

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kamiren, 2 mg tabletid

Kamiren, 4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg või 4 mg doksasosiini (mesülaadina).

INN. *Doxazosinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Kamiren 2 mg tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati.

Üks Kamiren 4 mg tablett sisaldab 80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kamiren 2 mg tablett: ümmargune, lame, valge tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Kamiren 4 mg tablett: ümmargune, lame, valge tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon

Kamiren'i võib vererõhu väärtuse kontrolli alla saamiseks enamikul patsientidest kasutada monoterapiana. Juhul kui doksasosiin üksi ei osutu antihüpertensiivse ravimina piisavalt tõhusaks, võib seda kombineerida teiste ravimitega nagu näiteks tiasiiddiureetikumid, beeta-blokaatorid, kaltsiumiantagonistid või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid.

Eesnäärne healoomuline hüperplaasia

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral võivad Kamiren'i kasutada nii kõrgenenud kui normaalse vererõhuga patsiendid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Kamiren'i kasutatakse üks kord ööpäevas: algannus on 1 mg, et vähendada võimaliku posturaalse hüpertensiooni ja/või minestuse tekkevõimalust (vt lõik 4.4). Seejärel võib 1...2 nädala jooksul annust suurendada 2 mg-ni üks kord ööpäevas peale seda vajadusel kuni 4 mg-ni. Enamik patsientidest reageerivad Kamiren'i 4 mg või väiksematele annustele. Vajadusel võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada 8 mg-ni või 16 mg maksimumannuseni.

Eesnäärme healoomuline hüperplaasia

Soovitatakse Kamiren'i algannus on 1 mg manustatuna üks kord ööpäevas, et vähendada posturaalse hüpotensiooni ja/või minestuse tekkevõimalust (vt lõik 4.4). Sõltuvalt patsiendi urodünaamika näitajatest ja eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomitest võib annust vajadusel suurendada 2 mg-ni, seejärel 4 mg-ni ning edasi kuni 8 mg-se maksimaalse ööpäevase annuseni. Annuse suurendamine peab toimuma 1...2 nädalaste perioodide kaupa. Tavaline soovitatav annus on 2...4 mg üks kord ööpäevas.

Eakad

Eakatel patsientidel võib kasutada täiskasvanute tavaannuseid.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel doksasiini farmakokineetika ei muutu, mistõttu võib neil kasutada täiskasvanutele mõeldud Kamiren'i tavaannuseid.

Kamiren ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ja maksa metabolismi mõjutavate ravimite toime kohta (nt tsimetidiin) on andmed piiratud. Nagu kõigi ravimite puhul, mis metaboliseeritakse täielikult maksas, tuleb maksafunktsiooni häirega patsientidele Kamiren'i manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Doksasiini kasutamise ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Doksasiin on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin, doksasiin), või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- ortostaatilise hüpotensiooni anamneesiga patsientidele;
- eesnäärme healoomulise hüperplaasia ja kaasuva ülemiste kuseteede ummistumise, kroonilise kuseteede infektsiooni või põie kividega patsientidele;
- hüpotensiooniga patsientidele (ainult healoomulise eesnäärme hüperplaasia näidustusel).

Doksasiin on vastunäidustatud monoterapiana kas ülevoolupõie või anuuriaga patsientidele progresseeruva neerupuudulikkusega või ilma selleta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi algus

Seoses doksasiini alfa-blokeerivate omadustega võivad patsiendid kogeda posturaalset hüpotensiooni, millele viitavad pearinglus ja nõrkus või harva teadvuskaotus (sünkoop), eriti ravi alguses. Seetõttu tuleb ravi alguses jälgida vererõhku, et vähendada posturaalsete toimete võimalust. Patsiente tuleb hoiatada, et nad hoiduksid olukordadest, kus doksasiini poolt esile kutsutud pearinglus või nõrkustunne võib nad seada võimalikku vigastusohu.

Kasutamine ägedate kardiaalsete seisunditega patsientidel

Nagu kõigi vasodilatatoorsete antihüpertensiivsete ainete puhul, soovib meditsiinipraktika olla ettevaatlik doksasiini manustamisel järgmiste ägedate kardiaalsete seisunditega patsientidele:

- kopsuturse aordi või mitraalstenooosi tõttu;
- suure väljutusmahuga südamepuudulikkus,

- parempoolne südamepuudulikkus kopsuemboolia või perikardi efusiooni tõttu,
- vasaku vatsakese puudulikkus madala täitmisrõhuga.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Nagu kõigi ravimite puhul, mis metaboliseeritakse täielikult maksas, tuleb doksasosiini manustada eriti ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega patsientidele. Et puudub kliiniline kogemus raske maksakahjustusega patsientidega, ei soovitata neil seda ravimit kasutada.

Kasutamine koos PDE-5 inhibiitoritega

Doksasosiini tuleb koos fosfodiesteras-5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil ja vardenafiil) manustada ettevaatlikult, sest mõlemal ravimil on vasodilateerivad toimed ja need võivad põhjustada mõnedel patsientidel sümptomaatilist hüpotensiooni. Ortostaatilise hüpotensiooni riski vähendamiseks on soovitatav alustada ravi fosfodiesteras-5 inhibiitoritega ainult siis, kui patsient on hemodünaamiliselt stabiilne või saab ravi alfablokaatoritega. Lisaks on soovitatav alustada ravi fosfodiesteras-5 inhibiitoritega väikseima võimaliku annusega ja pidada kinni 6-tunnisest intervallist pärast doksasosiini manustamist. Uuringuid doksasosiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega ei ole läbi viidud.

Kasutamine kataraktioperatsiooni läbinud patsientidel

„Operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi“ (IFIS, väikese pupilli sündroomi variant) on katarakti operatsioonide käigus täheldatud mõnedel patsientidel, keda ravitakse või on varem ravitud tamsulosiiniga. Üksikuid teateid on samuti saadud teiste alfa 1-adrenoblokaatorite puhul ja ravimirühma toime võimalust ei saa välistada. Et IFIS võib põhjustada protseduuri tüsistuste sagenemist katarakti operatsiooni ajal, tuleb silmakirurgi enne operatsiooni teavitada praegusest või varasemast alfa 1-adrenoblokaatorite kasutamisest.

Priapism

Koos alfa-1 blokaatorite, sh doksasosiin, kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud pikaajalise erektsiooni ja priapismi juhtumitest. Kui priapismi ei ravita kohe, võib see põhjustada peenise koekahjustust ja püsivat impotentsust, mistõttu peab patsient pöörduma viivitamatult arsti poole.

Eesnäärmevähi kontroll

Eesnäärmevähk põhjustab mitmeid eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) seotud sümptomeid ja need kaks haigust võivad esineda koos. Enne ravi alustamist doksasosiiniga eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomite raviks peab eesnäärmevähi seetõttu välistama.

Oluline teave abiainetega kohta

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksasosiini samaaegne manustamine koos PDE-5 inhibiitoriga võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4). Uuringuid doksasosiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega ei ole läbi viidud.

Enamik (98%) vereplasmas olevast doksasosiinist on seondunud plasmavalkudega. Inimplasmaga läbi viidud *in vitro* uuringutest on selgunud, et doksasosiin ei mõjuta digoksiini, varfariini, fenütoiini ega indometatsiini seonduvust plasmavalkudega.

In vitro uuringutest ilmneb, et doksasosiin on tsütokroom P450 3A4 (CYP 3A4) substraat. Ettevaatlik

peab olema doksasosiini koosmanustamisel selliste tugevate CYP 3A4 inhibiitoritega, nagu klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin või vorikonasool (vt lõik 5.2).

Kliinilises praktikas on doksasosiini konventsionaalselt manustatud koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beeta-blokaatorite, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide, suukaudsete antidiabeetiliste ravimite, kusihaape eritumist soodustavate preparaatide ja antikoagulantidega, ilma et oleks täheldatud kahjulikke koostoimeid. Siiski puuduvad formaalsete ravim/ravim-koostoimete uuringute andmed.

Doksasosiin tugevdab teiste alfablokaatorite ja muude hüpertensioonivastaste ravimite vererõhku langetavat toimet.

22-l tervel meessoost vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus täheldati 1 mg doksasosiini ühekordsel manustamisel koos tsimetidiiniga (4-päevase annustamisperioodi [400 mg kaks korda ööpäevas] esimesel päeval) doksasosiini keskmise AUC 10%-list suurenemist ilma statistiliselt oluliste muutusteta doksasosiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja poolväärtusaja osas. Nimetatud doksasosiini AUC 10%-line suurenemine kasutamisel koos tsimetidiiniga jääb doksasosiini ja platseebo manustamisel täheldatud keskmise AUC individuaalsete kõikumiste (27% ulatuses) piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Hüpertensiooni näidustuse korral

Rasedus

Doksasosiini ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Ohtu lootele ei saa välistada. Seetõttu tohib doksasosiini kasutada raseduse ajal ainult sel juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski. Loomkatsetes ei täheldatud teratogeenseid toimeid, loomadel vähenes loodete elulemus äärmiselt suurte annuste juures (vt lõik 5.3).

Imetamine

Doksasosiini rinnapiima eritumise määr on osutunud väga väheseks (suhteline annus imikule vähem kui 1%), kuid andmed inimeste kohta on väga piiratud. Kuna riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada, tohib doksasosiini kasutada ainult juhul, kui arsti arvates võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustuse korral

Ei ole asjakohane.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Masinatega töötamise või mootorsõiduki juhtimise võime võivad olla häiritud, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Doksasosiinravi ajal esinenud ja teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$, väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Hingamisteede infektsioon, kuseteede				

	infektsioon				
Vere ja lümfisüsteemi häired				Leukopeenia, trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Allergiline ravimreaktsioon			
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia, podagra, söögiisu suurenemine			
Pühhaatrilised häired		Agiteeritus depressioon, ärevus, unetus, närvilisus			
Närvisüsteemi häired	Unisus, pearinglus, peavalu	Ajuveresoonkonna häired, hüpoesteesia, süngoop, treemor		Posturaalne pearinglus, paresteesia	
Silma kahjustused				Nägemise ähmastumine	Operatsiooni- aegne lõdva iirise sündroom (vt lõik 4.4)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Tinnitus			
Südame häired	Palpitatsioonid, tahhükardia	Stenokardia, müokardiinfarkt		Bradükardia, südamearütmiaid	
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon			Kuumahood	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit, köha, düspnoe, riniit	Ninaverejooks		Bronhospasm	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, iiveldus	Kõhukinnisus, meteorism, oksendamine, gastroenteriit, kõhulahtisus,			
Maksa ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksa- funktsiooni näitajates		Kolestaas, hepatiit, ikterus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Nahalööve		Urtikaaria, alopeetsia, purpur,	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu, müalgia	Artralgia	Lihaskrambid, lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired	Tsüstiit, kusepidamatus	Düsuuria, sage urineerimine,	Polüuuria	Suurenenud diurees	

		hematuuria		urineerimis- häire, noktuuria	
Reproduktiiv- süsteemi ja rinnanäärme häired		Impotentsus		Günekoma- stia, priapism	Retrograadne ejakulatsioon
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	Asteenia, valu rinnus, gripilaadsed sümptomid, perifeerne turse	Valu, näoturse		Väsimus, halb enesetunne	
Uuringud		Kehakaalu tõus			

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kui üleannustamise tulemusena peaks tekkima vererõhu langus, tuleb haige asetada koheselt lamavasse asendisse, pea ülejäänud kehast allapoole. Vajadusel tuleb rakendada muid toetavaid ravimeetmeid.

Kui sellest ei ole abi, tuleb šokki esmalt ravida veremahu suurendajatega. Vajaduse korral tuleb seejärel kasutada vasopressorit. Neerufunktsiooni tuleb jälgida ja vajaduse korral toetada. Et doksasosiin seondub olulisel määral plasmavalkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpertensioonivastased ained, alfa-adrenoretseptorite antagonistid, ATC-kood: C02CA04

Arteriaalne hüpertensioon

Doksasosiin on tugevatoimeline ja selektiivne postsünaptiline alfa-1-adrenoretseptorite antagonist. Doksasosiini manustamine langetab vererõhku vähendades süsteemset vaskulaarset resistentsust. Doksasosiini manustamisel üks kord ööpäevas püsib kliiniliselt oluline vererõhku langetav toime kogu ööpäeva vältel ja ka veel 24 tundi pärast manustamist. Vererõhu langus ilmneb järk-järgult, kusjuures maksimaalne doksasosiini toime saabub 2...6 tundi pärast manustamist. Hüpertensiooniga patsientidel täheldati doksasosiini kasutamisel nii püsti- kui ka pikalisasendis sarnaseid vererõhu väärtusi.

On leitud, et Kamiren´il ei ole kahjulikke metaboolseid toimeid, mistõttu ta sobib diabeedihaigetele, podagra ja insuliini resistentsuse korral.

Kamiren sobib kasutamiseks patsientidel, kelle esineb astma, vasaku vatsakese hüpertroofia ja eakatel patsientidel. Ravi Kamiren´iga on näidanud vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemist, trombotsüütide agregatsiooni pärssimist ja koeplasminogeeni aktivaatori stimuleerimist. Lisaks suurendab Kamiren tundlikkust insuliini suhtes.

Doksasosiin avaldab soodsat toimet verelipiidide ainevahetusele suurendades oluliselt kõrge tihedusega

lipoproteiinide (HDL)/ üldkolesterooli suhet ning vähendades üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust veres. Seega võib see anda osalist kasu hüpertensiivsetele patsientidele, kelle on hüperlipideemia.

Eesnäärme healoomuline hüperplaasia

Kamiren'i kasutamisel eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral paranevad oluliselt urodünaamilised näitajad ja vähenevad haigusümptomid. Toime aluseks eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral arvatakse olevat eesnäärme silelihastes ja kapslis ning põiekaelas olevate alfa-adrenoretseptorite selektiivne blokeerimine.

On leitud, et doksasosiin on tõhus alfa-adrenoretseptori 1A alatüübi blokaator, mis moodustab enam kui 70% eesnäärme leiduvatest alfa-adrenoretseptoritest. See arvatavasti põhjustabki doksasosiini toime aluseks eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral.

Doksasosiin on osutunud eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravis tõhusaks ja ohutuks ka pikaajalise kasutamise korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Terapeutiliste annuste suukaudsel manustamisel inimestele (noortele täiskasvanud meestele või mõlemast soost eakatale) imendub doksasosiin hästi ja ligikaudu kaks kolmandikku annusest on biosaadav.

Jaotumine

Ligikaudu 98% vereplasmas olevast doksasosiinist on seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Doksasosiin metaboliseerub peaaegu täielikult, muutumatul kujul eritub vähem kui 5% manustatud ravimist. Doksasosiin metaboliseerub esmajoones O-demetüülimise ja hüdroksüülimise teel. Doksasosiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* uuringutest ilmneb, et esmane eliminatsiooni rada on CYP 3A4 kaudu, kuigi CYP 2D6 ja CYP 2C9 metaboolsed rajad on samuti seotud eliminatsiooniga, kuid on väiksema ulatusega.

Farmakokineetilised uuringud neerukahjustusega patsientidel ei ole näidanud mingeid olulisi erinevusi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Ravimite kasutamise kohta maksakahjustusega haigetel ning samaaegselt koos ravimitega, mis mõjutavad metaboolseid protsesse maksas (näiteks tsimetidiin), on vähe andmeid. Kaheteistkümnel mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega haigel läbi viidud uuringus täheldati doksasosiini ühekordse manustamise järgselt AUC 43%-list suurenemist ja oraalse kliirensi 40%-list vähenemist. Nagu iga teisegi täielikult maksa poolt metaboliseeritava ravimi korral tuleb ka Kamiren'i manustamisse muutunud maksafunktsiooniga haigetele suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Eritumine

Doksasosiini eliminatsioon vereplasmast on bifaasiline, kusjuures terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi ja sellel omadusel põhineb ka doksasosiini manustamine üks kord ööpäevas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees

Doksasosiini pidev manustamine toiduga (kuni 24 kuu jooksul) suurimates talutavates annustes 40 mg/kg päevas rottidele ja 120 mg/kg päevas hiirtele ei näidanud mingeid tõendeid kartsinogeenselt potentsiaalset. Rottide ja hiirte uuringuis hinnatud suurimad annused on seotud AUC-dega (süsteemse ekspositsiooni mõõdt), mis on vastavalt 8 ja 4 korda suuremad inimese AUC-st annuse korral 16 mg päevas.

Mutogenees

Mutageensusuuringud ei näidanud ravimi ega metaboliitidega seotud toimeid ei kromosomaalsel ega subkromosomaalsel tasemel.

Toime fertiilsusele

Rottide uuringud näitasid vähenenud fertiilsust isasloomadel, keda raviti doksasosiini suukaudse annusega 20 mg/kg (kuid mitte 5 või 10 mg/kg) päevas, mis on umbes 4 korda suurem AUC-st, mis saadakse 12 mg päevase inimesele mõeldud annusega. Toime oli pöörduv kahe nädala möödumisel ravimi tarvitamise lõpetamisest. Puuduvad teated doksasosiini toimetest meeste fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumtärklisglükolaat

Magneesiumstearaat (E470b)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Laktoosmonohüdraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30° C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (Al-foolium, PVC/PVDC-foolium).

Kamiren 2 mg: 30 tabletti karbis.

Kamiren 4 mg: 30 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Kamiren 2 mg: 344801

Kamiren 4 mg: 345001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2021