

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kamiren, 1 mg tabletid
Kamiren, 2 mg tabletid
Kamiren, 4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 1 mg, 2 mg või 4 mg doksasosiini (mesülaadina).

INN. *Doxazosinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kamiren 1 mg tablett: ümmargune, pisut kaksikkumer, valge 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 kõrgeenenud 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/ 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

Soovitav 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 patsiendid

Eakatel patsientidel võib kasutada täiskasvanute tavaannuseid.

Neerukahjustusega patsiendid

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

Kamiren ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustusega patsiendid

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

Kamiren'i kasutamise ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Doksasosiin on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin, doksasosiin), või lõigus 6.1 loetlud mistahes millise aine suhtes;
- ortostaatilise hüpotensiooni anamneesiga patsientidele;
- eesnäärme healoomulise hüperplaasia ja kaasuva ülemiste kuseteede ummistumise, kroonilise kuseteede infektsiooni või põiekividega patsientidele;
- imetamise ajal (vt lõik 4.6) (ainult hüpertensiooni näidustusel);
- hüpotensiooniga patsientidele (ainult healoomulise eesnäärme hüperplaasia näidustusel).

Doksasosiin on vastunäidustatud monoterapijana kas ülevoolupõie või anuuriaga patsientidele progresseeruva neerupuudulikkusega või ilma selleta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi algus

Seoses doksasosiini 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 doksasosiini poolt esile kutsutud pearinglus või nõrkustunne võib nad seada võimalikku vigastusohu.

Kasutamine ägedate kardiaalsete seisunditega patsientidel

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

- kopsuturse aordi või mitraalstenoosi 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 alfa1-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 alfa1-adrenoblokaatorite kasutamisest.

Erihoiatused abiainetega koost

Kamiren sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasidefitsiiti või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit võtta.

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.

Kliinilises praktikas on doksasosiini konventsionaalselt manustatud koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beeta-blokaatorite, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide, suukaudsete antidiabeetiliste ravimite, kusihappe 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 platsebo manustamisel täheldatud keskmise AUC individuaalsete kõikumiste (27% ulatuses) piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Hüpertensiooni näidustuse korral

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

Doksasosiin on vastunäidustatud imetamise ajal, sest loomuringute andmetel kumuleerub ravim lakteerivate rottide rinnapiima ja puudub teave ravimi eritumise kohta imetavate naiste rinnapiima. Kui ravi doksasosiiniga on vajalik, tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 5.3).

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	
Immuun-süsteemi häired		Allergiline ravimreaktsioon			
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia, podagra, söögiisu suurenemine			
Psühhiaatrilised häired		Agiteeritus depressioon, ärevus, unetus, närvilisus			
Närvisüsteemi häired	Unisus, pearinglus, peavalu	Aju-veresoonkonna 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, kõha, 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,	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Seljavalu, müalgia	Artralgia	Lihaskrambid, lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired	Tsüstiit, kusepidamatus	Düsuuria, sage urineerimine, hematuuria	Polüuuria	Suurenenud diurees urineerimishäire, noktuuria	
Reproduktiiv-süsteemi ja rinnanäärme häired		Impotentsus		Güneko-mastia, 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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. Et doksasosiin seondub olulisel määral plasmavalkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

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: Alfa – adrenoblokaatorid, ATC-kood: C02CA04

Doksasosiin on tugevatoimeline ja selektiivne postsünaptiline alfa-1-adrenoretseptorite antagonist. Toime avaldub süsteemse vererõhu langusena. Arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on soovitatav suukaudne annus üks Kamiren'i tablett ööpäevas.

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.

Lisaks Kamiren'i antihüpertensiivsele toimele on uuringutes ilmnenud plasma üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide kontsentratsiooni mõõdukalt vähendav toime, seega võib see anda osalist kasu hüpertensiivsetele patsientidele, kelle on hüperlipideemia.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi, mis teeb võimalikuks ravimi üks kord päevas manustamise.

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).

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 kartsinogeensetest potentsiaalidest. Rottide ja hiirte uuringuis hinnatud suurimad annused on seotud AUC-dega (süsteemse

ekspositsiooni mõõt), mis on vastavalt 8 ja 4 korda suuremad inimese AUC-st annuse korral 16 mg päevas.

Mutagenees

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)
Naatriumkarboksümetüültaärklis
Magneesiumstearaat (E572)
Naatriumlaurüülsulfaat
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 1 mg: 30 tabletti pakendis.
Kamiren 2 mg: 30 tabletti pakendis.
Kamiren 4 mg: 30 tabletti pakendis.

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 1 mg: 344901

Kamiren 2 mg: 344801

Kamiren 4 mg: 345001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.03.2001/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2013