

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kamiren XL, 4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 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 niezadowolające 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ nie stwierdzono zmian w parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego. Doksazosyna nie ulega dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kamiren XL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Doksazosyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na doksazosynę, inne pochodne chinazoliny (np. prazosyna, terazosyna), lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1;
- 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, przełyku lub zmniejszoną średnicą światła przewodu pokarmowego w wywiadzie;
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

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.

Niedociśnienie ortostatyczne

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 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 groźących urazem, jeśli na początku leczenia doksazosyną pojawiają się zawroty głowy lub osłabienie.

Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca

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

- obrzęk płuc wynikający ze zwężenia aorty lub zwężenia zastawki dwudzielnej;
- niewydolność serca przy wysokiej pojemności wyrzutowej;
- prawokomorowa niewydolność serca związana z zatorem płucnym lub wysiękiem osierdziowym;
- lewokomorowa niewydolność serca 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 przedłużonym uwalnianiu zawierających doksazosynę.

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego

Znacząco skrócony czas przechodzenia Kamiren XL przez układ pokarmowy może wpływać na profil farmakokinetyczny, a tym samym na skuteczność kliniczną produktu. Podobnie jak w przypadku wszelkich innych materiałów nieodkształcalnych należy zachować ostrożność przy podawaniu Kamiren XL pacjentom z wcześniej istniejącym poważnym zwężeniem (patologicznym lub jatrogennym) w układzie pokarmowym.

U pacjentów z rozpoznanymi zwężeniami zgłaszano rzadkie przypadki objawów obturacyjnych w związku z przyjmowaniem innego produktu w postaci nieodkształcalnej o przedłużonym uwalnianiu.

Stosownie 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 alfa-adrenolitycznymi, 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 alfa-adrenolitycznymi.

Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego powoduje wystąpienie wielu objawów obserwowanych także w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; obie te choroby mogą występować jednocześnie. Należy zatem wykluczyć raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem stosowania doksazosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Priapizm

W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków alfa-adrenolitycznych, w tym doksazosyny, notowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu, związane ze stosowaniem tych substancji.

Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skorzystać z pomocy medycznej.

Kamiren XL zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowano następujące interakcje produktu Kamiren XL podawanego jednocześnie z niżej wymienionymi produktami lub substancjami.

Obniżające ciśnienie tętnicze działanie doksazosyny może być nasilone przez:

- inne leki obniżające ciśnienie tętnicze,
- leki rozszerzające naczynia lub azotany,
- inhibitory PDE-5 – u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań dotyczących doksazosyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

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.

Badania *in vitro* wskazują, że doksazosyna jest substratem cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doksazosyny z silnymi inhibitorami CYP 3A4, takimi jak klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna lub worykonazol (patrz punkt 5.2).

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) spowodowało 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

Wykazano, że doksazosyna przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach (dawka przyjęta przez dziecko stanowi < 1% dawki zażywanej przez matkę), jednak dane uzyskane u ludzi są bardzo ograniczone. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia,

doksazosyna może być stosowana wyłącznie, jeśli w ocenie lekarza potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

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, po zwiększeniu dawki, przejściu na inny produkt lub przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	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	kołatanie serca, tachykardia	dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego		bradykardia, zaburzenia rytmu 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, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka	niedrożność przewodu pokarmowego		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe testy czynności wątroby		cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczka	
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 grypopodobne, 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.

Nadciśnienie tętnicze

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

Podanie doksazosyny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Uważa się, iż to działanie wynika z selektywnego blokowania alfa₁-adrenoreceptorów zlokalizowanych w układzie naczyniowym. Po podaniu jednorazowej dawki dobowej klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi może być kontrolowane przez podawanie dawki początkowej 4 mg. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas podawania doksazosyny wartości ciśnienia krwi były podobne w pozycji stojącej i leżącej.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują Kamiren o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zastąpić go produktem leczniczym Kamiren XL w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Dawkę zwiększa się stopniowo według potrzeby, uwzględniając skuteczność i tolerancję produktu.

Doksazosyna w postaci standardowej podawana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, miała niewielki wpływ lub nie miała wpływu na ciśnienie tętnicze u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano tolerancji na produkt Kamiren XL, inaczej niż w przypadku nieselektywnych leków blokujących alfa-adrenoreceptory.

W terapii podtrzymującej rzadko obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i tachykardię.

Doksazosyna korzystnie wpływa na stężenie lipidów we krwi. Istotnie zwiększa stosunek frakcji cholesterolu HDL do cholesterolu całkowitego (około 4% do 13% wartości pierwotnej) oraz istotnie obniża całkowite stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego. Doksazosyna ma zatem przewagę nad lekami moczopędnymi i beta-adrenolitykami, które wpływają niekorzystnie na te parametry. Leczenie doksazosyną korzystnie wpływa na nadciśnienie tętnicze i stężenie lipidów, w wyniku czego ulega zmniejszeniu ryzyko rozwoju choroby wieńcowej.

Leczenie doksazosyną w postaci standardowej prowadzi do zmniejszenia przerostu mięśnia lewej komory serca, hamowania agregacji płytek krwi oraz zwiększenia aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie prowadzono kontrolowanych placebo badań klinicznych nad wpływem leku Kamiren lub Kamiren XL na zachorowalność i śmiertelność w wyniku chorób sercowo-naczyniowych.

Wykazano, że doksazosyna nie wywiera niekorzystnych skutków metabolicznych i nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą, cukrzycą, dysfunkcją lewokomorową lub skazą moczanową.

Badanie *in vitro* wskazuje na antyoksydacyjne właściwości 6'- i 7'-hydroksylowych form metabolitów doksazosyny przy stężeniu 5 μ M.

Wstępna ocena wyników badania ALLHAT (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) wskazuje na brak różnicy w uzyskaniu głównego punktu końcowego badania – częstości śmiertelnych powikłań choroby wieńcowej serca, zawału serca niezakończonych zgonem lub wszystkich przypadków śmiertelnych bez względu na przyczynę – między doksazosyną i chlortalidonem (aktywną substancją kontrolną), mającym udowodnione działanie zmniejszające zachorowalność i śmiertelność w wyniku chorób serca w badaniach kontrolowanych placebo. Część badania z użyciem doksazosyny została przerwana ze względu na brak przewagi doksazosyny w uzyskaniu głównego punktu końcowego oraz ze względu na znamienne statystycznie podwyższenie o 25% ryzyka wystąpienia choroby serca u pacjentów przyjmujących standardową doksazosynę w stosunku do pacjentów przyjmujących chlortalidon. Stwierdzenie to było wynikiem dwukrotnie wyższego ryzyka objawowej niewydolności serca w grupie doksazosyny w porównaniu z grupą otrzymującą diuretyk. Zależność między podawaniem doksazosyny a niewydolnością serca nie została ustalona.

Ponadto doksazosyna zwiększa wrażliwość na insulinę u pacjentów, u których była ona obniżona.

Wykazano, że doksazosyna w postaci standardowej nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów i glukozy, oraz może być podawana pacjentom z cukrzycą.

Dane z 2 badań nad skutecznością (obejmujących łącznie 630 pacjentów przyjmujących doksazosynę) wskazują, że u pacjentów leczonych doksazosyną w postaci standardowej w dawkach 1 mg, 2 mg lub 4 mg można uzyskać równie dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego stosując lek Kamiren XL 4 mg.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przyjmowanie doksazosyny poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz szyjce pęcherza moczowego.

Wyniki badań bezpieczeństwa i skuteczności (obejmujące łącznie 1317 pacjentów otrzymujących doksazosynę), przeprowadzonych z udziałem pacjentów z punktową oceną objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego (I-PSS) przed rozpoczęciem badania > 12 oraz maksymalnym przepływie moczu < 15 ml/s, wskazują, że u pacjentów skutecznie leczonych dawkami 1 mg, 2 mg lub 4 mg doksazosyny w postaci standardowej można z równą skutecznością stosować lek Kamiren XL, 4 mg.

Wykazano, że doksazosyna skutecznie blokuje podtyp 1A adrenoceptora alfa₁, który stanowi ponad 70% ogółu podtypów występujących w gruczole krokowym. To wyjaśnia działanie produktu u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Wykazano stałą skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Kamiren XL w długotrwałym (do 48 miesięcy) leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Produkt leczniczy Kamiren XL, stosowany zgodnie z zalecanym schematem podawania, wywiera bardzo niewielki wpływ lub nie wywiera żadnego wpływu na ciśnienie krwi u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego wykazano związek między podawaniem doksazosyny pacjentom z dysfunkcją seksualną a poprawą ich funkcji seksualnych.

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 i eliminacja

Okolo 98% doksazosyny jest związana z białkami osocza.

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania wynosi 22 godziny, dzięki czemu możliwe jest dawkowanie raz na dobę.

Doksazosyna jest intensywnie metabolizowana drogą O-demetylacji i hydroksylacji. Mniej niż 5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej. Doksazosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* wskazują, że główny szlak eliminacji odbywa się poprzez CYP 3A4; natomiast szlaki metaboliczne CYP 2D6 i CYP 2C9 są również włączone w eliminację, ale w mniejszym stopniu.

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. W badaniu klinicznym z udziałem 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, po jednokrotnym podaniu doustnym doksazosyny obserwowano zwiększenie AUC o 43% i zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym o 40% (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych produktów w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karcynogeneza

Długotrwałe (do 24 miesięcy) podawanie doksazosyny w diecie, w maksymalnych tolerowanych dawkach 40 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 120 mg/kg mc./dobę u myszy, nie wykazało żadnych dowodów na możliwe działanie rakotwórcze. Największe dawki oceniane w badaniach na szczurach i myszach wiążą się z obszarami AUC (miara ekspozycji ustrojowej) odpowiednio 8- i 4-krotnie większymi niż AUC u ludzi przy dawce 16 mg na dobę.

Mutageneza

Badania mutagenności nie wskazują na jakiegokolwiek mutagenne działanie produktu bądź metabolitów na poziomie chromosomalnym lub subchromosomalnym.

Wpływ na płodność

Badania na szczurach wykazały zmniejszenie płodności u samców, którym podawano doustnie doksazosynę w dawkach 20 (z wyłączeniem jednak dawek 5 i 10) mg/kg mc. na dobę, 4-krotność ekspozycji AUC uzyskiwanej przy dawce dla ludzi wynoszącej 12 mg na dobę. Taki skutek był odwracalny i ustępował w ciągu dwóch tygodni od odstawienia produktu. Nie zgłaszano żadnych przypadków wpływu doksazosyny na płodność męską u ludzi.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego, jednak obserwowano obniżoną przeżywalność płodów po podaniu dawek 300-krotnie większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi.

Badania nad karmiącymi samicami szczura po podaniu pojedynczej dawki znakowanej [^{14}C]-doksazosyny w wysokości 1 mg/kg mc. wskazują na kumulowanie się doksazosyny w mleku szczurów w stężeniu 20-krotnie większym niż w osoczu karmiącej samicy szczura.

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Wapnia wodorofosforan
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry White Y-1-7000:

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 dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Bez specjalnych 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 I 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**