

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tonocardin 2 mg tablete
Tonocardin 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tonocardin 2 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2 mg doksazosina u obliku doksazosinmesilata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: sadrži 40 mg laktoze po tableti.

Tonocardin 4 mg tablete

Jedna tableta sadrži 4 mg doksazosina u obliku doksazosinmesilata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: sadrži 80 mg laktoze po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tonocardin 2 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom „PLIVA“ na drugoj strani tablete. Promjer tablete je 7 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tonocardin 4 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani tablete. Promjer tablete je 9 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Benigna hiperplazija prostate

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

Hipertenzija

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Benigna hiperplazija prostate

Preporučena početna doza doksazosina iznosi 1 mg jedanput na dan kako bi se umanjila mogućnost nastanka posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4.). Ovisno o urodinamici i simptomima benigne hiperplazije prostate svakog pojedinog bolesnika, doza se dalje može povećati na 2 mg jednom dnevno, a zatim ako je potrebno na 4 mg jednom dnevno, sve do najveće preporučene doze od 8 mg jednom dnevno. Preporučeno razdoblje titiranja doze je 1-2 tjedna. Uobičajena preporučena doza iznosi 2 do 4 mg na dan.

Hipertenzija

Doksazosin se uzima jedanput na dan. Liječenje započinje dozom od 1 mg, jednom dnevno, kako bi se umanjila mogućnost posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4.). Nakon jednog ili dva tjedna liječenja, doza se može povećati na 2 mg jednom dnevno i nakon toga, ukoliko je potrebno, na 4 mg jednom dnevno. U većine bolesnika terapijski odgovor se postiže dozom od 4 mg ili manje. Ukoliko je potrebno, doza se dalje može povećavati do 8 mg jednom dnevno ili do maksimalne preporučene doze od 16 mg jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene doksazosina u djece i adolescenata nije utvrđena.

Stariji bolesnici

Starijim se bolesnicima daje uobičajena doza za odrasle.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da farmakokinetika doksazosina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije promijenjena, preporučene su uobičajene doze za odrasle. Doksazosin se ne može ukloniti dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Iskustva s primjenom doksazosina u bolesnika s oštećenom funkcijom 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, doksazosin s mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s dokazano oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Način primjene

Tonocardin se može uzimati ujutro ili navečer, neovisno o hrani.

Tonocardin 2 mg tablete imaju urez i mogu se razdijeliti na jednake doze. Tonocardin 4 mg tablete imaju urez koji nije namijenjen za lomljenje tablete.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Doksazosin je kontraindiciran:

- kod bolesnika s poznatom preosjetljivošću na kinazoline (primjerice prazosin, terazosin, doksazosin),
- kod bolesnika s ortostatskom hipotenzijom u anamnezi,
- kod 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.)
- kod bolesnika s hipotenzijom (samo za indicaciju benigne hiperplazije prostate)

Doksazosin 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 – obzirom na alfa-blokatorska svojstva doksazosina, kod 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 treba savjetovati kako izbjeći simptome posturalne hipotenzije i koje mjere treba poduzeti ako se ti simptomi pojave. Bolesnika treba upozoriti da izbjegava situacije u kojima bi se zbog omaglice ili slabosti, na početku liječenja doksazosinom, mogao ozlijediti.

Primjena u bolesnika s akutnim srčanim bolestima

Kao i kod primjene drugih vazodilatacijskih antihipertenziva, medicinski je opravdano bolesnike savjetovati da doksazosin primjenjuju s oprezom u slučaju slijedećih srčanih bolesti:

- edem pluća zbog stenoze aorte ili mitralne stenoze
- zatajenje srca s velikim udarnim volumenom
- zatajenje desnog srca uzrokovano plućnom embolijom ili perikardijalnim izljevom
- zatajenje 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, doksazosin se mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s dokazanim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.). Budući da nema kliničkog iskustva kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se primjena ovog lijeka u tih bolesnika.

Primjena s inhibitorima fosfodiesteraze-5

Oprez je potreban kod istodobne primjene doksazosina s inhibitorima fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom) jer oba lijeka djeluju vazodilatacijski i mogu dovesti do simptomatske hipotenzije u nekih bolesnika. Kako bi se smanjio rizik nastanka ortostatske hipotenzije, preporučuje se liječenje započeti inhibitorima fosfodiesteraze-5 samo ako je bolesnik hemodinamski stabilan uz terapiju alfa-blokatorima. Nadalje, preporučuje se započeti liječenje najnižom mogućom dozom inhibitora fosfodiesteraze-5, te napraviti razmak od 6 sati prije primjene doksazosina. Nisu provedena ispitivanja formulacije doksazosina s produljenim oslobađanjem.

Primjena u bolesnika s operacijom 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 tamsulzinom. Zabilježeni su i izolirani slučajevi u bolesnika koji su uzimali druge alfa-1 blokatore te se ne može isključiti mogućnost učinka iste grupe lijekova. Budući da IFIS može dovesti do komplikacija tijekom operacije katarakte, kirurg oftamolog 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.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Tonocardin tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Doksazosin se snažno veže na proteine plazme (98%). Podaci dobiveni *in vitro* u humanoj plazmi pokazuju da doksazosin ne djeluje na vezanje drugih ispitivanih lijekova na proteine plazme (digoksin, fenitoin, varfarin ili indometacin).

Konvencionalni doksazosin klinički je 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.

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

U otvorenom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju, provedenom kod 22 zdrava muška dobrovoljca, doksazosin 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 placebo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Hipertenzija

Trudnoća

Budući da nisu provedena primjerena i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica, sigurnost primjene doksazosina u trudnoći još nije utvrđena. U skladu s time, doksazosin se prema procjeni liječnika smije koristiti tijekom trudnoće samo kad je potencijalna korist za majku veća od mogućeg rizika za 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.

Dojenje

Doksazosin je kontraindiciran tijekom dojenja jer su ispitivanja na životinjama pokazala da se akumulira u mlijeku ženki štakora, a nema informacija o njegovom izlučivanju u mlijeko žena. Klinička sigurnost primjene doksazosina tijekom dojenja nije utvrđena pa je i njegova primjena u dojilja kontraindicirana. Ukoliko je liječenje doksazosinom neophodno, dojilje moraju prestati dojit doksazosin (vidjeti dio 5.3.).

Benigna hiperplazija prostate

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa 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 zabilježena 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 doksazosinom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ($\geq 1/10$ bolesnika), 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).

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojave |
|---|--------------|--|
| Infekcije i infestacije | Često | Infekcije respiratornog i urinarnog sustava |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Vrlo rijetko | Leukopenija, trombocitopenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | Manje često | Alergijske reakcije na lijek |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Manje često | Giht, povećan apetit, anoreksija |
| Psihijatrijski poremećaji | Manje često | Agitacija, depresija, anksioznost, nesanica, nervoza |
| Poremećaji živčanog sustava | Često | Somnolencija, omaglica, glavobolja |
| | Manje često | Cerebrovaskularni događaj, hipoestezija, sinkopa, tremor |
| | Vrlo rijetko | Posturalna omaglica, parestezije |
| Poremećaji oka | Vrlo rijetko | Zamagljen vid |
| | Nije poznato | intraoperacijski sindrom meke šarenice (vidjeti dio 4.4) |
| Poremećaji uha i labirinta | Često | Vertigo |
| | Manje često | Tinitus |
| Srčani poremećaji | Često | Palpitacije, tahikardija |
| | Manje često | Angina pectoris, infarkt miokarda |
| | Vrlo rijetko | Bradikardija, srčane aritmije |
| Krvožilni poremećaji | Često | Hipotenzija, posturalna hipotenzija |
| | Vrlo rijetko | Navale vrućine |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | Često | Bronhitis, kašalj, dispneja, rinitis |
| | Manje često | Epistaksa |
| | Vrlo rijetko | Bronhospazam |
| Poremećaji probavnog sustava | Često | Bol u abdomenu, dispepsija, suha usta, mučnina |
| | Manje često | Konstipacija, flatulencija, povraćanje, |

| | | |
|--|--------------|--|
| | | gastroenteritis, dijareja |
| Poremećaji jetre i žuči | Manje često | Poremećaji testova funkcije jetre |
| | Vrlo rijetko | Kolestaza, hepatitis, žutica |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Često | Pruritus |
| | Manje često | Kožni osip |
| | Vrlo rijetko | Urtikarija, alopecija, purpura |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Često | Bol u leđima, mialgija |
| | Manje često | Artralgija |
| | Rijetko | Grčevi mišića, mišićna slabost |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Često | Cistitis, urinarna inkontinencija |
| | Manje često | Dizurija, učestalo mokrenje, hematurija, urinarna inkontinencija |
| | Rijetko | Poliurija |
| | Vrlo rijetko | Povećana diureza, poremećaji mokrenja, nokturija |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Manje često | Impotencija |
| | Vrlo rijetko | Ginekomastija, priapizam |
| | Nije poznato | Retrogradna ejakulacija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Često | Astenija, bol u prsištu, simptomi nalik influenci, periferni edem, |
| | Manje često | Bol, edem lica |
| | Vrlo rijetko | Umor, slabost |
| Pretrage | 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 djelatnika 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 odmah treba 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 ekspanzima volumena. Ako je potrebno, treba koristiti i vazopresor. Treba pratiti funkciju 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: Antagonisti Alfa-adrenoreceptora; ATK oznaka: C02CA04

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

Doksazosin nema metaboličkih nuspojava, 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 doksazosinom rezultira smanjenjem hipertrofije lijeve klijetke, inhibicijom agregacije trombocita i povećanjem kapaciteta tkivnog aktivatora plazminogena. Doksazosin poboljšava i osjetljivost na inzulin u bolesnika s ovim poremećajem.

Uz svoj antihipertenzivni učinak, doksazosin 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 istovremenom hiperlipidemijom.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Otprilike 98% doksazosina se veže na bjelancevine plazme.

Biotransformacija

Doksazosin se opsežno metabolizira u jetri.

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

Eliminacija

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pretežno izlučuje stolicom.

Prosječno vrijeme polueliminacije iz plazme iznosi 22 sata, što omogućuje doziranje jedanput na dan.

Iskustva s primjenom doksazosina 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 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, primjena pojedinačne oralne doze doksazosina 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, doksazosin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, dobiveni uobičajenim ispitivanjima farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama, ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.6..

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev škroboglikolat, vrste A
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru.
30 tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tonocardin 2 mg tablete: HR-H-106125034
Tonocardin 4 mg tablete: HR-H-157699648

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 1993.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2018.