

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kamiren 2 mg tablety

Kamiren 4 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kamiren 2 mg: Jedna tableta obsahuje doxazosinum 2 mg (jako doxazosini mesilas 2,43 mg).

Kamiren 4 mg: Jedna tableta obsahuje doxazosinum 4 mg (jako doxazosini mesilas 4,86 mg).

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa (ve formě monohydrátu).

	Tablety 2 mg	Tablety 4 mg
Laktosa	38 mg	76 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

**Kamiren 2 mg:** bílé, kulaté ploché tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

**Kamiren 4 mg:** bílé, kulaté ploché tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek se užívá k léčbě lehké až středně těžké hypertenze (buď v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy) a ke zmírnění symptomů benigní hyperplazie prostaty.

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

**Hypertenze:** Počáteční dávka doxazosinu je 1 mg denně. Podle klinické odpovědi má být dávka postupně zvyšována v 1- až 2týdenních intervalech na 2 mg, 4 mg až 8 mg jedenkrát denně. Obvyklá denní dávka je 2 - 8 mg doxazosinu. Maximální denní dávka je 16 mg.

**Benigní hyperplazie prostaty u normotenzních pacientů:** Počáteční dávka doxazosinu je 1 mg denně. Podle klinické odpovědi má být dávka postupně zvyšována v 1- až 2týdenních intervalech na 2 mg, 4 mg až 8 mg jedenkrát denně. Obvyklá denní dávka je 2 - 8 mg. Maximální denní dávka je 8 mg.

**Benigní hyperplazie prostaty u hypertenzních pacientů:** Dávka je stejná jako u hypertenze bez benigní hyperplazie prostaty (viz dávkování u hypertenze).

Dávku je třeba upravit individuálně u jednotlivých pacientů s ohledem na účinnost přípravku nebo na možné nežádoucí účinky.

##### Porucha funkce jater

Z provedených farmakokinetických studií s doxazosinem vyplývá, že nedochází k signifikantním rozdílům u pacientů s poruchou funkce jater, a proto lze u těchto pacientů užívat obvyklé dávkování. Přesto se doporučuje u těchto pacientů pečlivě sledovat individuální reakci na léčbu a upravovat dávky se zvýšenou opatrností.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba úprava dávkování vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem doxazosinu.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost doxazosin-mesylátu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

#### Způsob podání

##### Perorální podání.

Pacienti mohou lék užívat před jídlem, během jídla i po něm. Pro snížení možnosti „efektu první dávky“ je vhodné užít iniciální dávku večer před spaním a stejný postup volit při jakémkoli zvýšení dávky.

Pokud pacient zapomene užít lék v obvyklém čase, má jej užít hned, jak je to možné. Dávka nemá být zdvojnásobována. Důležité je, aby pacient užíval lék pravidelně. Pokud si pacient po několik dní nevezme lék, má být zahájen další terapeutický cyklus s nejnižší dávkou.

### **4.3 Kontraindikace**

Doxazosin je kontraindikován:

- Při hypersenzitivitě na léčivou látku a jiné deriváty chinazolinu (prazosin, terazosin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- U pacientů s ortostatickou hypotenzí v anamnéze.
- U pacientů s benigní hyperplazií prostaty a s přidruženým městnáním v horních močových cestách, s chronickou infekcí močových cest nebo močovými kameny.
- U pacientů s hypotenzí (týká se pouze indikace benigní hyperplazie prostaty).
- Doxazosin je kontraindikován v monoterapii u pacientů trpících buď „přetékáním“ močového měchýře nebo anurií s či bez progresivní renální nedostatečností.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Začátek léčby

Vzhledem k vlastnostem doxazosinu jako alfa-blokátoru mohou pacienti zaznamenat posturální hypotenzi projevující se závratí a slabostí, nebo ve vzácných případech ztrátou vědomí (synkopou), a to především na začátku léčby. Proto se v rámci obezřetných lékařských postupů sleduje na začátku léčby krevní tlak pacienta, aby se minimalizoval potenciál výskytu posturálních účinků. Pacient má být upozorněn, aby se vyhýbal situacím, kde by mohlo na začátku léčby doxazosinem dojít v důsledku závratí nebo slabosti ke zranění.

#### Použití u pacientů s akutními srdečními stavy

Podobně jako u jiných vazodilatačních antihypertenziv se doporučuje postupovat s opatrností při podávání doxazosinu pacientům s následujícími srdečními stavy:

- plicní edém v důsledku aortální nebo mitrální stenózy
- srdeční selhání při vysokém výdeji
- pravostranné srdeční selhání v důsledku plicní embolie nebo krvácení do perikardu
- selhání levé srdeční komory s nízkým plicním tlakem.

#### Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Podobně jako u všech léků plně metabolizovaných játry se má doxazosin podávat se zvláštní opatrností pacientům s prokázanou zhoršenou funkcí jater. Jelikož nejsou žádné klinické zkušenosti

s podáváním u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, použití se u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Použití s inhibitory PDE-5

Souběžné podávání doxazosinu s inhibitory fosfodiesterázy-5 (např. sildenafilem, tadalafilem a vardenafillem) je nutné provádět s opatrností, neboť oba léky mají vazodilatační účinky a mohou u některých pacientů vést k symptomatické hypotenzii. Aby se snížilo riziko ortostatické hypotenze, doporučuje se zahájit léčbu inhibitory fosfodiesterázy-5 pouze v případě, že je pacient hemodynamicky stabilizován na léčbě alfa-blokátorem. Dále se doporučuje léčbu inhibitory fosfodiesterázy-5 zahajovat s nejnižší možnou dávkou a dodržovat 6hodinový časový interval od užití doxazosinu. Nebyly provedeny žádné studie s doxazosinem s prodlouženým uvolňováním léčivé látky.

#### Použití u pacientů podstupujících operaci katarakty

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty u některých pacientů souběžně či v minulosti léčených tamsulosinem. Byly hlášeny i ojedinělé případy s jinými alfa-1 blokátory a možnost účinku společného pro celou třídu látek nelze vyloučit. IFIS může vést ke zvýšenému množství procedurálních komplikací během operace katarakty. Souběžné či předchozí užívání alfa-1 blokátorů je nutné před operací oznámit očnímu chirurgovi.

#### Screening rakoviny prostaty

Karcinom prostaty způsobuje mnoho ze symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty (BHP) a obě poruchy mohou existovat souběžně. Proto je zapotřebí před zahájením léčby BHP symptomů doxazosinem vyloučit karcinom prostaty.

#### Priapismus

Prodloužená erekce a priapismus byly během postmarketingového sledování hlášeny v souvislosti s léčbou alfa-1-blokátory, včetně doxazosinu. Pokud není priapismus léčen ihned, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence, proto musí pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost doxazosinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena, a proto se léčba u dětí nedoporučuje.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné podání doxazosinu a PDE-5 inhibitorů může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.4).

Většina (98 %) doxazosinu v plazmě se váže na proteiny. Data získaná *in vitro* u lidí ukazují, že doxazosin nijak neovlivňuje vazbu digoxinu, warfarinu, fenytoinu ani indometacinu na proteiny.

*In vitro* studie naznačují, že doxazosin je substrátem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Opatrnosti je třeba při souběžném podání doxazosinu se silnými CYP3A4 inhibitory, jako je klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin nebo vorikonazol (viz bod 5.2).

Konvenční podávání doxazosinu nevykázalo žádné nežádoucí lékové interakce v klinických zkušenostech s thiazidovými diuretiky, furosemidem, beta-blokátory, nesteroidními antiflogistiky,

antibiotiky, perorálními antidiabetiky, urikosuriky a antikoagulancii. Údaje z formálních studií vzájemných lékových interakcí však nejsou k dispozici.

Doxazosin násobí účinky na snížení krevního tlaku jiných alfa-blokátorů a antihypertenziv.

V otevřené, randomizované, placebem kontrolované studii s 22 zdravými dobrovolníky muži vedlo podání jedné dávky 1 mg doxazosinu první den čtyřdenního režimu perorálního podávání cimetidinu (v dávce 400 mg dvakrát denně) k vzestupu průměrné AUC doxazosinu o 10 % a nevedlo k žádným statisticky významným změnám průměrného  $C_{max}$  a průměrného biologického poločasu doxazosinu. 10% zvýšení průměrné AUC doxazosinu při jeho podání s cimetidinem se pohybuje v rámci rozptylu mezi jednotlivými subjekty (27 %) průměrné AUC pro doxazosin podávaný s placebem.

*Ovlivnění laboratorních testů:* Doxazosin nemá vliv na hladinu specifického prostatického antigenu (PSA) v krvi.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Pro indikaci hypertenze

##### Těhotenství

Jelikož nejsou k dispozici adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen, nebyla bezpečnost užívání doxazosinu v průběhu těhotenství stanovena. Proto se tedy má doxazosin v průběhu těhotenství podávat pouze v případech, že potenciální přínosy převáží rizika. I když nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky, při pokusech s doxazosinem na zvířatech bylo při podání extrémně vysokých dávek zvířatům zjištěno snížené přežívání plodu (viz bod 5.3).

##### Kojení

Bylo prokázáno, že vylučování doxazosinu do mateřského mléka je velmi nízké (relativní kojenecká dávka nižší než 1 %), nicméně data u lidí jsou velmi omezená. Riziko pro kojence, zejména pro novorozence nebo nedonošence nelze vyloučit. Proto může být doxazosin podáván pouze, pokud podle názoru ošetřujícího lékaře převládne potenciální přínos léčby pro matku nad potenciálními riziky pro kojenečké dítě.

##### Pro indikaci benigní hyperplazie prostaty

Tato sekce se neuplatňuje.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost vykonávat činnosti jako je obsluha strojů nebo řízení motorového vozidla může být snížena, a to zvláště v období na začátku léčby.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny při léčbě doxazosinem s následující četností výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Třída orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>	Infekce dýchacích				

	cest, infekce močového traktu				
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				Leukopenie, trombocytopenie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Alergická reakce			
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Dna, zvýšená chuť k jídlu, anorexie			
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Agitovanost, deprese, úzkost, nespavost, nervozita			
<b>Poruchy nervového systému</b>	Somnolence, závrať, bolest hlavy	Cerebrovaskulární příhoda, hypoestezie, synkopa, tremor		Posturální závrať, parestezie	
<b>Poruchy oka</b>				Rozmazané vidění	Peroperační syndrom plovoucí duhovky (viz bod 4.4)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Vertigo	Tinnitus			
<b>Srdeční poruchy</b>	Palpitace, tachykardie	Angina pectoris, infarkt myokardu		Bradykardie, srdeční arytmie	
<b>Cévní poruchy</b>	Hypotenze, posturální hypotenze			Návaly horka	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Bronchitida, kašel, dyspnoe, rinitida	Epistaxe		Bronchospasmus	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha, dyspepsie, sucho v ústech, nauzea	Zácpa, nadýmání, zvracení, gastroenteritida, průjem			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Abnormální testy jaterních funkcí		Cholestáza, hepatitida, žloutenka	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Pruritus	Kožní vyrážka		Kopřivka, alopecie, purpura	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest zad, myalgie	Artralgie	Svalové křeče, svalová slabost		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Cystitida měchýře,	Dysurie, častá frekvence	Polyurie	Zvýšená diuréza, poruchy	

	inkontinence moči	močení, hematurie		mikce, nykturie	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Impotence		Gynekomastie, priapismus	Retrográdní ejakulace
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie, bolest na hrudníku, příznaky podobné chřipce, periferní edém	Bolest, otok tváře		Únava, malátnost	
<b>Vyšetření</b>		Zvýšení tělesné hmotnosti			

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Pokud by předávkování vedlo k hypotenzi, je třeba pacienta okamžitě položit do polohy vleže s hlavou níže než nohy. Další pomocné kroky mají být provedeny dle individuální potřeby pacienta. Protože se doxazosin ve vysoké míře váže na proteiny, není indikována dialýza.

Není-li toto opatření adekvátní, je nutné v případě šoku nejprve použít objemové expandéry. V případě potřeby se poté má použít vazopresor. Je nutné sledovat a v případě potřeby podporovat funkci ledvin. Jelikož se doxazosin ve velké míře váže na bílkoviny, není dialýza indikována.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiadrenergní látky, periferně působící, ATC kód: C02CA04.

Doxazosin je selektivní antagonist  $\alpha_1$ -adrenoreceptorů s dlouhodobým účinkem.

Snižuje krevní tlak zabráněním kontrakce hladkých svalů stěn periferních cév, což vede ke snížení celkového odporu periferních cév. Jeho účinek na srdeční funkci je nevýznamný a přechodný.

Doxazosin snižuje celkový cholesterol, LDL-cholesterol a triacylglyceroly a způsobuje zvýšení sérového HDL-cholesterolu. Doxazosin inhibuje shlukování krevních destiček. Při dlouhodobé léčbě doxazosin zmenšuje hypertrofii levé komory. Doxazosin je bezpečným lékem u pacientů s renálním selháním, chronickou obstrukční plicní chorobou, ischemickou chorobou dolních končetin a dnou. Doxazosin zvyšuje senzitivitu vůči insulinu u těch pacientů, u nichž byla zhoršena.

Doxazosin je účinný po dobu 24 hodin. Účinek na krevní tlak je nejvýraznější 2 až 6 hodin po podání. Jeho plný účinek na krevní tlak se projeví po několika týdnech pravidelné léčby. Pokud je účinek neuspokojivý, pacient může být souběžně léčen dalšími antihypertenzivy: beta-blokátory, diuretiky, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu.

Předběžné výsledky studie Allhat (**Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial**), která zahrnuje vysoce rizikové pacienty s hypertenzí, ukazují, že chlortalidon je účinnější než doxazosin v prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zvláště srdečního selhání (u pacientů léčených chlortalidonom byla incidence srdečního selhání 4,45 % a u pacientů léčených doxazosinem 8,13 %). Pacienti léčení doxazosinem měli lehce vyšší hodnoty systolického krevního tlaku ve srovnání se skupinou léčených chlortalidonom. Nebylo žádného rozdílu v obou skupinách v celkové mortalitě ani ve výskytu úmrtí v důsledku ICHS a nefatálního AIM.

Doxazosin zabraňuje kontrakcím hladkých svalů horní části močové trubice a svalů prostaty, které obklopují a stlačují močovou trubici. Tato svalová relaxace vede ke zlepšení močení, což značně zmírňuje nepříjemné symptomy pozorované u benigní hyperplazie prostaty. Přínosný účinek na tyto symptomy je pozorován již po prvních dvou týdnech léčby a k dalšímu zlepšení dochází během následujících týdnů léčby.

Účinek doxazosinu na normální krevní tlak je bezvýznamný.

Doxazosin je účinným blokátorem 1A podtypu  $\alpha_1$ -adrenoreceptorů, které tvoří 70 % z podtypů zastoupených v prostatě. Tak je zajištěn účinek u nemocných s benigní hyperplazií prostaty (BHP).

Doxazosin prokázal setrvalou účinnost a bezpečnost při dlouhodobé léčbě BHP.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je doxazosin rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací za 1,5 až 3 hodiny. Téměř kompletně se váže na proteiny krevní plazmy. Je metabolizován v játrech a následně vylučován stolicí, většinou ve formě metabolitů. Doxazosin je metabolizován především O - demetylací a hydroxylací. *In vitro* studie naznačují, že primární metabolická cesta pro eliminaci je přes CYP3A4; nicméně do eliminace jsou zapojeny také metabolické cesty přes CYP2D6 a CYP2C9, ale v menším rozsahu. Méně než 10 % podané dávky se vyloučí močí. Eliminační poločas se pohybuje mezi 16 až 22 hodinami.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po perorálním podání je LD<sub>50</sub> doxazosinu 2,935 g/kg u myši a více než 5 g/kg u potkanů.

Velmi vysoké dávky doxazosinu (až 100 mg/kg/den) u potkanů nevyvolávaly ani poruchy sexuálních funkcí ani poruchy plodnosti. Rovněž u potomstva potkanů a králíků, kterým byly podávány extrémně vysoké dávky doxazosinu během těhotenství, lék nezpůsobil žádné vývojové vady.

Po podání vysokých dávek (50 mg/kg/den) samicím potkanů během pozdního těhotenství a laktace byl pozorován zpožděný růst a vývoj potomstva, neprojevil se však dlouhodobé účinky na jejich chování a reprodukční schopnost.

Při výrazně vysokých dávkách (300krát více než je maximální dávka u lidí) bylo u králíků pozorováno snížené přežívání plodů.

Doxazosin se akumuluje v mléce potkanů v koncentracích překračujících plazmatické koncentrace dvacetkrát.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát  
Natrium-lauryl-sulfát  
Monohydrát laktosy

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr, krabička

*Velikost balení:* 20 tablet × 2 mg, 4 mg

30 tablet × 2 mg, 4 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Kamiren 2 mg: 58/631/00-C

Kamiren 4 mg: 58/632/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 5. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 1. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).