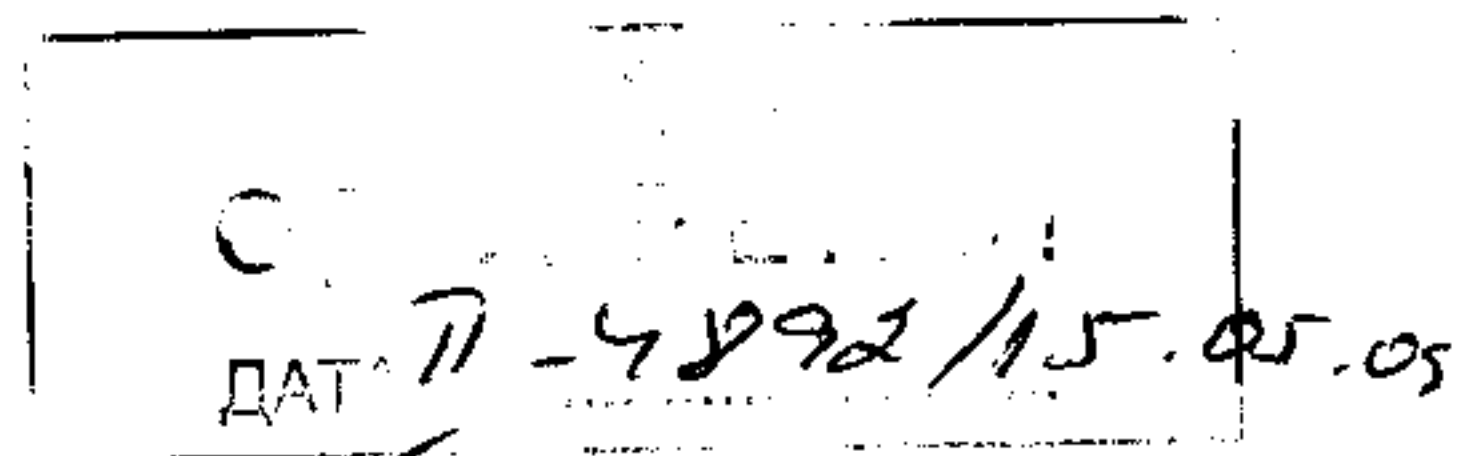


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**НУХАЗИН**  
**ХИКСАЗИН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Нухазин 4 mg prolonged release tablets

Хиксазин 4 mg таблетки с удължено освобождаване



**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg доксазозин (*doxazosin*) под формата на мезилат.

За пълен списък на помощните вещества виж точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки с удължено освобождаване

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки с надпис „DL”.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

- Есенциална хипертензия
- Симптоматично лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата.

**4.2. Дозировка и метод на приложение**

Нухазин таблетки с удължено освобождаване могат да се приемат със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Таблетките с удължено освобождаване не трябва да се дъвчат, разчупват или смачкват.

Максималната препоръчвана доза е 8 mg доксазозин веднъж дневно.

*Есенциална хипертензия:*

Възрастни: Обикновено 4 mg доксазозин веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи на 8 mg веднъж дневно.

Нухазин таблетки с удължено освобождаване може да се прилага като монотерапия или в комбинация с друг лекарствен продукт, напр. тиазиден диуретик, бета адренорецепторен блокер, калциев антагонист или ACE инхибитор.

*Симптоматично лечение на хиперплазия на простатата:*



Възрастни: Обикновено 4 mg доксазозин веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи на 8 mg веднъж дневно.

Нухазин таблетки с удължено освобождаване може да се прилага при хипертензивни или нормотензивни пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), тъй като промените в артериалното налягане при нормотензивни пациенти са клинически незначими. При хипертензивни пациенти двете състояния се лекуват едновременно.

*Пациенти в старческа възраст:* Същата доза като при възрастните.

*Пациенти с бъбречно увреждане:* Тъй като няма промени във фармакокинетиката при пациенти с увредена бъбречна функция и няма данни, че доксазозин влошава налично бъбречно увреждане, при тези пациенти може да се използва обичайната доза.

*Пациенти с чернодробно увреждане:* Доксазозин трябва да се прилага особено внимателно при пациенти с данни за увредена чернодробна функция. Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това употребата на доксазозин не се препоръчва (виж точка 4.4).

*Деца и юноши:* Нухазин таблетки с удължено освобождаване не се препоръчват при пациенти под 18-годишна възраст.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество, към други хиназолини (напр. празозин, теразозин) или към някое от помощните вещества
- Доброкачествена хиперплазия и едновременно наличие на застой в горните пикочни пътища, хронични инфекции на пикочните пътища или камъни в пикочния мехур
- Преливащ пикочен мехур, анурия или прогресираща бъбречна недостатъчност
- Анамнеза за езофагеална или стомашно-чревна обструкция или намален диаметър на лумена на стомашно-чревния тракт
- Кърмене

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Пациенти с остро сърдечно заболяване:*

Доксазозин трябва да се прилага предпазливо при пациенти със следните остри сърдечни заболявания:

- Белодробен оток в резултат на аортна или митрална стеноза
- Сърдечна недостатъчност с висок дебит
- Десностранна сърдечна недостатъчност в резултат на белодробен емболизъм или перикарден излив
- Левокамерна сърдечна недостатъчност с ниско налягане на напълване



При хипертензивни пациенти с един или повече допълнителни рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване доксазозин трябва да се прилага като монотерапия от първа линия на лечение на хипертензията поради евентуално повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност.

При започване на терапията или увеличаване на дозата пациентът трябва да се наблюдава с оглед минимизиране на възможността от възникване на ортостатични ефекти, напр. хипотензия и синкоп. При пациенти, лекувани за доброкачествена хиперплазия на простатата без хипертензия, средните промени на артериалното налягане са малки, но хипотензия, замайване, умора са наблюдавани при 10-20% от болните, а оток и диспнея възникват при под 5% от пациентите. Специално внимание трябва да се обърне на болни с хипотензия или пациенти с известни ортостатични нарушения, които приемат доксазозин за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП). Те трябва да са информирани относно евентуалния риск от наранявания и предпазните мерки за минимизиране на ортостатичните симптоми.

*Пациенти с чернодробно увреждане:*

Доксазозин трябва да се прилага внимателно при пациенти с признаци на леко до умерено чернодробно увреждане (виж точка 5.2). Тъй като няма клиничен опит с пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, употребата при такива пациенти не се препоръчва. Препоръчва се предпазливост и когато доксазозин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които може да повлияят чернодробния метаболизъм (напр. циметидин).

Доксазозин трябва да се прилага внимателно при пациенти с диабетна вегетативна невропатия.

Доксазозин може да повлияе активността на плазмения ренин и екскрецията на ванилилбадемова киселина в урината. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на данните от лабораторните изследвания.

По време на операция на катаракта е наблюдаван „интраоперативен синдром на вялия ирис“ (ИСВИ / IFIS, вариант на синдрома на малката зеница) при някои пациенти, които се лекуват или са лекувани преди това с тамсулозин. Получени са също и съобщения с други алфа-1 блокери и възможността за наличие на такъв ефект за този клас лекарства не може да се изключи. Тъй като ИСВИ може да доведе до усложнения по време на операцията на катаракта, хирургът-офталмолог трябва да е уведомен преди операцията за употребата на алфа-1 блокери в момента или в миналото.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Доксазозин се свързва в голяма степен с плазмените протеини (98%). Данните *in vitro* от човешка плазма показват, че доксазозин не оказва ефект върху свързването с протеините на дигоксин, варфарин, фенитоин или индометацин. Доксазозин е прилаган едновременно с тиазидни диуретици, фуросемид, бета-блокери, антибиотици, перорални хипогликемизиращи средства, урикозурици



средства или антикоагуланти без нежелани лекарствени взаимодействия. Доксазозин потенцира хипотензивния ефект на другите антихипертензивни средства. Нестероидните антиревматични средства или естрогените може да намалят антихипертензивния ефект на доксазозин. Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на доксазозин. Доксазозин може да понижи артериалното налягане и съдовите реакции към допамин, ефедрин, адреналин, метараминол, метоксамин и фенилефрин.

Едновременното приложение на доксазозин с инхибитор на PDE-5 (напр. силденафил, тадалафил, варденафил), прилагани при еректилна дисфункция, трябва да се извършва предпазливо, защото то може да доведе до симптоматична хипотензия при някои пациенти.

Не са проучени взаимодействията със средства, повлияващи чернодробния метаболизъм.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни от употреба на доксазозин при бременни жени. Проучванията при животни са показали намалена фетална преживяемост при високи дози (виж точка 5.3.). Нухазин таблетки с удължено освобождаване не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Употребата на Нухазин таблетки с удължено освобождаване е противопоказана по време на кърмене, тъй като лекарственият продукт кумулира в млякото на кърмещи плъхове (виж точка 5.3) и няма информация относно екскрецията на лекарствения продукт в кърмата при човека. Кърменето трябва да се спре, ако лечението с Нухазин таблетки с удължено освобождаване не може да се избегне.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Нухазин таблетки с удължено освобождаване има умерен ефект върху способността за шофиране или работа с машини, особено в началото на терапията.

#### **4.8 Нежелани ефекти**

Появата на нежелани реакции се дължи предимно на фармакологичните свойства на лекарствения продукт. Повечето от нежеланите реакции са преходни.

Профилът на нежеланите реакции по време на клиничните изпитвания при пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата отговаря на този, наблюдаван при болните с хипертензия.

Нежеланите реакции, които се считат поне възможно свързани с лечението, са изброени по-долу в съответствие със системно-органната класификация и с абсолютната честота. Нежеланите реакции се определят като много често



( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

*Сърдечни нарушения:*

Чести: сърцебиене, болка в гърдите

Нечести: аритмия, стенокардия, брадикардия, тахикардия, миокарден инфаркт

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*

Много редки: понижение на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите

*Нарушения на нервната система:*

Чести: мускулни спазми, умора, неразположение, главоболие, сънливост

Нечести: тремор, мускулна скованост

Редки: парестезии

*Нарушения на очите:*

Чести: нарушения на акомодацията

Нечести: сълзотечение, фотофобия

Редки: размазано зрение

*Нарушения на ухото и лабиринта:*

Нечести: шум в ушите

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Чести: диспнея, ринит

Нечести: епистаксис, бронхоспазм, кашлица, фарингит

Редки: оток на ларинкса

*Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: запек, диспепсия

Нечести: анорексия, повишен апетит, нарушения на вкуса

Редки: коремен дискомфорт, диария, повръщане

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Чести: чести пориви за уриниране, засилено уриниране

Нечести: инконтиненция, нарушения на уринирането, дизурия

Много редки: повишение на серумния креатинин

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Нечести: алоpecia, оток на лицето/генерализиран оток

Редки: обрив, сърбеж, пурпура

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

Нечести: мускулна болка, подуване на ставите/артралгия, мускулна слабост

*Нарушения на метаболизма и храненето:*

Нечести: жажда, хипокалиемия, подагра

Редки: хипогликемия

Много редки: повишение на серумната урея



*Съдови нарушения:*

Чести: виене на свят, замайване, оток, ортостатични нарушения

Нечести: ортостатична хипотензия, периферна исхемия, синкоп

Редки: мозъчно-съдови нарушения

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Чести: астения

Нечести: зачервяване на кожата, фебрилитет/треперене, бледост

Редки: понижена телесна температура при стари хора

*Хепато-билиарни нарушения:*

Редки: иктер, повишени стойности на чернодробните ензими

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

Чести: забавена еякулация

Редки: импотентност, приапизъм

*Психични нарушения:*

Чести: апатия

Нечести: кошмари, амнезия, емоционална нестабилност

Редки: депресия, ажитация

*Особено внимание:*

Ортостатичната хипотензия и в редки случаи синкоп може да възникнат в началото на терапията, особено при много високи дози, но може да се появят също и при подновяване на лечението след прекъсване.

## 4.9 Предозиране

*Симптоми:*

Главоболие, замайване, загуба на съзнание, синкоп, диспнея, хипотензия, сърцебиене, тахикардия, аритмия. Гадене, повръщане. Евентуално хипогликемия, хипокалиемия.

*Лечение:*

Симптоматично лечение. Стриктно проследяване на артериалното налягане. Тъй като доксазозин е свързан в голяма степен с плазмените протеини, диализа не е показана.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: антагонисти на алфа-адренорецепторите  
АТС код: С02СА04

*Хипертензия:*

Приложението на Нухазин таблетки с удължено освобождаване при пациенти с



хипертензия предизвиква клинически значимо понижение на артериалното налягане в резултат на намаление на системната съдова резистентност. Счита се, че този ефект се дължи на селективно блокиране на алфа-1-адренорецепторите, локализирани в съдовите мускули. При дозиране веднъж дневно се наблюдава клинично значимо понижение на артериалното налягане през целия ден и 24 часа след приема на дозата. Повечето от пациентите се контролират с началната доза от 4 mg Нухазин таблетки с удължено освобождаване. При пациентите с хипертензия понижението на артериалното налягане по време на лечение с Нухазин таблетки с удължено освобождаване е подобно в седнало или изправено положение.

Пациентите, лекувани за хипертензия с доксазозин таблетки с незабавно освобождаване, може да преминат на Нухазин таблетки с удължено освобождаване, а при необходимост дозата може да се увеличи постепенно, като ефектът и поносимостта се поддържат.

Не е наблюдавано привикване по време на продължително лечение с доксазозин. Рядко се установява повишение на активността на плазмения ренин и тахикардия при продължително лечение.

Доксазозин има благоприятен ефект върху липидите в кръвта при значимо повишение на съотношението HDL/общ холестерол (приблизително 4-13% от изходните стойности). Наблюдавано е и значимо намаление на общите глицериди и общия холестерол. Клиничното значение на тези находки още не е известно.

Доказано е, че лечението с доксазозин води до намаляване на левокамерната хипертрофия, инхибиране на агрегацията на тромбоцитите, както и до повишен капацитет на активатора на тъканния плазминоген. Клиничното значение на тези находки все още не е сигурно. Освен това, доксазозин подобрява чувствителността към инсулин при пациенти с увредена чувствителност към инсулин, но клиничното значение и на тази находка също все още не е сигурно.

Доксазозин не притежава метаболитни нежелани ефекти и е подходящ за лечение на пациенти със съпътстваща астма, диабет, левокамерна дисфункция или подагра.

#### *Хиперплазия на простатата:*

Приложението на Нухазин таблетки с удължено освобождаване на пациенти с хиперплазия на простатата води до значимо подобрене на уродинамиката и симптомите в резултат на селективна блокада на алфа-адренорецепторите, разположени в мускулната строма, капсулата на простатата и в шийката на пикочния мехур.

Доказано е, че доксазозин е ефективен блокер на подтип 1А на алфа-адренорецепторите, които съставляват над 70% от адренергичните подтипове в простатата.

В препоръчаната дозова граница Нухазин таблетки с удължено освобождаване



оказва само слаб ефект или изобщо не повлиява артериалното налягане при нормотензивни пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Резорбция:*

След перорално приложение на терапевтични дози доксазозин от Нухазин таблетки с удължено освобождаване се резорбира добре, като максимални нива в кръвта се достигат постепенно на 6 до 8 часа след приема. Максималните плазмени нива са приблизително една трета от тези, получени от същата доза доксазозин таблетки с незабавно освобождаване. Минималните нива след 24 часа обаче са подобни. Фармакокинетичните свойства на доксазозин в Нухазин таблетки с удължено освобождаване водят до минимални вариации на плазмените нива. Съотношението максимална / минимална концентрация при Нухазин таблетки с удължено освобождаване е по-малко отколкото при доксазозин таблетки с незабавно освобождаване.

В равновесно състояние относителната бионаличност на доксазозин от Нухазин таблетки с удължено освобождаване, сравнен с формата с незабавно освобождаване, е 54% при доза от 4 mg и 59% при доза от 8 mg.

### *Разпределение:*

Приблизително 98% от доксазозин се свързва с плазмените протеини.

### *Биотрансформация:*

Доксазозин се метаболизира в голяма степен като < 5% се екскретира под формата на непроменен продукт. Доксазозин се метаболизира предимно чрез O-деметилиране и хидроксилиране.

### *Елиминиране:*

Елиминирането от плазмата е двуфазно с терминален елиминационен полуживот от 22 часа. Това представлява основание за дозиране веднъж дневно.

### *Пациенти в старческа възраст:*

Фармакокинетичните проучвания на доксазозин при пациенти в старческа възраст не показват значими изменения в сравнение с по-младите болни.

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетичните проучвания на доксазозин при пациенти с бъбречно увреждане също не показват значими изменения в сравнение с болни с нормална бъбречна функция.

### *Чернодробно увреждане*

Има само ограничени данни за приложение при пациенти с чернодробно увреждане и за ефектите на лекарствените продукти с известно влияние върху чернодробния метаболизъм (напр. циметидин). В едно клинично изпитване върху 12 индивиди с умерено чернодробно увреждане приложението на еднократна доза доксазозин е довело до увеличение на AUC с 43% и намаление на пероралния клирънс с приблизително 40%. Лечението с доксазозин





пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва внимателно (виж точка 4.4.).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните от неклиничните изследвания не показват специален риск при хора въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност. Изследванията върху бременни зайци и плъхове при ежедневно третиране, водещо до плазмени концентрации 4 и 10 пъти по-големи от експозицията при човека ( $C_{max}$  и AUC) съответно, не показват данни за увреждане на плода. Схемата на дозиране с 82 mg/kg дневно (8 пъти повече от експозицията при човека) е свързана с намалена фетална преживяемост.

Изследванията на кърмещи плъхове, третирани с еднократна перорална доза радиоактивен доксазозин, показват кумулиране в кърмата с максимална концентрация от около 20 пъти по-висока от плазмената концентрация на майката. Установено е, че радиоактивността преминава през плацентата след приложение на белязан доксазозин на бременни плъхове.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Сърцевина на таблетката:*

Макрогол  
Целулоза, микрокристална  
Повидон К 29-32  
Бутилхидрокситолуол (E321)  
 $\alpha$ -Токоферол  
Силициев диоксид, колоидален безводен  
Натриев стеарил фумарат

*Обвивка на таблетката:*

Кополимер метакрилова киселина-етилакрилат (1:1) диспергиран 30%  
Силициев диоксид, колоидален безводен  
Макрогол 1300-1600  
Титаниев диоксид (E171)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

### 6.3. Срок на годност

4 години

### 6.4. Специални предпазни мерки при съхранение



Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5. Естество и съдържание на опаковката**

Блистер PVC/PVDC/алуминий

Размери на опаковката: 28, 30, 50, 98 и 100 таблетки с удължено освобождаване

Не всички опаковки може да са на пазара.

**6.6. Специални предпазни мерки при употреба и работа с продукта**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ  
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Февруари 2009

