

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoxon 2 mg tablety

Zoxon 4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zoxon 2 mg: jedna tableta obsahuje doxazosinum 2 mg (ve formě doxazosini mesilas 2,425 mg).

Zoxon 4 mg: jedna tableta obsahuje doxazosinum 4 mg (ve formě doxazosini mesilas 4,85 mg).

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa a sodík.

Zoxon 2 mg: jedna tableta obsahuje 40 mg laktosy a 0,06 mg sodíku.

Zoxon 4 mg: jedna tableta obsahuje 80 mg laktosy a 0,12 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku:

Zoxon 2 mg: téměř bílé podlouhlé tablety o velikosti přibližně 9 x 4,5 mm, na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženými znaky ZX a 2.

Zoxon 4 mg: téměř bílé podlouhlé tablety o velikosti přibližně 12 x 6 mm, na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženými znaky ZX a 4.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Přípravek Zoxon je indikován k léčbě hypertenze a lze jej použít v monoterapii ke kontrole krevního tlaku u většiny pacientů. Nedosáhne-li se dostatečné kontroly krevního tlaku podáváním přípravku v monoterapii, lze jej kombinovat s thiazidovými diuretiky, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory ACE.

Benigní hyperplazie prostaty

Přípravek Zoxon je indikován k léčbě sníženého průtoku moči a příznaků spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH). Přípravek Zoxon může být použit jak u pacientů s hypertenzí, tak u normotenzních pacientů s benigní hyperplazií prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Zoxon může být podáván ráno nebo večer.

Hypertenze

Přípravek Zoxon se užívá jednou denně: počáteční dávka je 1 mg, aby se minimalizovala možnost posturální hypotenze a/nebo synkopy (viz bod 4.4). Za 1-2 týdny může být dávka v případě potřeby zvýšena na 2 mg a dále, pokud je nezbytné, na 4 mg. U většiny pacientů, kteří odpovídají na léčbu přípravkem Zoxon, je dostatečná dávka 4 mg a nižší. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 8 mg nebo na 16 mg, což je maximální doporučená dávka.

Benigní hyperplazie prostaty

Doporučená počáteční dávka je 1 mg 1 x denně, aby se minimalizovala možnost posturální hypotenze a/nebo synkopy (viz bod 4.4). V závislosti na individuálním hodnocení urodynamiky a symptomatologii BPH lze dávku zvýšit na 2 mg, poté na 4 mg a nakonec až na maximální doporučenou denní dávku 8 mg. Doporučovaný titrační interval je 1-2 týdny. Obvyklá doporučená dávka je 2-4 mg denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost doxazosinu při používání u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Starší pacienti

Není třeba úprava dávkování.

Porucha funkce jater/ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Jelikož farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nevykazuje žádné změny, doporučuje se použít obvyklou dávku pro dospělé. Doxazosin není dialyzovatelný.

Pacienti s poruchou funkce jater

Existují pouze omezené údaje týkající se pacientů s poruchou funkce jater a účinku léčivých látek, o nichž je známo, že ovlivňují metabolismus jater (např. cimetidin). Stejně jako u jiných léčivých látek plně metabolizovaných játry, má být přípravek Zoxon podáván nemocným s prokázanou poruchou funkce jater s opatrností (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Zoxon je kontraindikován:

- 1) u hypersenzitivity na léčivou látku nebo na jiné chinazoliny (např. prazosin, terazosin) nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- 2) u pacientů s ortostatickou hypotenzí v anamnéze.
- 3) u pacientů s benigní hyperplazií prostaty a s přidruženým městnáním v horních močových cestách, s chronickou infekcí močových cest nebo močovými kameny.
- 4) u pacientů s hypotenzí (týká se pouze indikace benigní hyperplazie prostaty).

Doxazosin je kontraindikován v monoterapii u pacientů trpících buď „přetékáním“ močového měchýře, nebo anurií s či bez progresivní insuficience ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Posturální hypotenze/synkopa

Zahájení léčby - Vzhledem k vlastnostem doxazosinu jako alfa-blokátoru mohou pacienti zaznamenat posturální hypotenzi projevující se závratěmi a slabostí nebo ve vzácných případech ztrátou vědomí (synkopa), a to zejména při zahájení léčby (viz bod 4.2). Proto je vhodnou lékařskou praxí monitorování krevního tlaku po zahájení léčby, aby se minimalizovala možnost posturálních účinků.

Při zahájení léčby jakýmkoli účinným alfa-blokátorem má být pacient informován, jak se vyvarovat příznakům posturální hypotenze a jaká opatření učinit, pokud se tyto příznaky objeví. Pacient má být upozorněn, aby zabránil situacím, kdy by mohlo dojít ke zranění v případě, že by se u něj vyskytly závratě nebo slabost během zahájení léčby přípravkem Zoxon.

Použití u pacientů s akutním onemocněním srdce

Stejně jako u ostatních antihypertenziv s vazodilatačním účinkem je u následujících akutních stavů při podávání přípravku Zoxon třeba opatrnosti:

- edém plic způsobený aortální nebo mitrální stenózou
- srdeční selhání při vysokém srdečním výdeji
- pravostranné srdeční selhání způsobené plicní embolií nebo perikardiálním výpotkem
- levokomorové srdeční selhání s nízkým plicním tlakem.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Tak jako u jiných léků plně metabolizovaných játry má být přípravek Zoxon podáván nemocným s prokázanou poruchou funkce jater s opatrností (viz bod 4.2). Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, proto se podávání těmto pacientům nedoporučuje.

Užití s PDE-5 inhibitory

Opatrnosti je třeba při souběžném podání doxazosinu a PDE-5 inhibitorů (např. sildenafil, tadalafil a vardenafil), které může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii, protože obě látky mají vazodilatační efekt. Ke snížení rizika ortostatické hypotenze je doporučeno zahájit léčbu PDE-5 inhibitory pouze tehdy, pokud je pacient hemodynamicky stabilizován na léčbě alfa-blokátory. Dále je doporučeno zahájit léčbu PDE-5 inhibitory nejnižší možnou dávkou a dodržet 6hodinový interval od podání doxazosinu. Nebyly provedeny žádné studie s tabletami doxazosinu s prodlouženým uvolňováním léčivé látky.

Použití u pacientů podstupujících operaci šedého zákalu

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosinem. Ojedinele byly hlášeny i případy u jiných alfa-1-blokátorů a není tedy možné vyloučit účinek látek z celé této skupiny. Jelikož IFIS může vést ke zvýšení komplikací během operace šedého zákalu u pacientů v současnosti nebo v minulosti léčených alfa-1-blokátory, má být oční chirurg o této skutečnosti obeznámen před provedením výkonu.

Priapismus

Prodloužená erekce a priapismus byly během postmarketingového sledování hlášeny v souvislosti s léčbou alfa-1-blokátory, včetně doxazosinu. Pokud není priapismus léčen ihned, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence, proto musí pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

Sledování kvůli karcinomu prostaty

Karcinom prostaty způsobuje mnoho příznaků spojených s BPH a tato dvě onemocnění mohou probíhat současně. Proto se před zahájením léčby příznaků BPH doxazosinem musí vyloučit karcinom prostaty.

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

PDE-5 inhibitory (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil):

Souběžné podání doxazosinu a PDE-5 inhibitorů může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.4). Nebyly provedeny žádné studie s lékovými formami doxazosinu s prodlouženým uvolňováním léčivé látky.

Většina (98 %) doxazosinu cirkulujícího v plazmě se váže na plazmatické bílkoviny. Údaje získané ve studiích s lidskou plazmou *in vitro* ukazují, že doxazosin nijak neovlivňuje vazbu na plazmatické bílkoviny u testovaných látek (digoxin, fenytoin, warfarin, ani indometacin).

Bez jakýchkoli nežádoucích lékových interakcí byl konvenční doxazosin podáván v klinických studiích s thiazidovými diuretiky, furosemidem, beta-blokátory, nesteroidními antirevmatiky (NSAID), antibiotiky, perorálními antidiabetiky, urikosurickými přípravky a antikoagulancii. Nicméně data oficiálních interakčních studií nejsou k dispozici.

In vitro studie naznačují, že doxazosin je substrátem cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4). Opatrnosti je třeba při souběžném podání doxazosinu se silnými CYP 3A4 inhibitory, jako jsou klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin nebo vorikonazol (viz bod 5.2).

Doxazosin zesiluje účinky na snížení krevního tlaku jiných alfa-blokátorů a antihypertenziv.

V otevřené, randomizované, placebem kontrolované studii s 22 zdravými dobrovolníky (muži) vedlo podání jedné dávky 1 mg doxazosinu první den čtyřdenního režimu podávání perorálního cimetidinu (v dávce 400 mg dvakrát denně) k vzestupu průměrné AUC doxazosinu o 10 % a nevedlo k žádným statisticky významným změnám průměrného C_{max} a průměrného biologického poločasu doxazosinu. 10 % zvýšení průměrné AUC doxazosinu při jeho podání s cimetidinem se pohybuje v rámci rozptylu mezi jednotlivými subjekty (27 %) průměrné AUC pro doxazosin podávaný s placebem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pro indikaci hypertenze

Těhotenství

Protože nebyly provedeny žádné odpovídající a dobře kontrolované studie u těhotných žen, nebyla bezpečnost užívání doxazosinu během těhotenství určena. Proto by přípravek Zoxon měl být těhotným ženám podán pouze tehdy, převáží-li podle názoru lékaře možný prospěch nad potenciálním rizikem. I když nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky při testování na zvířatech, bylo při podání extrémně vysokých dávek zvířatům zjištěno snížené přežívání plodu (viz bod 5.3).

Kojení

U lidí byla prokázána velmi nízká exkrece doxazosinu do mateřského mléka (s odpovídající dávkou pro dítě méně než 1 %), nicméně údaje jsou velmi omezené. Riziko pro novorozence nebo kojence nelze vyloučit, proto má být doxazosin podáván pouze tehdy, pokud podle názoru lékaře možný prospěch převáží nad potenciálním rizikem.

Pro indikaci benigní hyperplazie prostaty

Neuplatňuje se.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zvláště na začátku léčby může být snížena schopnost vykonávat aktivity, jako je obsluha strojů nebo řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Hypertenze

V klinických studiích zahrnujících pacienty s hypertenzí byly nejčastější reakce spojené s léčbou doxazosinem posturálního typu (zřídka spojené s omdlíváním) nebo nespecifické.

Benigní hyperplazie prostaty

Zkušenosti z klinických studií u BPH ukazují podobný profil nežádoucích účinků jako u hypertenze.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky doxazosinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	časté	infekce dýchacích cest, infekce močového traktu
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	leukopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	méně časté	alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	anorexie, dna, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	méně časté	úzkost, deprese, nespavost, agitovanost, nervozita
Poruchy nervového systému	časté	závratě, bolest hlavy, somnolence
	méně časté	cerebrovaskulární příhoda, hyperstezie, synkopa, tremor
	velmi vzácné	posturální závratě, parestzie
Poruchy oka	velmi vzácné	rozmazané vidění
	není známo	syndrom plovoucí duhovky (viz bod 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo
	méně časté	tinnitus
Srdeční poruchy	časté	palpitace, tachykardie
	méně časté	angina pectoris, infarkt myokardu
	velmi vzácné	bradykardie, srdeční arytmie
Cévní poruchy	časté	hypotenze, posturální hypotenze
	velmi vzácné	zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	bronchitida, kašel, dyspnoe, rýma
	méně časté	epistaxe
	velmi vzácné	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	časté	bolest břicha, dyspepsie, sucho v ústech, nauzea
	méně časté	zácpa, průjem, meteorismus, zvracení, gastroenteritida

Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	abnormální jaterní testy
	velmi vzácné	cholestáza, hepatitida, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	svědění
	méně časté	kožní vyrážka
	velmi vzácné	alopecie, purpura, urtikarie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	bolest zad, myalgie
	méně časté	artralgie
	vzácné	svalové křeče, svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	časté	zánět močového měchýře, inkontinence moči
	méně časté	dysurie, hematurie, časté močení
	vzácné	polyurie
	velmi vzácné	poruchy mikce, nykturie, zvýšená diuréza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	impotence
	velmi vzácné	gynekomastie, priapismus
	není známo	retrográdní ejakulace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	astenien, bolest na hrudi, příznaky podobné chřipce, periferní edém
	méně časté	bolest, otok obličeje
	velmi vzácné	únava, malátnost,
Vyšetření	méně časté	zvýšení tělesné hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pokud předávkování vede k hypotenzi, má být pacient neprodleně uložen do polohy vleže na zádech s hlavou položenou níže než nohy. V individuálních případech mají být podle vhodnosti poskytnuta další podpůrná opatření.

Není-li toto opatření adekvátní, je nutné v případě šoku nejprve použít objemové expandéry. V případě potřeby by se poté měl použít vazopresor. Je nutné sledovat a v případě potřeby podporovat funkci ledvin.

Jelikož se doxazosin ve velké míře váže na bílkoviny, není dialýza indikovaná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzivum, ATC kód: C02CA04

Mechanismus účinku

Doxazosin je silný a selektivní antagonist post-synaptických alfa-1-adrenoreceptorů. Tento účinek se projevuje poklesem systémového krevního tlaku. Pozitivní účinek na benigní hyperplazii prostaty se vysvětluje selektivní bloádou adrenergických alfa-1-receptorů lokalizovaných v muskulárním stromatu a pouzdře prostaty a v oblasti hrdla močového měchýře.

Farmakodynamické účinky

Doxazosin nevykazuje metabolické nežádoucí účinky a je vhodný pro podávání pacientům s diabetem mellitem, dnou a inzulinovou rezistencí.

Doxazosin je vhodný k podávání pacientům s astmatem, hypertrofií levé komory a u starších pacientů. Bylo prokázáno, že léčba doxazosinem vede k regresi hypertrofie levé komory, inhibici agregace trombocytů a zvýšení účinnosti aktivátoru tkáňového plasminogenu. Doxazosin navíc zlepšuje citlivost na inzulin, je-li snížena.

Doxazosin v dlouhodobých studiích vykazoval kromě antihypertenzního účinku i mírné snížení koncentrací celkového plazmatického cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů, a proto může být zvláště přínosný pro hypertenzní pacienty se souběžnou hyperlipidemií.

Podávání doxazosinu pacientům se symptomatickou BPH vede k signifikantnímu zlepšení urodynamiky a symptomů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Doxazosin se po perorálním podání u lidí (mladí dospělí muži nebo starší obou pohlaví) dobře vstřebává a přibližně dvě třetiny dávky jsou biologicky dostupné.

Biotransformace/eliminace

Přibližně 98 % doxazosinu se váže na plazmatické bílkoviny. Doxazosin se rozsáhle metabolizuje, vylučuje se převážně stolicí.

Průměrný plazmatický eliminační poločas je 22 hodin, což umožňuje podávání jednou denně.

Po perorálním podání doxazosinu jsou plazmatické koncentrace jeho metabolitů nízké. Nejaktivnější (6' hydroxy) metabolit je u lidí přítomný v ¼ plazmatické koncentrace mateřské látky, což naznačuje, že hlavní antihypertenzivní účinek má doxazosin.

Existují pouze omezené údaje týkající se pacientů s poruchou funkce jater a účinku léčivých látek, o nichž je známo, že ovlivňují metabolismus jater (např. cimetidin). V klinické studii u 12 nemocných se středním stupněm jaterního poškození došlo po podání jednotlivé dávky doxazosinu k vzestupu AUC o 43 % a snížení clearance o 40 %. Jako u všech přípravků, které se plně metabolizují v játrech, vyžaduje podání doxazosinu pacientům s poruchou funkce jater zvýšenou opatrnost (viz bod 4.4.).

Doxazosin se primárně metabolizuje O-demethylací a hydroxylací. Doxazosin je extenzivně metabolizován játry. *In vitro* studie naznačují, že primární metabolická cesta pro eliminaci je přes CYP 3A4; nicméně do eliminace jsou zapojeny také metabolické cesty přes CYP 2D6 a CYP 2C9, ale v menším rozsahu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity a kancerogenity na zvířatech neprokázaly zvláštní riziko pro lidi.

Přestože v testech na zvířatech nebyla prokázána teratogenita, bylo při dávkách přibližně 300krát vyšších, než je maximální doporučená dávka u lidí, pozorováno snížení přežívání plodů. Studie u potkanů po podání radioaktivně značeného doxazosinu ukazují, že doxazosin se akumuluje v potkaním mateřském mléce v maximální koncentraci přibližně 20krát vyšší, než je mateřská plazmatická koncentrace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza
granulovaná mikrokrytalická celulóza
laktosa
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
natrium-lauryl-sulfát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr Al/PVC/PVDC bílý, neprůhledný, krabička.

Velikost balení:

Zoxon 2 mg: 10, 30 a 90 tablet.

Zoxon 4 mg: 30, 90, 98, 100 a 105 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zoxon 2 mg: 58/657/99-C

Zoxon 4 mg: 58/658/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 10. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 6. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 3. 2022