

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kamiren XL, 4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 4 mg doksazosyny (*Doxazosinum*) w postaci doksazosyny mezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 74,27 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Nadciśnienie tętnicze

Kamiren XL jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak diuretyki tiazydowe, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, antagoniści wapnia lub inhibitory konwertazy angiotensyny.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Kamiren XL wskazany jest w leczeniu objawów klinicznych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Może być stosowany zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może jednocześnie obniżać ciśnienie tętnicze. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wpływ na ciśnienie tętnicze krwi jest zazwyczaj klinicznie nieistotny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie i łagodny rozrost gruczołu krokowego

Dawka początkowa produktu leczniczego Kamiren XL to 4 mg podawane raz na dobę. Dawka dobową wynoszącą 4 mg jest skuteczna u większości pacjentów. Jeżeli oczekiwane obniżenie ciśnienia po 4 tygodniach leczenia jest niezadowalające i jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie, dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową to 8 mg podawane raz na dobę.

Kamiren XL można przyjmować w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ nie stwierdzono zmian w parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego. Doksazosyna nie ulega dializie.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci

Kamiren XL nie jest zalecany u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na pochodne chinazoliny (np. prazosyna, terazosyna, doksazosyna), lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie;
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i jednoczesnym przekrwieniem górnej części dróg moczowych, przewlekłym zakażeniem dróg moczowych lub kamieniami w pęcherzu moczowym;
- u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego, przetyku lub zmniejszoną średnicą światła przewodu pokarmowego w wywiadzie¹;
- w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.6)²;
- u pacjentów z niedociśnieniem³.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z inkontynencją z przepełnienia lub bezmoczem z postępującą niewydolnością nerek lub bez niej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje dla pacjenta

Należy poinformować pacjentów o konieczności połykania tabletki w całości. Tabletek nie należy rozgryzać, dzielić ani kruszyć.

Nieprawidłowo krótki czas pasażu przez przewód pokarmowy (np. po resekcji chirurgicznej) może skutkować niepełnym wchłanianiem. Ze względu na długi okres półtrwania doksazosyny, kliniczne znaczenie tego jest niejasne.

Rozpoczęcie leczenia

W związku z blokowaniem receptorów alfa przez doksazosynę, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne objawiające się zawrotami głowy i osłabieniem a także rzadko utratą

¹ Dla pacjentów przyjmujących tylko tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

² Tylko w przypadku wskazania dotyczącego nadciśnienia tętniczego.

³ Tylko dla wskazania dotyczącego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

przytomności, w szczególności na początku leczenia. Dlatego też w praktyce medycznej zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi na początku leczenia w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia skutków ortostatycznych. Należy poinformować pacjenta, by unikał sytuacji grożących urazem, jeśli na początku leczenia doksazosyną pojawią się zawroty głowy lub osłabienie.

Zastosowanie u pacjentów z ostrymi chorobami serca

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia, w praktyce medycznej zaleca się ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom z następującymi ostrymi chorobami serca:

- obrzęk płuc wynikający ze zwężenia tętnicy lub zwężenia zastawki dwudzielnej;
- niewydolność serca przy wysokiej pojemności minutowej;
- niewydolność prawej komory związana z zatorom płucnym lub wysiękiem osierdziowym;
- niewydolność lewej komory przy niskim ciśnieniu napełniania.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Tak jak w przypadku innych leków w pełni metabolizowanych przez wątrobę u pacjentów, u których występują zaburzenia czynności wątroby, doksazosynę należy podawać z wyjątkową ostrożnością. Ze względu na brak informacji klinicznych nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie z inhibitorami 5-fosfodiesterazy

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu doksazosyny z inhibitorem 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil i wardenafil), gdyż obydwa leki mają działanie rozszerzające naczynia krwionośne i mogą u niektórych pacjentów wywołać objawy niedociśnienia. Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem 5-fosfodiesterazy tylko wtedy, gdy w trakcie leczenia lekami alfa-adrenolitycznymi stan hemodynamiczny pacjenta jest stabilny. Ponadto zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem 5-fosfodiesterazy w najmniejszej możliwej dawce oraz zachowywanie 6-godzinnej przerwy po podaniu doksazosyny. Nie przeprowadzono badań z użyciem leków o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających doksazosynę.

Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, rodzaj zespołu małej źrenicy) obserwowano podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów leczonych obecnie lub wcześniej tamsulosyną. Zgłaszano również pojedyncze przypadki występowania śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas leczenia innymi lekami alfa₁-adrenergicznymi, dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego działania niepożądanego związanego z grupą leków. IFIS może prowadzić do zwiększenia liczby powikłań proceduralnych podczas operacji zaćmy. Podczas oceny przedoperacyjnej chirurg operujący zaćmę oraz zespół okulistów powinni ustalić, czy pacjent, u którego zaplanowano operację zaćmy, jest lub był leczony lekami alfa₁-adrenergicznymi.

Kamiren XL zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie doksazosyny z inhibitorami 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil i wardenafil) może prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań z użyciem leków o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających doksazosynę.

Większość doksazosyny (98%) w osoczu łączy się z białkami. Dane *in vitro* w ludzkim osoczu wskazują, że doksazosyna nie wpływa na wiązanie digoksyny, warfaryny, fenytoiny lub indometacyny z białkami.

Doksazosynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu podawano w warunkach klinicznych z diuretykami tiazydowymi, furosemidem, lekami beta-adrenolitycznymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego i przeciwzakrzepowymi, bez działań niepożądanych wynikających z interakcji. Nie ma jednak danych ze specyficznych badań dotyczących interakcji leków.

Doksazosyna nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków alfa-adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W randomizowanym badaniu klinicznym metodą otwartą z kontrolą placebo przeprowadzonym na 22 zdrowych ochotnikach płci męskiej, podawanie pojedynczej dawki 1 mg doksazosyny w pierwszym dniu czterodniowego schematu leczenia doustną cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) powodowało wzrost średniego AUC doksazosyny o 10% oraz brak statystycznie istotnych zmian średniej wartości C_{max} oraz średniego czasu półtrwania doksazosyny. Zwiększenie o 10% średniej wartości AUC doksazosyny podawanej z cymetydyną mieści się w zakresie odchylenia międzyosobniczego średniej wartości AUC doksazosyny podawanej z placebo (27%).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wskazanie dotyczące nadciśnienia tętniczego

Ze względu na brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży nie ustalono bezpieczeństwa stosowania doksazosyny w ciąży. Z tego powodu, podczas ciąży doksazosynę stosować można tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Mimo braku działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, obserwowano zmniejszenie przeżywalności płodów zwierząt po zastosowaniu bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Kobiety karmiące piersią powinny zaprzestać karmienia, jeśli wymagane jest leczenie doksazosyną (patrz punkt 5.3).

Doksazosyna jest przeciwwskazana w czasie karmienia piersią, gdyż ulega kumulacji w mleku samic szczurów; brak informacji na temat przenikania doksazosyny do mleka kobiet karmiących piersią.

Wskazanie dotyczące łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zwłaszcza na początku leczenia produktem leczniczym Kamiren XL mogą pojawić się zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (zawroty głowy). W tym okresie nie jest zalecane wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyst często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego		Polekowe reakcje nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, dna, zwiększone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		Lęk, depresja, bezsenność	Pobudzenie, nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy, senność	Udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, omdlenie, drżenie	Zawroty głowy związane z postawą ciała, parestezje	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Szum w uszach		
Zaburzenia serca	Palpitacje, tachykardia	Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego	Bradykardia, arytmie serca	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie		Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa	Krwawienie z nosa	Skurcz oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności	Zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe testy czynności wątroby	Cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczką	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Wysypka skórna	Łysienie, plamica, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból mięśni	Ból stawów	Kurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu	Bolesne oddawanie moczu, krwimocz, częste oddawanie moczu	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zwiększona diureza	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja	Ginekomastia, priapizm	Wytrysk nasienia wsteczny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej, objawy grypodobne, obrzęki obwodowe	Ból, obrzęk twarzy	Zmęczenie, złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała		

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Kamiren XL są podobne do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doksazosyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli przedawkowanie spowoduje niedociśnienie, pacjenta należy natychmiast ułożyć w pozycji na wznak, z głową niżej. W poszczególnych przypadkach można też zastosować inne środki pomocy. Ponieważ doksazosyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie zaleca się wykonywania dializy.

5. WŁASNOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Własności farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwadrenergiczne o działaniu obwodowym;
kod ATC: C02CA.

Doksazosyna jest selektywnym długo działającym antagonistą postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych.

Obniża ciśnienie tętnicze poprzez zapobieganie skurczowi mięśni gładkich naczyń obwodowych, przez co zmniejsza całkowity obwodowy opór naczyniowy. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują Kamiren o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zastąpić go produktem leczniczym Kamiren XL w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nie zmienia się. Nawet podczas długotrwałego stosowania nie rozwija się tolerancja na doksazosynę.

Doksazosyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, triglicerydów i powoduje zwiększenie stężenia HDL-cholesterolu w surowicy krwi.

Doksazosyna zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u pacjentów, u których wrażliwość na insulinę jest zaburzona. Zmniejsza agregację płytek. Podczas długotrwałego stosowania hamuje przerost lewej komory serca. Doksazosynę można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, astmą, cukrzycą, dną moczanową oraz pacjentów w podeszłym wieku. Działanie doksazosyny utrzymuje się przez ponad 24 godziny. Pełne działanie rozwija po kilku tygodniach regularnego stosowania.

Doksazosyna zapobiega skurczowi mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego oraz mięśni gruczołu krokowego, które otaczają i uciskają cewkę moczową. Dzięki działaniu relaksującemu na mięśnie, mikcja jest ułatwiona, co znacząco zmniejsza uciążliwe objawy obserwowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Korzystny wpływ na te objawy występuje już w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia i zwiększa się w czasie dalszego leczenia. W porównaniu do tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu mają lepszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa. Wpływ produktu leczniczego na prawidłowe ciśnienie tętnicze jest nieistotny. Istniejąca dysfunkcja seksualna może ulec poprawie. Doksazosyna zwiększa aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu i sporadycznie aktywność reninową osocza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Kamiren XL, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, łatwo wchłania się po podaniu doustnym. Doksazosyna stopniowo osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi po 8-9 godzinach. Maksymalne stężenie doksazosyny w osoczu krwi po podaniu tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu to w przybliżeniu jedna trzecia stężenia osiąganego podczas podawania tabletek o natychmiastowym wchłanianiu. Stężenie po 24 godzinach jest podobne dla obu postaci farmaceutycznych. Dlatego też profil stężenia doksazosyny w osoczu krwi jest bardziej wyrównany, a stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego w osoczu krwi wynosi mniej niż połowę wartości charakterystycznej dla postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

W stanie równowagi dynamicznej dostępność biologiczna doksazosyny w produkcie leczniczym Kamiren XL, w porównaniu do postaci standardowej, wynosiła 54% po dawce 4 mg.

Metabolizm/eliminacja

We krwi doksazosyna jest prawie całkowicie związana z białkami osocza (98%). Jest intensywnie metabolizowana drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Usuwanie leku z osocza przebiega dwufazowo, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 22 godziny, co umożliwia podawanie raz na dobę. Mniej niż 5% przyjętej dawki zostaje wydalone w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne doksazosyny u pacjentów w podeszłym wieku lub z niewydolnością nerek nie różnią się w sposób znaczący od właściwości farmakokinetycznych u młodszych pacjentów lub u osób z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub stosujących leki zmieniające metabolizm wątrobowy (np. cymetydynę), AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) doksazosyny uległo zwiększeniu, a klirens zmniejszeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka (patrz również punkt 4.6).

Doksazosyna ulega kumulacji w mleku szczurów, osiągając stężenia do 20 razy większe niż w osoczu krwi.

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki: Opadry White Y-I-7000:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 30, 60 lub 90 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12643

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.01.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.02.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.08.2012