

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DOXAZIN 2 mg tablete

DOXAZIN 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Doxazin 2 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2 mg doksazozina u obliku doksazozinmesilata.

Jedna tableta sadrži 40 mg laktoze, bezvodne.

Doxazin 4 mg tablete

Jedna tableta sadrži 4 mg doksazozina u obliku doksazozinmesilata.

Jedna tableta sadrži 80 mg laktoze, bezvodne

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Doxazin 2 mg tablete su bijele, duguljaste tablete s razdjelnom crtom i utisnutim D2 na jednoj strani tablete.

Doxazin 4 mg tablete su bijele, duguljaste tablete s razdjelnom crtom i utisnutim D4 na jednoj strani tablete.

Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Benigna hiperplazije prostate

Doxazin je indiciran za liječenje otežanog mokrenja i simptoma povezanih s benignom hiperplazijom prostate (BHP). Doxazin se može koristiti u hipertenzivnih ili normotenzivnih bolesnika s benignom hiperplazijom prostate.

Hipertenzija

Doxazin je indiciran za liječenje hipertenzije i u većine bolesnika može se koristiti kao monoterapija za kontrolu krvnog tlaka. U bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani jednim antihipertenzivnim lijekom, doksazozin se može primijeniti u kombinaciji s tiazidnim diuretikom, blokatorom beta-adrenergičnih receptora, blokatorom kalcijevih kanala ili ACE inhibitorom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doxazin tablete se mogu uzimati ujutro ili navečer.

Benigna hiperplazija prostate

Preporučena je početna doza od 1 mg jedanput dnevno, ujutro ili navečer, kako bi se umanjila mogućnost nastanka posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4). Preporučena početna doza od 1 mg se ne može postići ovim lijekom jer se Doxazin 2 mg tablete ne mogu razdijeliti na dvije jednake doze od 1mg. Ovisno o urodinamici i simptomima benigne hiperplazije prostate svakog pojedinog bolesnika, doza se nadalje može povećati na 2 mg, a zatim ako je potrebno na 4 mg, sve do najveće preporučene doze od 8 mg. Preporučeno razdoblje titriranja doze je 1-2 tjedna. Uobičajena preporučena doza iznosi 2 do 4 mg na dan.

Hipertenzija

Doksazozin se uzima jedanput na dan. Liječenje se započinje s 1 mg kako bi se umanjila mogućnost nastanka posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4). Preporučena početna doza od 1 mg se ne može postići ovim lijekom jer se Doxazin 2 mg tablete ne mogu razdijeliti na dvije jednake doze od 1mg. Nakon jednog ili dva tjedna liječenja doza se može povećati na 2 mg i nakon toga, ukoliko je potrebno, na 4 mg. U većine bolesnika terapijski odgovor se postiže dozom od 4 mg ili manje. Ukoliko je potrebno, doza se nadalje može povećavati do 8 mg ili do maksimalne preporučene doze od 16 mg.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene doksazozina u djece nije utvrđena.

Stariji bolesnici

Starijim se bolesnicima daje uobičajena doza za odrasle.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da farmakokinetika doksazozina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije promijenjena, preporučene su uobičajene doze za odrasle.

Doksazozin se ne može ukloniti dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Iskustva s primjenom doksazozina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, kao i iskustva o učinku lijekova koji utječu na metabolizam jetre (npr. cimetidin) su ograničena. Poput ostalih lijekova koji se u potpunosti metaboliziraju u jetri, doksazozin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s dokazano oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Doksazozin je kontraindiciran:

- kod bolesnika u kojih je poznata preosjetljivost na kinazoline (primjerice prazosin, terazosin, doksazozin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,

- u bolesnika sa ortostatskom hipotenzijom u anamnezi,
- u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i istodobnom kongestijom gornjeg mokraćnog sustava, kroničnom urinarnom infekcijom ili kamencima u mokraćnom mjehuru,
- za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.6),
- u bolesnika s hipotenzijom (samo za indikaciju benigne hiperplazije prostate).

Doksazozin je kontraindiciran kao monoterapija u bolesnika s preljevnom inkontinencijom (*overflow bladder*) ili anurijom s progresivnom insuficijencijom bubrega ili bez nje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posturalna hipotenzija/sinkopa:

Početak liječenja – U povezanosti s alfa-blokatorskim svojstvima doksazozina, u bolesnika se može javiti posturalna hipotenzija praćena omaglicom i slabošću, a rijetko i gubitkom svijesti (sinkopom), posebno na početku terapije (vidjeti dio 4.2). Stoga je medicinski opravdano pratiti krvni tlak na početku terapije kako bi se mogućnost posturalne hipotenzije svela na minimum.

Pri uvođenju terapije djelotvornim alfa-blokatorom bolesniku se mora savjetovati kako izbjeći simptome posturalne hipotenzije i koje mjere mora poduzeti ako se ti simptomi pojave. Bolesnika se mora upozoriti da izbjegava situacije u kojima bi se zbog omaglice ili slabosti na početku liječenja doksazozinom mogao ozlijediti.

Primjena u bolesnika s akutnim srčanim bolestima:

Kao i pri primjeni drugih vazodilatacijskih antihipertenziva, medicinski je opravdano bolesnike savjetovati da doksazozin primjenjuju s oprezom u slučaju slijedećih srčanih bolesti:

- edem pluća zbog stenoze aorte ili mitralne stenoze
- zatajivanje srca s velikim udarnim volumenom
- zatajivanje desnog srca uzrokovano plućnom embolijom ili perikardijalnim izljevom
- zatajivanje lijevog ventrikula srca s niskim tlakom punjenja.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre:

Kao i svi drugi lijekovi koji se potpuno metaboliziraju u jetri, doksazozin se mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s dokazanim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Budući da nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se primjena ovog lijeka u tih bolesnika.

Primjena s inhibitorima fosfodiesteraze-5:

Istodobna primjena doksazozina s inhibitorima fosfodiesteraze-5 (primjerice sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom) mora biti s oprezom jer oba lijeka djeluju vazodilatacijski i mogu dovesti do simptomatske hipotenzije u nekih bolesnika. Kako bi se smanjio rizik nastanka ortostatske hipotenzije, preporučuje

se započeti liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-5 samo ako je bolesnik hemodinamički stabilan uz terapiju alfa-blokatorima. Nadalje, preporučuje se započeti liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-5 s najnižom mogućom dozom, uz razmak od 6 sati od primjene doksazozina. Nisu provedena ispitivanja formulacije doksazozina s produljenim oslobađanjem.

Primjena u bolesnika podvrnutih operaciji katarakte:

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS, od engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*), varijanta sindroma male pupile, zabilježen je tijekom operacije katarakte u nekih bolesnika koji se liječe ili su prethodno bili liječeni tamsulozinom. Zabilježeni su i izolirani slučajevi u bolesnika koji su uzimali druge alfa-1 blokatore te se ne može isključiti mogućnost da je navedeno učinak ovog razreda lijekova. Budući da IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tijekom operacije katarakte, kirurg oftalmolog mora prije operacije znati uzima li bolesnik alfa-1 blokatore ili ih je prije uzimao.

Prijapizam:

Produljene erekcije i priapizam prijavljeni su sa alfa-1 blokatorima uključujući doksazosin nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se priapizam ne liječi odmah, mogao bi uzrokovati oštećenje tkiva penisa i trajni gubitak potencije, stoga bolesnik mora zatražiti hitnu liječničku pomoć.

Doxazin sadrži laktozu. Stoga, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil)

Istodobna primjena doksazozina s inhibitorima fosfodiesteraze-5 može u nekih bolesnika dovesti do pojave simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4). Nisu provedena ispitivanja formulacija doksazozina s produljenim oslobađanjem.

Doksazozin se snažno veže na proteine plazme (98%). Podaci dobiveni *in vitro* u humanoj plazmi pokazuju da doksazozin ne djeluje na vezanje drugih ispitivanih lijekova na proteine plazme (digoksin, fenitoin, varfarin, ili indometacin). Doksazozin je klinički primjenjivan, bez štetnih interakcija, s tiazidnim diureticima, furosemidom, beta-blokatorima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima, oralnim hipoglikemicima, urikozuricima ili antikoagulantima. Međutim, nema podataka iz formalnih ispitivanja interakcija između lijekova.

Doksazozin pojačava antihipertenzivno djelovanje drugih alfa-blokatora i drugih antihipertenziva.

U otvorenom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju, provedenom u 22 zdrava muška dobrovoljca, doksazozin primjenjivan u jednokratnoj dozi od 1

mg na prvi dan četverodnevnog liječenja oralnim cimetidinom (400 mg dva puta na dan) doveo je do porasta prosječnog AUC-a doksazosina od 10%. Nisu zabilježene statistički značajne promjene u prosječnim vrijednostima vršne koncentracije u plazmi (c_{max}) i poluvijeka eliminacije doksazosina. Porast prosječnog AUC-a doksazosina od 10%, tijekom istodobne primjene s cimetidinom, bio je unutar granica inter-individualne varijabilnosti (27%) prosječnih vrijednosti AUC-a doksazosina primijenjenog s placebom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Hipertenzija

Primjena u trudnoći:

Budući da nisu provedena primjerena i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica, sigurnost primjene doksazosina u trudnoći još nije utvrđena. Stoga se doksazozin smije primijeniti tijekom trudnoće samo kada, prema procjeni liječnika, moguća korist za majku prevladava moguće rizike po fetus.

Iako u ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni teratogeni učinci, smanjena stopa preživljavanja fetusa životinja zabilježena je pri primjeni izrazito visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Te su doze bile oko 300 puta veće od maksimalnih preporučenih doza kod ljudi.

Primjena tijekom dojenja:

Doksazozin je kontraindiciran tijekom dojenja jer su ispitivanja na životinjama pokazala da se akumulira u mlijeku ženki štakora, a nema informacija o njegovom izlučivanju u majčino mlijeko u ljudi.

Klinička sigurnost primjene doksazosina tijekom dojenja nije utvrđena pa je i njegova primjena u dojilja kontraindicirana. Ukoliko je liječenje doksazozinom neophodno, dojilje moraju prestati dojit (vidjeti dio 5.3).

Benigna hiperplazija prostate:

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena, posebno na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Hipertenzija: u kliničkim ispitivanjima u koja su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom, najčešće nuspojave zabilježene pri primjeni doksazosina bile su posturalnog tipa (rijetko povezane s nesvjesticom) ili nespecifične.

Benigna hiperplazija prostate: tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja na bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate uočen je sličan profil nuspojava kao i kod bolesnika s hipertenzijom.

Sljedeće nuspojave su bile uočene tijekom liječenja doksazozinom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne

može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA – klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>	Često	Infekcije respiratornog i urinarnog sustava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Manje često	Alergijske reakcije na lijek
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Manje često	Giht, povećan apetit, anoreksija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Manje često	Agitacija, depresija, anksioznost, nesаница, nervoza
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Somnolencija, omaglica, glavobolja
	Manje često	Cerebrovaskularni događaj, hipoestezija, sinkopa, tremor
	Vrlo rijetko	Posturalna omaglica, parestezije
<i>Poremećaji oka</i>	Vrlo rijetko	Zamagljen vid
	Nepoznato	intraoperacijski sindrom meke šarenice (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Često	Vertigo
	Manje često	Tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>	Često	Palpitacije, tahikardija
	Manje često	Angina pektoris, infarkt miokarda
	Vrlo rijetko	Bradikardija, srčane aritmije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija, posturalna hipotenzija
	Vrlo rijetko	Navale vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	Bronhitis, kašalj, dispneja, rinitis
	Manje često	Epistaksa
	Vrlo rijetko	Bronhospazam
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Bol u abdomenu, dispepsija, suha usta, mučnina
	Manje često	Konstipacija, flatulencija, povraćanje, gastroenteritis, dijareja
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često	Poremećaji testova funkcije jetre
	Vrlo rijetko	Kolestaza, hepatitis, ikterus

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Pruritus
	Manje često	Kožni osip
	Vrlo rijetko	Urtikarija, alopecija, purpura
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	Bol u leđima, mialgija
	Manje često	Atralgija
	Rijetko	Grčevi mišića, mišićna slabost
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	Cistitis, urinarna inkontinencija
	Manje često	Dizurija, učestalo mokrenje, hematurija, urinarna inkontinencija
	Rijetko	Poliurija
	Vrlo rijetko	Povećana diureza, poremećaji mokrenja, nokturija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često	Impotencija
	Vrlo rijetko	Ginekomastija, prijelazam
	Nepoznato	Retrogradna ejakulacija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Astenija, bol u prsištu, simptomi nalik influenci, periferni edem, umor, malaksalost
	Manje često	Bol, edem lica
<i>Pretrage</i>	Manje često	Porast tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Ako predoziranje dovede do hipotenzije, bolesnika se odmah mora staviti u ležeći položaj, s glavom prema dolje. U pojedinačnim slučajevima mogu biti prikladne i druge suportivne mjere. Ako to nije dovoljno, šok treba prvo liječiti ekspanzivnim volumenom. Ako je potrebno, treba koristiti i vazopresor. Mora se pratiti funkcija bubrega i po potrebi uvesti suportivne mjere.

Budući da se doksazosin snažno veže na proteine plazme, dijaliza nije indicirana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi; Antiadrenergici koji djeluju periferno; Blokatori alfa-adrenergičkih receptora.

ATK oznaka: C02CA04

Doksazozin je potentni i selektivni antagonist postsinaptičkih alfa-1-adrenergičkih receptora. Taj učinak rezultira smanjenjem sistemskog krvnoga tlaka. Doksazozin je prikladan za oralnu primjenu jedanput dnevno kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

Doksazozin ne uzrokuje metaboličke nuspojave, te je povoljan za liječenje hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom, gihtom i inzulinskom rezistencijom.

Pogodan je i za liječenje bolesnika koji uz osnovnu bolest boluju i od astme, hipertrofije lijeve klijetke kao i u starijih bolesnika. Pokazalo se da liječenje doksazozinom rezultira smanjenjem hipertrofije lijeve klijetke, inhibicijom agregacije trombocita i povećanjem aktivnosti aktivatora tkivnog plazminogena. Doksazozin poboljšava i osjetljivost na inzulin u bolesnika s ovim poremećajem.

Uz svoj antihipertenzivni učinak, doksazozin je u dugotrajnim ispitivanjima uzrokovao umjereno smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u plazmi, i stoga može biti od posebne koristi hipertenzivnim bolesnicima sa istodobnom hiperlipidemijom.

Primjena doksazozina kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP) rezultira poboljšanjem urodinamike i simptoma. Doksazozin djeluje na BHP tako da selektivno blokira alfa-adrenergičke receptore koji su smješteni na muskularnoj stromi i kapsuli prostate i na vratu mjehura.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene u ljudi (mladi muškarci ili starije osobe oba spola) doksazozin se dobro apsorbira, a bioraspoloživost iznosi oko dvije trećine primijenjene doze.

Biotransformacija/eliminacija

Otprilike 98% doksazozina se veže na bjelančevine plazme.

Doksazozin se opsežno metabolizira u ljudi, a ispitivanja na životinjama su pokazala da se pretežno izlučuje stolicom.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 22 sata, što omogućuje doziranje jedanput na dan.

Nakon oralne primjene doksazozina koncentracije njegovih metabolita u plazmi su male. Koncentracija najaktivnijeg (6' hidroksi) metabolita iznosi jednu četrdesetinu plazmatske koncentracije doksazozina, što ukazuje da je antihipertenzivni učinak uglavnom posljedica djelovanja doksazozina.

Iskustva s primjenom doksazozina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, kao i o učinku lijekova koji utječu na metabolizam jetre (npr. cimetidin) su ograničena. U kliničkom ispitivanju provedenom u 12 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, primjena pojedinačne oralne doze doksazozina rezultirala je povećanjem AUC-a za 43% i smanjenjem prividnog oralnog klirensa od 40%. Kao i drugi lijekovi koji se u potpunosti metaboliziraju putem jetre, doksazozin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza, bezvodna
magnezijev stearat
celuloza mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrst A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev laurilsulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u blister pakiranju (PVC/PVDC/Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

DOXAZIN 2 mg tablete: HR-H-457502031

DOXAZIN 4 mg tablete: HR-H-258098806

- 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**
30.lipnja 2004./30.10.2014.
- 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**
Svibanj, 2017.