

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

DOXA 2 mg tablete
DOXA 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

DOXA 2 mg tablete: jedna tableta sadrži 2 mg doksazosina u obliku doksazosinmesilata.
DOXA 4 mg tablete: jedna tableta sadrži 4 mg doksazosina u obliku doksazosinmesilata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza, bezvodna.
Jedna DOXA 2 mg tableta sadrži 40,00 mg laktoze.
Jedna DOXA 4 mg tableta sadrži 80,00 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

DOXA 2 mg tablete su bijele, duguljaste tablete s urezom i s utisnutom oznakom D2 na jednoj strani, dimenzije 9 x 4,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

DOXA 4 mg tablete su bijele, duguljaste tablete s urezom i s utisnutom oznakom D4 na jednoj strani, dimenzije 12 x 6 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Doksazosin je indiciran za liječenje hipertenzije i u većine bolesnika može se koristiti kao monoterapija za kontrolu krvnog tlaka. U bolesnika čiji se tlak ne može adekvatno kontrolirati jednim antihipertenzivnim lijekom, doksazosin se može kombinirati s tiazidskim diuretikom, blokatorom beta-adrenergičkih receptora, antagonistom kalcija ili inhibitorom angiotenzin konvertaze.

Benigna hiperplazija prostate

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

DOXA tablete se mogu uzimati ujutro ili navečer.

Hipertenzija

Doksazosin se uzima jedanput na dan. Početna doza je 1 mg, kako bi se umanjila mogućnost nastanka posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4.). Nakon 1-2 tjedna liječenja doza se može povećati na 2 mg, a nakon toga, ako je potrebno, i na 4 mg. U većine bolesnika u kojih se terapijski odgovor postiže doksazosinom, on se postiže pri dozi od 4 mg ili manje. Ako je potrebno, doza se može dalje povećavati na 8 mg, a maksimalna preporučena doza je 16 mg.

Benigna hiperplazija prostate

Preporučena početna doza doksazosina je 1 mg jedanput na dan kako bi se umanjila mogućnost nastanka posturalne hipotenzije i/ili sinkope (vidjeti dio 4.4.). Ovisno o individualnoj urodinamici i simptomima BHP-a doza se može povećati na 2 mg, a nakon toga i na 4 mg. Maksimalna preporučena doza je 8 mg. Dozu se preporučuje titrirati u razdoblju od 1-2 tjedna. Uobičajena preporučena doza je 2-4 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost liječenja doksazosinom nije utvrđena u djece i adolescenata.

Starije osobe

Kod starijih osoba se daju uobičajene doze za odrasle.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da nema promjena farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, preporučuju se uobičajene doze doksazosina za odrasle. Doksazosin se ne može ukloniti dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ograničena su iskustva s primjenom doksazosina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, kao i iskustva o učinku lijekova koji utječu na jetreni metabolizam (npr. cimetidin). Poput drugih lijekova koji se u potpunosti metaboliziraju u jetri, doksazosin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s dokazano oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Doksazosin je kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na druge kinazoline (na primjer prazosin i terazosin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji u anamnezi imaju ortostatsku hipotenziju
- u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i istodobnom kongestijom gornjeg mokraćnog sustava, kroničnom urinarnom infekcijom ili kamencima u mokraćnom mjehuru
- tijekom dojenja (samo za indikaciju hipertenzije, vidjeti dio 4.6.)
- u bolesnika s hipotenzijom (samo za indikaciju benigne hiperplazije prostate).

Doksazosin je kontraindiciran kao monoterapija u bolesnika s prelijevajućom („overflow“) inkontinencijom ili anurijom s prisutnom ili bez prisutne progresivne renalne insuficijencije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posturalna hipotenzija/sinkopa:

Početak liječenja – U povezanosti s alfa-blokatorskim svojstvima doksazosina, u bolesnika se može javiti posturalna hipotenzija s omaglicom i slabošću ili rijetko gubitkom svijesti (sinkopa), osobito u početku

liječenja (vidjeti dio 4.2.). Stoga je medicinski opravdano pratiti krvni tlak na početku terapije kako bi se posturalni učinci sveli na minimum.

Prilikom započinjanja liječenja blokatorima alfa-receptora bolesnika se mora savjetovati kako da izbjegne simptome posturalne hipotenzije te koje mjere mora poduzeti ako se oni pojave. Bolesnika se mora upozoriti da izbjegava situacije u kojima može doći do ozljeda zbog pojave omaglice ili slabosti tijekom započinjanja liječenja doksazosinom.

Primjena u bolesnika s akutnim srčanim stanjima:

Kao i kod primjene drugih vazodilatacijskih antihipertenziva, medicinski je opravdano bolesnicima savjetovati oprez pri primjeni doksazosina u slučaju sljedećih akutnih srčanih stanja:

- edem pluća uslijed aortalne ili mitralne stenoze
- zatajivanje srca s velikim udarnim volumenom
- zatajivanje desnog srca uslijed plućne embolije ili perikardijalnog izljeva
- zatajivanje lijevog ventrikula srca s niskim tlakom punjenja.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre:

Kao i kod drugih lijekova koji se u potpunosti metaboliziraju u jetri, doksazosin se mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s dokazanom oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.). Budući da nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena ovog lijeka u ovoj populaciji se ne preporučuje.

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE-5):

Potreban je oprez kod istodobne primjene doksazosina i inhibitora fosfodiesteraze-5 (primjerice sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom) jer oba lijeka djeluju vazodilatacijski i mogu uzrokovati simptomatsku hipotenziju u nekih bolesnika. Kako bi se smanjio rizik nastanka ortostatske hipotenzije, preporučuje se započeti liječenje s 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 doksazosina. Nisu provedena ispitivanja s formulacijama s produljenim oslobađanjem doksazosina.

Primjena u bolesnika podvrgnutih operaciji katarakte:

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS; od engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, varijanta sindroma male pupile) uočen je za vrijeme operacije katarakte u bolesnika koji se liječe ili su prethodno bili liječeni tamsulozinom. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi ovog sindroma i kod liječenja drugim blokatorima alfa-1 receptora, stoga se ne može isključiti mogućnost da je navedeno učinak ove skupine lijekova. IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija prilikom operacije katarakte, stoga se kirurga oftalmologa prije same operacije mora obavijestiti o sadašnjem ili prethodnom liječenju blokatorima alfa-1 receptora.

Prijapizam:

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

Probir za karcinom prostate:

Karcinom prostate uzrokuje mnoge simptome BHP-a i ova dva stanja mogu biti istodobno prisutna. Prije započinjanja liječenja BHP-a doksazosinom, potrebno je isključiti karcinom prostate.

DOXA tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

DOXA tablete sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Za proteine plazme se veže 98% doksazosina. Rezultati *in vitro* ispitivanja u humanoj plazmi ukazuju da doksazosin ne utječe na vezanje drugih ispitivanih lijekova (digoksina, fenitoina, varfarina ili indometacina) za proteine plazme.

Doksazosin se primjenjivao, prema kliničkom iskustvu, bez štetnih interakcija s tiazidskim diureticima, furosemidom, blokatorima beta-receptora, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima, oralnim hipoglikemicima, urikozuricima ili antikoagulansima. Međutim, podataka iz formalnih ispitivanja interakcija lijekova, nema.

In vitro ispitivanja pokazuju da je doksazosin supstrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Nužan je oprez kada se doksazosin primjenjuje istovremeno s jakim CYP3A4 inhibitorom, kao što su klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin ili vorikonazol (vidjeti dio 5.2.).

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

U otvorenom, randomiziranom placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u 22 zdrava muška dobrovoljca, primjena 1 mg doksazosina jednokratno prvog dana četverodnevog liječenja oralnim cimetidinom (400 mg dva puta na dan) rezultirala je porastom prosječnog AUC-a doksazosina od 10%, pri čemu nisu zabilježene statistički značajne promjene prosječnog C_{max} i prosječnog poluvremena doksazosina. Porast od 10% prosječnog AUC-a doksazosina s istodobnom primjenom cimetidina, bio je unutar granica inter-individualne varijabilnosti (27%) prosječnih vrijednosti AUC-a doksazosina primijenjenog s placebo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kod indikacije hipertenzija:

Trudnoća

S obzirom da nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija u trudnica, sigurnost primjene doksazosina tijekom trudnoće nije utvrđena. Stoga se doksazosin smije primijeniti tijekom trudnoće samo kada, prema procjeni liječnika, moguća korist za majku prevladava moguće rizike po fetus.

Iako tijekom ispitivanja na životinjama nije opažen teratogeni učinak, primijećeno je smanjeno preživljenje fetusa pri ekstremno visokim dozama (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Pokazalo se da se doksazosin u vrlo malim količinama izlučuje u mlijeko (manje od 1% doze za dojenče), ali podaci u ljudi su ograničeni. Rizik za novorođenče ili dojenče ne može se isključiti, pa se doksazosin smije primijeniti samo kada liječnik procijeni da korist primjene lijeka nadilazi potencijalni rizik.

Kod indikacije benigna hiperplazija prostate:

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena, osobito u početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Hipertenzija

Tijekom kliničkih ispitivanja na bolesnicima s hipertenzijom najčešće nuspojave povezane s primjenom doksazosina bile su posturalnog tipa (rijetko praćene nesvjesticom) ili nespecifične.

Benigna hiperplazija prostate

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja na bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate uočen je sličan profil nuspojava kao i u bolesnika s hipertenzijom.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave su bile uočene tijekom liječenja doksazosinom 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).

| Organski sustav | 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 |
|-----------------------------------|----------------------------|--|---|---|----------------------------------|---|
| Infekcije i infestacije | | infekcije respiratornog sustava, infekcije urinarnog sustava | | | | |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | | | leukopenija, trombocitopenija | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | alergijske reakcije na lijek | | | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | giht, povećan apetit, anoreksija | | | |
| Psihijatrijski poremećaji | | | agitacija, depresija, anksioznost, nesаница, nervoza | | | |
| Poremećaji živčanog sustava | | somnolencija, omaglica, glavobolja | cerebrovaskularni incident, hipoestezija, sinkopa, tremor | | posturalna omaglica, parestezije | |
| Poremećaji oka | | | | | zamagljen vid | intraoperacijski sindrom meke šarenice (vidjeti dio 4.4.) |
| Poremećaji uha i labirinta | | vertigo | tinitus | | | |
| Srčani poremećaji | | palpitacije, tahikardija | angina pectoris, infarkt miokarda | | bradikardija, srčane aritmije | |

| Organski sustav | Vrlo često (≥1/10) | Često (≥1/100 i <1/10) | Manje često (≥1/1000 i <1/100) | Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000) | Vrlo rijetko (<1/10 000) | Nepoznato |
|--|--------------------|--|---|-------------------------------|--|-------------------------|
| Krvožilni poremećaji | | hipotenzija, posturalna hipotenzija | | | navale vrućine | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja | | bronhitis, kašalj, dispneja, rinitis | epistaksa | | bronhospazam | |
| Poremećaji probavnog sustava | | bol u abdomenu, dispepsija, suha usta, mučnina | konstipacija, flatulencija, povraćanje, gastroenteritis, dijareja | | | |
| Poremećaji jetre i žuči | | | poremećaji testova funkcije jetre | | kolestaza, hepatitis, ikterus | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | pruritus | kožni osip | | urtikarija, alopecija, purpura | |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | bol u leđima, mialgija | artralgija | grčevi mišića, slabost mišića | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | cistitis, urinarna inkontinencija | dizurija, učestalo mokrenje, hematurija | poliurija | povećana diureza, poremećaji mokrenja, nokturija | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | | impotencija | | ginekomastija, prijavizam | retrogradna ejakulacija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | astenija, bol u prsištu, simptomi nalik gripi, periferni edemi | bol, edem lica | | umor, slabost | |
| Pretrage | | | porast tjelesne mase | | | |

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Ako se pri predoziranju javi hipotenzija, bolesnika se mora odmah staviti u ležeći položaj s glavom naniže. Ako je potrebno u pojedinačnom slučaju, mogu se primijeniti i ostale suportivne mjere.

Ako to nije dovoljno, stanje šoka se mora prvo liječiti ekspanzima volumena. Ukoliko je potrebno, treba koristiti i vazopresor. Mora se pratiti funkcija bubrega i po potrebi uvesti suportivne mjere.

S obzirom na visoku vezanost doksazosina na proteine plazme, dijaliza nije indicirana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi, antagonisti alfa-adrenergičkih receptora, ATK oznaka: C02CA04

Mehanizam djelovanja

Doksazosin je potentni selektivni antagonist postsinaptičkih alfa-1 adrenergičkih receptora. Ovo djelovanje rezultira smanjenjem sistemskog krvnog tlaka. Doksazosin je prikladan za oralnu primjenu jedanput na dan u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

Farmakodinamički učinci

Doksazosin ne uzrokuje metaboličke nuspojave te je stoga prikladan za primjenu u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću, gihtom i inzulinskom rezistencijom.

Doksazosin se može primjenjivati i u bolesnika koji, uz hipertenziju, boluju i od astme, hipertrofije lijeve klijetke, kao i u starijih bolesnika. Pokazalo se da tijekom liječenja doksazosinom dolazi do smanjenja hipertrofije lijeve klijetke, inhibicije agregacije trombocita i pojačane aktivnosti aktivatora tkivnog plazminogena. Nadalje, doksazosin poboljšava i osjetljivost na inzulini u bolesnika s ovim poremećajem.

U dugotrajnim studijama se pokazalo da doksazosin, uz svoj antihipertenzivni učinak, dovodi i do umjerenog smanjenja koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u plazmi te stoga može osobito koristiti hipertenzivnim bolesnicima s istodobnom hiperlipidemijom.

Primjena doksazosina u bolesnika sa simptomatskom BHP dovodi do značajnog poboljšanja urodinamike i simptoma. Taj učinak je posljedica selektivne blokade alfa-adrenergičkih receptora smještenih u mišićnoj stromi i kapsuli prostate kao i na vratu mjehura.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene u ljudi (mladi muškarci ili starije osobe oba spola) apsorpcija doksazosina je dobra i bioraspoloživost iznosi oko dvije trećine primijenjene doze.

Biotransformacija/eliminacija

Otprilike 98% doksazosina se veže na proteine plazme.

Doksazosin se opsežno metabolizira u ljudi i ispitivanih životinjskih vrsta, a izlučuje se pretežno fecesom.

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

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

Iskustva s primjenom doksazosina u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, kao i o učinku lijekova koji utječu na jetreni metabolizam (npr. cimetidin) su ograničena. U kliničkoj studiji provedenoj na 12 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, oralna primjena pojedinačne doze doksazosina rezultirala je povećanjem AUC za 43% i smanjenjem prividnog oralnog klirensa za 40%. Kao i drugi lijekovi koji se u potpunosti metaboliziraju u jetri, i doksazosin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4.).

Doksazosin se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je primarni put eliminacije preko CYP3A4, međutim u eliminaciju su također uključeni metabolički putevi preko CYP2D6 i CYP2C9, ali u manjem opsegu.

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 na životinjama.

Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, zabilježeno je smanjeno fetalno preživljenje u životinja pri dozama približno 300 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude.

Ispitivanja na ženkama štakora kojima je primijenjena jednokratna oralna doza radioaktivnog doksazosina ukazuju na to da se doksazosin nakuplja u mlijeku u maksimalnoj koncentraciji otprilike 20 puta većoj od koncentracije u plazmi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

DOXA 2 mg tablete: 20 (1x20) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
DOXA 4 mg tablete: 20 (1x20) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

DOXA 2 mg tablete: HR-H-416026934
DOXA 4 mg tablete: HR-H-830967531

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. veljače 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2019.