

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Tonocardin  
2 mg, tableta  
4 mg, tableta  
doksazosin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 2 mg ili 4 mg doksazosina (u obliku doksazosin-mesilata).

Svaka tableta od 2 mg sadrži 40mg laktoze.

Svaka tableta od 4 mg sadrži 80mg laktoze.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tonocardin 2 mg tablete su bijele, okrugle bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim PLIVA na drugoj strani.

Tonocardin 4 mg tablete su bijele, okrugle bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Benigna hiperplazija prostate*

Tonocardin je indiciran u liječenju 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 u liječenju hipertenzije i može poslužiti kao početni lijek za kontrolu krvnog tlaka u većine bolesnika. U bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani jednim antihipertenzivnim lijekom, doksazosin se može primijeniti u kombinaciji s ostalim lijekovima, npr. s tiazidnim diuretikom, blokatorom beta-adrenergičnih receptora, blokatorima kalcijevih kanala ili ACE-inhibitorima.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### *Benigna hiperplazija prostate*

Početna doza doksazosina iznosi 1 mg jedanput na dan, da bi se umanjila mogućnost posturalne hipotenzije i/ili sinkope. Ovisno o urodinamici i simptomima benigne hiperplazije prostate svakog pojedinog bolesnika, doza se nadalje može povećati na 2 mg, a zatim na 4 mg, sve do najveće preporučene doze od 8 mg na dan. Preporučeno razdoblje titriranja je 1-2 tjedna. Uobičajena preporučena doza iznosi 2 do 4 mg na dan.

##### *Hipertenzija*

Tonocardin se uzima jedanput na dan. Liječenje se započinje s 1 mg da bi se umanjila mogućnost posturalne hipotenzije i/ili sinkope. 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.

##### *Upotreba u djece*

Učinkovitost i neškodljivost doksazosina u djece nije ustanovljena.

## Stariji

Starijim se bolesnicima daje uobičajena doza za odrasle.

### *Bolesnici s poremećajem bubrežne funkcije*

Budući da farmakokinetika doksazosina u bolesnika s poremećajem bubrežne funkcije nije promijenjena, preporučene su uobičajene doze. Doksazosin se ne može dijalizirati.

### *Bolesnici s poremećajem jetrene funkcije*

Iskustva s primjenom doksazosina u bolesnika s poremećajem jetrene funkcije, kao i iskustva o učinku lijekova koji utječu na metabolizam jetre su ograničena. Poput ostalih lijekova koji se u potpunosti metaboliziraju u jetri, doksazosin s oprezom valja primjenjivati u bolesnika s dokazano oštećenom jetrenom funkcijom (vidi poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

## 4.3. Kontraindikacije

Doksazosin je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na doksazosin, ostale kinazoline (prazosin, terazosin) ili na bilo koji sastojak lijeka.

Pacijenti s BHP koji su hipotenzivni ili u anamnezi imaju podatak o ortostatnoj hipotenziji, ne bi trebali uzimati doksazosin.

Ne preporučuje se primjena doksazosina kod pacijenata s benignom hiperplazijom prostate i pridruženom kongestijom gornjeg mokraćnog trakta, kroničnom mokraćnom infekcijom ili kamencima mokraćnog mjehura.

Također se doksazosin ne smije koristiti kod bolesnika s preljevnim mokraćnim mjehurom, anurijom ili progresivnim bubrežnim zatajenjem.

Također se doksazosin ne smije koristiti kod bolesnika hipotenzijom.

Kontraindicirana je primjena doksazosina tokom dojenja (vidjeti poglavlje 4.6).

Studije u životinja su pokazale da se doksazosin nakuplja u majčinu mlijeku. Obzirom da klinička neškodljivost doksazosina tokom dojenja nije ustanovljena, doksazosin je kontraindiciran u dojilja.

## 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

### *Posturalna hipotenzija / Sinkopa*

Kod svih blokatora alfa receptora, u veoma se malom postotku bolesnika pojavila posturalna hipotenzija u vidu omaglice i slabosti ili rijetko gubitka svijesti (sinkope), posebno u početku liječenja (vidi poglavlje 4.2 Doziranje i način upotrebe). Prilikom započinjanja liječenja bilo kojim učinkovitim blokatorom alfa receptora, bolesnika treba savjetovati kako da izbjegne simptome posturalne hipotenzije i koje mjere treba poduzeti ukoliko se pojave. Bolesnika treba upozoriti da izbjegava situacije koje za posljedicu mogu imati ozljede ukoliko se pojave omaglica ili slabost tokom liječenja doksazosinom.

Zbog njegovih vazodilatacijskih učinaka, doksazosin treba s oprezom primjenjivati u sljedećim stanjima: plućni edem uzrokovan aortnom ili mitralnom stenozom, srčano zatajenje s velikim udarnim volumenom, zatajenje desnog srca uzrokovano plućnom embolijom ili perikardijalnim izljevom, zatajenje lijevog srca s niskim tlakom punjenja.

### *Korištenje PDE-5 inhibitora:*

Istodobna primjena fosfodiesteraze-5-inhibitori (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil) i doksazosina može dovesti do simptomatske hipotenzije u nekih bolesnika. Kako bi se smanjio rizik za razvoj posturalne hipotenzije pacijenta treba stabilan na alfa-blokator terapiji prije pokretanja korištenje fosfodiesteraze-5-inhibitori. Osim toga, preporuča se krenuti sa fosfodiesteraze-5-inhibitora s najmanjom mogućom dozom i poštovati 6-satni interval od unosa doksazosina.

### *Poremećaj jetrene funkcije*

Poput ostalih lijekova koji se u potpunosti metaboliziraju u jetri, doksazosin s oprezom valja primjenjivati u bolesnika s dokazano smanjenom jetrenom funkcijom (vidi poglavlje 4.2 Doziranje i način upotrebe).

### *Operacija katarakte*

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (Intraoperative Floppy Syndrome, IFIS, varijanta sindroma male pupile) je uočen za vrijeme operacije katarakte u bolesnika koji se liječe ili su predhodno bili liječene sa tamsulozinom. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi ovog sindroma i kod liječenja drugim blokatorima alfa -1 receptora, stoga se ne može isključiti mogućnost da ta cijela skupina lijekova može izazvati takav učinak. IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija prilikom operacije katarakte, stoga kirurga prije same operacije treba obavjestiti o sadašnjem ili predhodnom liječenju blokatorima alfa-1 receptora.

Tonocardin tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Doksazosin ima visok afinitet za bjelančevine plazme (98% doksazosina se veže za bjelančevine plazme). In vitro ispitivanja humane plazme su pokazala da doksazosin nema utjecaja na vezivanje digoksina, fenitoina, varfarina ili indometacina za bjelančevine plazme. Doksazosin je klinički primjenjivian bez štetnih interakcija s tiazidnim diureticima, furosemidom, blokatorima beta-adrenergičnih receptora, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima, oralnim hipoglikemicima, urikozuricima ili antikoagulantima.

U otvorenom randomiziranom, placebo kontroliranom pokusu u 22 zdravih muških dobrovoljaca, data je jedna 1 mg doza doksazosin na dan i četverodnevni oralni režim cimetidina (400 mg dva puta dnevno). Rezultiralo je 10% povećanje prosječne AUC doksazosina, i ne statistički značajne promjene u Cmax i poluživotu doksazosina. 10% povećanje AUC doksazosina s cimetidinom je u odnosu na intersubjektne varijacije (27%) srednje AUC za doksazosin s placebom.

### **4.6. Trudnoća i dojenje**

#### *Trudnoća*

Iako studije na životinjama nisu pokazale teratogeni učinak, uočeno je smanjeno fetalno preživljavanje kod primjene ekstremno visokih doza u životinja. Te su doze bile otprilike oko 300 puta veće od maksimalnih preporučenih humanih doza. Budući da nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija u trudnica, neškodljivost doksazosina tokom trudnoće još nije utvrđena. Zbog toga tokom trudnoće doksazosin valja primjenjivati samo kada je prema liječnikovu mišljenju, potencijalna korist veća od rizika.

#### *Dojenje*

Primjena doksazosina tokom dojenja je kontraindicirana (vidi poglavlje 4.3 Kontraindikacije).

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima može biti smanjena, posebno u početku liječenja.

### **4.8. Nuspojave**

#### *Benigna hiperplazija prostate*

Tokom kontroliranih kliničkih studija u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate uočene su slične nuspojave kao i u bolesnika s hipertenzijom.

Učestalost je definirana prema kategorijama: vrlo često (> 1/10), često ( $\geq 1/1000$  i <1/10), manje često ( $\geq 1/1000$  i <1/100, rijetko (<1/10000) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10),	Manje često (≥1/1000 i <1/100),	Rijetko <1/10000	Nije poznato
Istraživanja			Povećanje tjelesne mase		
Srčani poremećaji		Palpitacija, tahikardija	Angina pectoris, miokardijalni infarkt, srčane aritmije	bradikardija	
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Leukopenija, trombocitopenija	
Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica, glavobolja	Posturalna omaglica, parestezija, somnolenca	Cerebrovaskularni događaj, hipostezija (smanjena osjetljivost kože), sinkopa, tremor		
Poremećaji oka				Zamagljen vid	Sindrom meke šarenice
Poremećaji slušnog sistema		vertoglavica	tinitus		
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredorprsja		Bronhitis, kašalj, dispneja, rinitis	epistaksa	bronhospazam	
Poremećaji probavnog sistema		dispepsija, abdominalna bol, suha usta, proljev, mučnina	Zatvor, vjetrovi, povraćanje, gastroenteritis		Poremećaj osjeta okusa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		Cistitis, urinarna inkontinencija	Disurija, hematurija, poremećaj učestalosti mokrenja, poliurija	Poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, povećana diureza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus	Svrbež, alopecija, purpura	urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bolest u leđima, mijalgija	Artalgija, grčevi, slabost mišićna		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija,	Povećan apetit, gubitak težine		
Infekcije i infestacije		Infekcije dišnih puteva i urinarnog trakta			
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija, posuralna hipertenzija	valunzi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, bol u prsima, simptomi koja nalikuju gripi, periferni	Bol, edem lica		

		edem, zamor, opća slabost			
Imunološki sistem			Alergijske reakcije		
Poremećaji jetre			Abnormale vrijednosti jetrenih testova	Holestaza, hepatitis, žutica	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke			impotencija	Ginekomastija, priapizam	Retrogradna ejakulacija
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, insomnija, nervoza	Agitacija, depresija		

#### 4.9. Predoziranje

Ako se pri predoziranju pojavi hipotenzija, bolesnika treba smjestiti u ležeći položaj s glavom naniže. Ako ustreba, mogu se primijeniti ostale suportivne mjere. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju te, ukoliko je potrebno, primijeniti suportivne mjere. Budući da se doksazosin velikim dijelom veže za plazmatske bjelančevine, dijaliza nije indicirana.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

*Farmakoterapijska skupina:*

C02CA04 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sistem; Antihipertenzivi; Antiadrenergici koji djeluju periferno; Blokatori alfa-adrenergičkih receptora.

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 aktivatora tkivnog plazminogena. Doksazosin poboljšava i osjetljivost na inzulin u bolesnika s ovim poremećajem.

Uz svoj antihipertenzivni učinak, doksazosin je u dugotrajnim studijama uzrokovao umjereno smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u plazmi, i stoga može biti od posebne koristi hipertenzivnim bolesnicima s hiperlipidemijama.

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

#### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene (mladi odrasli muškarci ili starije osobe oba spola) doksazosin se dobro apsorbira, a bioraspoloživost je oko dvije trećine primijenjene doze. Otprilike 98% doksazosina se veže na bjelančevine plazme.

Opsežno se metabolizira izlučujući se uglavnom stolicom.

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

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

Iskustva s primjenom doksazosina u jetrenih bolesnika, kao i o učinku lijekova koji utječu na jetreni metabolizam su ograničena.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci, dobiveni uobičajenim animalnim studijama farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti, ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Za dodatne informacije vidi poglavlje 4.3 Kontraindikacije i 4.6 Trudnoća i dojenje.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrij škroboglikolat

Celuloza mikrokristalna

Laktoza

Magnezij stearat

Natrij laurilsulfat

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nema.

### 6.3. Rok trajanja

48 mjeseci.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 ° C.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

PVC / PVDC // Al blister; 2 blistera, svaki s 10 tableta.

### 6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka.

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

## 7. Naziv i adresa proizvođača

(administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet)

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

PLIVA.d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

## 8. Broj i datum odobrenju za stavljanje lijeka u promet

Tonocardin, 20 x 2 mg: 04-07.2-9080/11 od 29.05.2012.

Tonocardin, 20 x 4 mg: 04-07.2-9081/11 od 29.05.2012.