija, depresija, anksioznost, nesanica, nervoza			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	somnolencija, omaglica, glavobolja	cerebrovaskularni događaji, hipoestezija, sinkopa, tremor		posturalna omaglica, parestezije	
<i>Poremećaji oka</i>				zamagljen vid	intraoperativni sindrom meke šarenice (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	vertoglavica	tinitus			
<i>Srčani poremećaji</i>	palpitacije, tahikardija	angina pectoris, infarkt miokarda		bradikardija, srčane aritmije	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija, posturalna hipotenzija			navale vrućine	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	bronhitis, kašalj, dispneja, rinitis	epistaksa		bronhospazam	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	bol u abdomenu, dispepsija, suha usta, mučnina	konstipacija, flatulencija, povraćanje, gastroenteritis, proljev			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		poremećaji testova funkcije jetre		kolestaza, hepatitis, žutica	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	svrbež	kožni osip		urtikarija, alopecija, purpura	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u leđima, mialgija	artralgija	bolni grčevi u mišićima, mišićna slabost		

<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	cistitis, urinarna inkontinencija	dizurija, učestalo mokrenje, hematurija	poliurija	pojačana diureza, poremećaj mokrenja, nokturija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		impotencija		ginekomastija, prijavizam	retrogradna ejakulacija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija, bol u prsištu, simptomi nalik gripi, periferni edem	bol, facijalni edem		umor, malaksalost	
<i>Pretrage</i>		porast tjelesne težine			

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ako predoziranje dovede do hipotenzije, bolesnika se odmah mora poleći s glavom okrenutom prema dolje. U pojedinim slučajevima od koristi mogu biti i druge potporne mjere.

Ako je ova mjera neprikladna, šok treba prvo liječiti ekspanderima volumena. Zatim treba primijeniti vazopresor, ako je to neophodno. Funkciju bubrega treba kontrolirati i prema potrebi poduprijeti.

Budući da se doksazosin snažno veže na proteine plazme, dijaliza nije indicirana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, blokatori alfa-adrenergičkih receptora, ATK oznaka: C02CA04

Arterijska hipertenzija

Doksazosin je moćan selektivni antagonist alfa-1 adrenergičkih receptora.

Primjenom doksazosina smanjuje se krvni tlak zbog smanjenja sistemskog skrvožilnog otpora. Uz doziranje jednom dnevno, klinički značajno smanjenje krvnog tlaka održava se tijekom dana i 24 sata nakon doze. Tijekom početka terapije dolazi do postupnog smanjenja krvnog tlaka, a ortostatski učinci usporedivi su s učincima drugih antihipertenziva.

Doksazosin nema neželjenih metaboličkih učinaka i pogodan je za primjenu u bolesnika sa šećernom bolešću, ulozima (gihtom) ili inzulinskom rezistencijom.

Doksazosin je pogodan za primjenu u bolesnika koji boluju i od astme, hipertrofije lijeve srčane klijetke te u starijih osoba. Pokazalo se da liječenje doksazosinom dovodi do regresije hipertrofije lijeve srčane klijetke, inhibicije agregacije trombocita te pojačane aktivnosti aktivatora tkivnog plazminogena. Uz to, doksazosin poboljšava osjetljivost na inzulin u bolesnika s ovim poremećajem.

Uz antihipertenzivni učinak, u dugotrajnim ispitivanjima, doksazosin je dovodio do umjerenog

smanjenja koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u plazmi, zbog čega može biti od osobite koristi u hipertenzivnih bolesnika koji istodobno imaju i hiperlipidemiju.

Benigna hiperplazija prostate

Primjena doksazosina u bolesnika sa simptomatskim BHP-om dovodi do značajnog poboljšanja urodinamike i simptoma. Smatra se da učinak kod BHP-a nastaje putem selektivnog blokiranja alfa-adrenergičkih receptora smještenih u mišićnoj stromi i kapsuli prostate te vratu mokraćnog mjehura. Pokazalo se da je doksazosin učinkovit blokator 1A podtipa alfa-1-adrenoreceptora koji čini preko 70% podtipova u prostati. To objašnjava djelovanje u bolesnika s BPH-om.

Doksazosin je pokazao održivu učinkovitost i sigurnost u dugotrajnom liječenju BPH.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene u ljudi (mlađi odrasli muškarci ili starije osobe obaju spolova), doksazosin se dobro apsorbira, te su dvije trećine primijenjenog lijeka bioraspoložive.

Distribucija

Oko 98% doksazosina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija/Eliminacija

Doksazosin se primarno metabolizira O-demetilacijom i hidroksilacijom.

Doksazosin se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je primarni put eliminacije preko CYP3A4, međutim u eliminaciju su također uključeni metabolički putevi preko CYP2D6 i CYP2C9, ali u manjem opsegu.

Doksazosin se opsežno metabolizira u čovjeka i ispitivanih životinjskih vrsta, pri čemu se pretežno izlučuje stolicom.

Prosječni poluživot uklanjanja iz plazme iznosi 22 sata, zbog čega je lijek pogodan za primjenu jednom dnevno.

Nakon oralne primjene doksazosina koncentracija metabolita u plazmi je niska. Koncentracija najaktivnijeg metabolita (6' hidroksi) prisutnog u plazmi čovjeka četvrtina je koncentracije roditeljskog spoja, što upućuje na to da je za antihipertenzivno djelovanje uglavnom odgovoran doksazosin.

Farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom nisu pokazala značajne promjene u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Malo je podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre te o učincima lijekova koji utječu na metabolizam u jetri (npr. cimetidin). U kliničkoj studiji 12 osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre primjena jedne doze doksazosina dovela je do porasta AUC-a od 43 % te smanjenja oralnog klirensa od 40 %. Kao i bilo koji drugi lijek koji se u cijelosti metabolizira u jetri, doksazosin se mora oprezno primijeniti u bolesnika sa znakovima oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama.

Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, zabilježeno je smanjeno fetalno preživljenje u životinja pri dozama oko 300 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude.

Ispitivanja na ženkama štakora kojima je primijenjena jednokratna oralna doza radioaktivnog

doksazosina ukazuju na to da se doksazosin nakuplja u mlijeku u maksimalnoj koncentraciji od oko 20 puta većoj od koncentracije u plazmi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat
laktoza hidrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 20, 30 i 90 tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kamiren 2 mg tablete: HR-H-868744606

Kamiren 4 mg tablete: HR-H-708601380

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.03.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. rujna 2021.