

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kamiren 1 mg comprimate

Kamiren 2 mg comprimate

Kamiren 4 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kamiren 1 mg

Fiecare comprimat conține doxazosină 1 mg, sub formă de mesilat de doxazosină 1,21 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 30,00 mg.

Kamiren 2 mg

Fiecare comprimat conține doxazosină 2 mg, sub formă de mesilat de doxazosină 2,43 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 40,00 mg.

Kamiren 4 mg

Fiecare comprimat conține doxazosină 4 mg, sub formă de mesilat de doxazosină 4,86 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 80,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Kamiren 1 mg: comprimate rotunde, ușor biconvexe, cu margini conturate, de culoare albă.

Kamiren 2 mg: comprimate rotunde, plate, cu margini conturate, de culoare albă, având pe una din fețe un șanț median.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Kamiren 4 mg: comprimate rotunde, plate, cu margini conturate, de culoare albă, având pe una din fețe un șanț median.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Kamiren este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale și poate fi utilizat în monoterapie pentru controlul

tensiunii arteriale la majoritatea pacienților. La pacienții cu un control insuficient al tensiunii arteriale prin monoterapie, Kamiren poate fi utilizat în asociere cu diureticele tiazidice, beta-blocante, blocante al canalelor de calciu sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Hipertrofia benignă de prostată

Kamiren este indicat în tratamentul obstrucției urinare și al simptomelor asociate cu hipertrofia benignă de prostată (HBP). Poate fi administrat atât pacienților hipertensivi, cât și celor normotensivi. La pacienții hipertensivi reduce, în același timp, și tensiunea arterială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele trebuie ajustate în funcție de răspunsul la tratament și/sau de posibilele reacții adverse.

Se recomandă ca administrarea să se facă după o schema terapeutică. Dacă pacientul nu utilizează medicamentul timp de câteva zile, noua schema terapeutică trebuie inițiată cu doza cea mai mică.

Hipertensiune arterială

Kamiren se administrează în doză zilnică unică; doza inițială este de 1 mg, pentru evitarea apariției hipotensiunii ortostatice și/sau sincopei (vezi pct. 4.4). Doza zilnică se poate crește la interval de 1 – 2 săptămâni până la 4 mg. Doza zilnică de 4 mg, sau mai mică, este eficace la majoritatea pacienților. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 8 mg sau până la doza maximă recomandată, de 16 mg.

Hipertrofie benignă de prostată la pacienți normotensivi

Doza inițială este de 1 mg doxazosină pe zi, pentru evitarea apariției hipotensiunii ortostatice și/sau sincopei (vezi pct. 4.4). În funcție de starea clinică și simptomatologia HBP, doza zilnică poate crește la intervale de 1 – 2 săptămâni până la 2 mg, 4 mg sau doza maximă, de 8 mg. De obicei, doza eficace este de 2 – 4 mg doxazosină pe zi.

Persoane vârstnice

Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt suficiente date privind administrarea doxazosinei la pacienții cu afectare hepatică și asupra efectului unor medicamente care afectează metabolizarea hepatică a doxazosinei (de exemplu, cimetidină). Similar celorlalte medicamente care sunt metabolizate la nivelul ficatului, doxazosinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea Kamiren la copii și adolescenți, deoarece nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării la acest grup de vârstă.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece la pacienții cu insuficiență renală nu s-au observat modificări ale parametrilor farmacocinetici ai doxazosinei, nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Mod de administrare

Kamiren se administrează pe cale orală.

Medicamentul poate fi administrat înainte, după sau în timpul mesei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la doxazosină, la alte chinazoline (prazosin, terazosin) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu antecedente de hipotensiune arterială ortostatică.

Pacienții cu hipertrofie benignă de prostată și congestie concomitentă a tractului urinar superior, infecții

cronice ale tractului urinar sau litiază vezicală.

Alăptare (vezi pct. 4.6) (numai pentru indicația hipertensiune arterială).

Pacienți cu hipotensiune arterială (numai în cazul indicației terapeutice de hipertrofie benignă de prostată)

Doxazosina este contraindicată în monoterapie la pacienți cu debit urinar crescut sau anurie, cu sau fără insuficiență renală progresivă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inițierea tratamentului

Din cauza efectului alfa-blocant al doxazosinei, pacienții pot prezenta hipotensiune arterială ortostatică, manifestată prin amețeli, astenie, rareori pierdere a conștienței (sincopă), în special la inițierea terapiei. Prin urmare, în practica medicală, la inițierea tratamentului, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, pentru a reduce la minimum eventualele reacții posturale. Pacientul trebuie avertizat să evite situațiile în care s-ar putea răni ca urmare a amețelii sau asteniei care ar apărea în timpul inițierii tratamentului cu doxazosină.

Utilizare la pacienții cu boli cardiace acute

Similar altor antihipertensive cu efect vasodilatator, doxazosina trebuie administrată cu precauție pacienților cu următoarele afecțiuni cardiace acute:

- edem pulmonar determinat de stenoza aortică sau stenoza mitrală.
- insuficiență cardiacă cu debit minut-volum cardiac crescut.
- insuficiență cardiacă dreaptă determinată de embolie pulmonară sau exudat pericardic.
- insuficiență cardiacă stângă cu presiune de umplere scăzută.

Utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

Similar oricărui medicament care sunt metabolizate în ficat, doxazosina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției hepatice (vezi pct. 4.2). Deoarece nu există date clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu se recomandă administrarea doxazosinei la acești pacienți.

Administrarea de inhibitori ai PDE-5

Administrarea doxazosinei în asociere cu inhibitori ai 5-fosfodiesterazei (cum sunt sildenafilul, tadalafilul și vardenafilul) poate determina la unii pacienți hipotensiune arterială simptomatică. Pentru a reduce riscul de apariție a hipotensiunii arteriale ortostatice, se recomandă inițierea tratamentului cu inhibitori de 5-fosfodiesterază numai dacă pacientul este stabil hemodinamic prin tratament cu alfa-blocant. Mai mult, se recomandă inițierea tratamentului cu inhibitori de 5-fosfodiesterază cu cea mai mică doză posibilă și păstrarea unui interval de 6 ore de la administrarea doxazosinei. Nu există studii clinice cu doxazosină în forma farmaceutică cu eliberare prelungită.

Utilizare la pacienții programați pentru operația de cataractă

„Sindromul de iris intraoperator flotant” (SIIF, o variantă a sindromului de pupilă mică) a fost observat în timpul operației de cataractă la unii pacienți care au fost tratați anterior cu tamsulosin. Au fost raportate cazuri izolate în care acest sindrom a fost observat la administrarea altor alfa-1 blocante și, astfel, nu se poate exclude posibilitatea unui efect de clasă. Deoarece SIIF poate să determine creșterea frecvenței complicațiilor operației de cataractă, utilizarea în mod curent sau anterior a blocantelor alfa-1 trebuie menționată chirurgului oftalmolog înaintea operației.

Informații importante privind unele componente ale Kamiren

Kamiren conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea doxazosinei în asociere cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (cum sunt sildenafilul, tadalafilul, vardenafilul) poate determina, la unii pacienți, hipotensiune arterială simptomatică la unii pacienți (vezi pct. 4.4).

Doxazosina se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatic (98%). În studiile *in vitro*, doxazosina nu a influențat legarea de proteinele plasmatic a digoxinei, warfarinei, fenitoinei sau indometacinei.

Doxazosina în forma farmaceutică convențională a fost administrată în asociere cu diuretice tiazidice, furosemid, beta-blocante, antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice, antidiabetice orale, uricozurice și anticoagulante, fără a fi observate reacții adverse.

Doxazosina potențează acțiunea de scădere a tensiunii arteriale a altor alfa-blocante și a altor medicamente antihipertensive.

Într-un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 22 voluntari sănătoși de sex masculin, administrarea unei doze unice de doxazosină în ziua 1 a unui tratament de 4 zile cu cimetidină administrată oral (400 mg de două ori pe zi) a determinat creșterea cu 10% a ASC pentru doxazosină, fără modificări semnificative statistic a valorilor medii ale C_{max} și timpului de înjumătățire pentru doxazosină. Creșterea cu 10% a valorilor medii ale ASC pentru doxazosină, administrată în asociere cu cimetidină se înscrie în valoarea variației individuale (27%) a valorilor medii ale ASC pentru doxazosină, administrată concomitent cu placebo.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Hipertensiune arterială

Sarcina

Nu sunt studii adecvate și bine controlate la gravide privind siguranța administrării doxazosinei în timpul sarcinii. De aceea, doxazosina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul depășește riscul potențial. Cu toate că în studiile la animal nu au fost observate efecte teratogene, la doze foarte mari, rata de supraviețuire fetală a scăzut (vezi pct. 5.3).

Alăptare

Dacă este necesar tratamentul cu doxazosină, trebuie întreruptă alăptarea.

Doxazosina este contraindicată în timpul alăptării, deoarece s-a demonstrat că medicamentul se acumulează în laptele femelelor de șobolan, iar la om, nu există date adecvate privind excreția medicamentului în lapte. Deoarece nu a fost stabilită siguranța administrării doxazosinei în timpul alăptării, acest medicament este contraindicat femeilor care alăptează.

Hipertrofia benignă de prostată

Nu este cazul.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Hipertensiune arterială: în studiile clinice efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială, cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului cu doxazosină au fost cele ortostatice (rar asociate cu sincopă) sau nespecifice.

Hipertrofia benignă de prostată (HBP): rezultatele studiilor clinice controlate din HBP indică un profil al reacțiilor adverse similar celui din hipertensiunea arterială.

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)

- Foarte rare (<1/10000),
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator, infecție a tractului urinar				
Tulburări hematologice și limfatice				Leucopenie, trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție alergică la medicament			
Tulburări metabolice și de nutriție		Gută, creșterea apetitului alimentar, anorexie			
Tulburări psihice		Agitație, depresie, anxietate, insomnie, nervozitate			
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, amețeli, cefalee	Accident vascular cerebral, hipoestezie, sincopă, tremor		Amețeli posturale, parestezii	
Tulburări oculare				Vedere încețoșată	Sindromul de iris intraoperator flotant (vezi pct. 4.4)
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Tinitus			
Tulburări cardiace	Palpitații, tahicardie	Angină pectorală, infarct miocardic		Bradicardie, aritmii cardiace	
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică			Bufeuri	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronșită, tuse, dispnee, rinită	Epistaxis		Bronhospasm	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, dispepsie, xerostomie, greață,	Constipație, flatulență, vărsături, gastroenterită, diaree			
Tulburări		Alterarea		Colestază, hepatită,	

hepatobiliare		testelor funcționale hepatice		icter	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Erupție cutanată tranzitorie		Urticarie, alopecie, purpură	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Lombalgie, mialgie	Artralgie	Crampe musculare, miastenie		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită, incontinență urinară	Disurie, polakiurie, hematurie	Poliurie	Creștere a diurezei, tulburări urinare, nicturie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Impotență		Ginecomastie, priapism	Ejaculare retrogradă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, dureri toracice, simptome asemănătoare gripei, edeme periferice	Durere, edem facial		Fatigabilitate, indispoziție	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate			

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Dacă supradozajul determină hipotensiune arterială, pacientul va fi plasat în poziție supină, cu capul mai jos și membrele ușor ridicate. În cazuri individuale, poate fi utilizat alt tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Deoarece doxazosina se leagă puternic de proteinele plasmaticе, nu este indicată dializa.

Dacă tratamentul nu este eficient, în cazul șocului trebuie întâi corectată hipovolemia cu soluții perfuzabile.

Dacă este necesar, trebuie utilizate vasopresoare. Funcția renală trebuie monitorizată și asistată la nevoie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonist al receptorului adrenergic alfa-1 post-sinaptic, medicamente pentru tratamentul hipertrofiei benigne de prostată, antagonist al receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: C02CA04; G04CAN1.

Doxazosina este un antagonist potent și selectiv al receptorilor alfa-1-adrenergici la nivel post-juncțional. Această acțiune determină scăderea tensiunii arteriale sistemice. Doxazosina se administrează oral, o dată pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială esențială.

Doxazosina nu determină reacții adverse metabolice, putând fi administrat la pacienții care au concomitent diabet zaharat, gută și rezistență la insulină.

Doxazosina se poate administra la pacienții cu astm bronșic, hipertrofie ventriculară stângă și la pacienții vârstnici.

S-a demonstrat că tratamentul cu doxazosină determină regresia hipertrofiei ventriculare stângi, inhibarea agregării plachetare și intensificarea capacității de activare a plasminogenului tisular. De asemenea, doxazosina scade rezistența la insulină.

În studii de lungă durată, s-a demonstrat că, în plus față de efectul antihipertensiv, doxazosina determină o scădere modestă a concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, colesterolului total, LDL-colesterolului, aducând astfel beneficii terapeutice la pacienții hipertensivi cu hiperlipidemie concomitentă.

Administrarea doxazosinei la pacienții cu HBP duce la ameliorarea semnificativă a dinamicii urinare și a simptomatologiei. Aceste efecte se datorează blocării selective a receptorilor alfa 1-adrenergici localizați în stroma musculară a prostatei și la nivelul colului vezical.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală la om, doxazosina este bine absorbită, iar biodisponibilitatea este de aproximativ 2/3 din doza administrată.

Distribuție

Doxazosina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 98%.

Metabolizare

La om și la animalele de laborator testate, doxazosina este metabolizată extensiv la nivelul ficatului.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 22 ore, ceea ce face adecvată administrarea în doză zilnică unică. Eliminarea se realizează predominant prin materii fecale.

După administrare orală, concentrațiile plasmatice ale metaboliților doxazosinei sunt scăzute. Metabolitul cel mai activ (6-hidroxi-doxazosină) este prezent la om în concentrație de 1/40 față de doxazosină, ceea ce sugerează că efectul antihipertensiv principal se datorează doxazosinei.

Sunt disponibile date limitate privind acțiunea doxazosinei asupra pacienților cu insuficiență hepatică și asupra medicamentelor cunoscute a influența metabolismul hepatic (de exemplu cimetidină). Într-un studiu clinic la 12 pacienți cu afectare minoră a funcției hepatice, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut cu 43% și clearance-ul a scăzut cu 40% după administrarea unei doze unice. Similar oricărui medicament care se metabolizează la nivel hepatic, administrarea doxazosinei trebuie făcută cu precauție la pacienții cu funcția hepatică afectată (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrare pe cale orală, DL₅₀ a fost de 2,935 g doxazosină/kg la șoarece și mai mult de 5 g doxazosină/kg la șobolan.

La șobolan, nici chiar doze foarte mari de doxazosină (100 mg/kg și zi) nu au provocat tulburări ale funcției sexuale și fertilității. Cu toate că au fost administrate doze foarte mari de doxazosină la femelele gestante de șobolan și iepure, acestea nu au determinat tulburări de dezvoltare ale descendenților.

După administrarea unor doze mari (50 mg doxazosină/kg și zi) la femelele de șobolan în ultima perioadă a gestației și în timpul alăptării, s-au observat întârzierea creșterii și dezvoltării puilor; totuși, nu s-au evidențiat efecte pe termen lung asupra comportamentului și capacității de reproducere.

Doxazosina se excretă în laptele șobolanilor în concentrații ce depășesc de 20 de ori concentrațiile plasmatice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Amidonglicolat de sodiu
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDE/Al a 10 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDE/Al a 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA d.d. NOVO MESTO
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7763/2015/01-02
7764/2015/01-02
7765/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2015