КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 5135 , 08. 06. 09
35/ 14.04.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доксазозин ХЕКСАЛ 4 mg таблетки
Doxazosin HEXAL® 4 mg tablets
/Doxazosin/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4,85 mg доксазозинов мезилат (*doxazosin mesylate*), съответстващ на 4 mg доксазозин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки - бели, елипсовидни

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Есенциална хипертония
Симптоматично лечение на доброкачествена простатна хиперплазия.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Есенциална хипертония
В началото на лечението се прилага 1 mg доксазозин веднъж дневно. В зависимост от ефикасността, дозата може да бъде повишена през интервали от 1-2 седмици до 2 mg доксазозин веднъж дневно, след това до 4 mg доксазозин веднъж дневно и до 8 mg доксазозин веднъж дневно.
Дневната доза за поддържащо лечение е 2-4 mg доксазозин веднъж дневно.
Максималната дневна доза е 16 mg доксазозин.

Симптоматично лечение на доброкачествена простатна хиперплазия
В началото на лечението се прилага 1 mg доксазозин веднъж дневно. В зависимост от ефикасността, дозата може да бъде повишена през интервали от 1-2 седмици до 2 mg доксазозин веднъж дневно и ако е необходимо до 4 mg доксазозин веднъж дневно.
Дневната доза за поддържащо лечение е 2-4 mg доксазозин веднъж дневно.
Препоръчителната максимална доза е 8 mg доксазозин веднъж дневно.

Пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност:
Тъй като фармакокинетичните свойства на доксазозин не се променят при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с бъбречна недостатъчност и тъй като няма данни, че доксазозин влошава съществуваща бъбречна недостатъчност, най-общо се препоръчва приложение на обичайната дозировка. Независимо от това дозата трябва да бъде възможно най-ниска и трябва да се повишава само след внимателна преценка. Доксазозин се свързва в голяма степен с протеините. Поради това не може да бъде елиминиран посредством диализа.

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Доксазозин трябва да се дозира особено внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Няма налични клинични данни при пациенти с остри нарушения на чернодробната функция (виж 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Деца:
Тъй като няма достатъчен клиничен опит, приложението на доксазозин при деца не се препоръчва.

Начин и продължителност на приложение:
Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност, независимо от храненията. Лекуващият лекар определя продължителността на приложението на продукта.

4.3. Противопоказания

Доксазозин е противопоказан при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към хиназолини (празозин, теразозин, доксазозин) или към някоя от другите съставки на продукта
- пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония
- пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия и съпътстваща конгестия на горния уринарен тракт, хронични инфекции на пикочните пътища или камъни в пикочния
- кърмене (вижте точка 4.6) (за пациенти с хипертония)
- пациенти с хипотония (за пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата)

Доксазозин е противопоказан като монотерапия при пациенти с инконтиненция или анурия с или без прогресираща бъбречна недостатъчност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

<u>В началото на лечението</u>: Във връзка със свойствата на доксазозина като алфа-блокер, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциална постурална хипотония, проявена със замаяност и слабост, и в редки случаи загуба на съзнание (синкоп), особено в началото на терапията. Ето защо за да се минимизират потенциалните постурални ефекти, трябва да се проследява кръвното налягане на пациентите в началния период на терапията. Пациентите трябва да бъдат предупредени да избягват ситуации, в които могат да се наранят вследствие замаяност или слабост, появяващи се в началната фаза на терапията с доксазозин.

<u>Употреба при пациенти със спешни сърдечни състояния:</u> Както и при останалите антихипертензивни лекарства с вазодилатиращ ефект доксазозин трябва да се прилага особено внимателно при следните случаи на спешни сърдечни състояния:

- белодробен едем в резултат на стеснение на аортната или митрална клапа
- сърдечна недостатъчност с висок сърдечен дебит
- сърдечна недостатъчност на дясната камера в резултат на белодробна емболия или перикарден излив
- сърдечна недостатъчност на лявата камера със слабо налягане при пълнене

<u>Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция:</u> Както при останалите лекарства, изцяло метаболизирани от черния дроб, доксазозин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като няма клиничен опит с пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, не се препоръчва употребата при такива пациенти.

<u>Употреба с инхибитори на фосфодиестераза-5:</u> Едновременното приложение на доксазозин и фосфодиестераза-5-инхибитори (като силденафил, тадалафил и варденафил) изисква повишено внимание, тъй като и двете лекарства имат вазодилатиращ ефект и може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти. За да се намали риска от ортостатична хипотония се препоръчва лечението с фосфодиестераза-5-инхибитор да се започне само ако пациентът е хемодинамично стабилизиран при терапията с алфа-блокер. Освен това,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

препоръчително е терапията с фосфодиестераза-5-инхибитор да се започне с възможно най-ниската доза и да се спазва 6-часов интервал от време от приема на доксазозин.

Употреба при пациенти, подлежащи на операция на катаракта: Интраоперативен Floppy Iris Syndrome (IFIS, вариант на синдрома на малката зеница) е наблюдаван при операция на катаракта при някои пациенти, приемащи или приемали тамсулозин. Отделни съобщения има и за други алфа-1 блокери и вероятността това да е ефект на този клас лекарства не трябва да се изключва. Тъй като IFIS може да доведе до усложнения по време на операцията на катаракта, офталмологът трябва да бъде информиран за приема на алфа-1 блокери преди самата операция.

Продуктът съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо–галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Доксазозин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с диабетна автономна невропатия.

Приложение при деца:
Ефективността и безопасността при деца не са установени и лечението не се препоръчва.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на фосфодиестераза-5-инхибитори (като силденафил, тадалафил и варденафил) и доксазозин изисква повишено внимание, тъй като може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

По-голяма част (98%) от плазмения доксазозин е свързан с протеини. In vitro данни от човешка плазма сочат, че доксазозин не повлиява протеинното свързване на дигоксин, варфарин, фенитоин и индометацин.

Конвенционалните форми доксазозин са прилагани в клиниката без да са наблюдавани някакви нежелани лекарствени взаимодействия с тиазидни диуретици, фуроземид, бета-блокери, НСПВС, антибиотици, перорални антидиабетни лекарства, урикозурични агенти и антикоагуланти. Въпреки това няма данни от официални проучвания на лекарствените взаимодействия.

Доксазозин засилва понижаващия кръвното налягане ефект на други алфа-блокери и антихипертензивни продукти.

В отворено, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване на 22 здрави мъже доброволци, приложението на единична доза от 1 mg доксазозин през първия ден от четиридневен курс с перорален циметидин (400 mg два пъти дневно) води до 10% повишение на средната стойност на AUC на доксазозин без статистически значими промени в средната стойност на Cmax и средния полуживот на доксазозин. Това повишение с 10% на AUC на доксазозин със циметидин е в рамките на интериндивидуалните вариации (27%) на средното AUC за доксазозин с плацебо.

4.6. Бременност и кърмене

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучвания при животни. Поради липсата на добре контролирани проучвания при бременни жени, не е установена безопасността на доксазозин по време на бременност. Доксазозин трябва да се прилага по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Проучванията при животни показват, че доксазозин кумулира в майчиното мляко. Доксазозин не трябва да се прилага по време на кърмене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде неблагоприятно повлияна, особено в началото на терапията.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са свързани главно с фармакологичните свойства на продукта. Повечето от нежеланите реакции са преходни или са добре поносими при продължително лечение.

Оценката на нежеланите реакции е на основата на тяхната честота:
Много чести: *> 1/10*
Чести: *> 1/100 и < 1/10*
Нечести: *≥1/1 000 - <1/100*
Редки: *≥1/10 000 - <1/1 000*
Много редки: *<1/10 000, включително изолирани съобщения*

MedDRA Системно-органна класификация	**Честота**	**Нежелани ефекти**
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторни инфекции, инфекции на пикочните пътища
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Алергични реакции към лекарството
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
	Нечести	Подагра, повишен апетит
Психични нарушения	Чести	Безпокойство, безсъние, нервност
	Нечести	Тревожност, депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност, главоболие
	Чести	Постурална замаяност, парестезия, сънливост
	Нечести	Мозъчно-съдов инцидент, хипоестезия, синкоп, тремор
Нарушения на окото	Много редки	Замъглено зрение
	С неизвестна честота	Интраоперативен флопи ирис синдром (виж точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации, тахикардия
	Нечести	Ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечни аритмии
	Много редки	Брадикардия
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, постурална хипотония
	Нечести	Горещи вълни
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Чести	Бронхит, кашлица, ринит
	Нечести	Епистаксис, кашлица
	Много редки	Влошен бронхоспазъм

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диспепсия, сухота в устата, гадене, диария
	Нечести	Запек, флатуленция, повръщане, гастроентерит
	С неизвестна честота	Вкусови нарушения
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Променени стойности на чернодробните показатели
	Много редки	Холестаза, хепатит, жълтеница, повишени стойности на чернодробните показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус
	Нечести	Обриви, алопеция, пурпура
	Много редки	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба, миалгия
	Нечести	Артралгия, мускулни крампи, мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Цистит, инконтиненция
	Нечести	Дизурия, учестена микция, хематурия, полиурия, инконтиненция
	Много редки	Засилена диуреза, нарушена микция, ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотенция
	Много редки	Гинекомастия, приапизъм
	С неизвестна честота	Ретроградна еякулация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения, болка в гърдите, грипоподобни симптоми, периферен оток, липса на енергия и мотивация, общо неразположение
	Нечести	Болка, оток на лицето
Изследвания	Нечести	Повишаване на теглото

4.9. Предозиране

При хипотония в резултат на предозиране с доксазозин, пациентът трябва да бъде поставен незабавно в легнало положение, като главата е на по-ниско ниво. При наличие на тежка хипотония трябва да се приложат плазмозаместители и вазопресори. Бъбречната функция трябва да бъде мониторирана и, ако е необходимо, поддържана. Тъй като доксазозин в голяма степен е свързан с плазмените протеини, диализата не е показана като терапевтична мярка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

ATC Code: C02CA 04, G04CA (урологични)

5.1. Фармакодинамични свойства

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В резултат на селективната и конкурентна блокада на постсинаптичните алфа1–рецептори, доксазозин повлиява периферната вазодилатация.
Приложението на доксазозин при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в резултат на редукция на периферното съдово съпротивление.
Приложението на доксазозин при пациенти със симптоми на доброкачествена простатна хиперплазия води до значително подобряване на уродинамиката и симптоматичните оплаквания. Този ефект се дължи на селективната блокада на алфа-1-рецепторите в мускулатурата на простатната жлеза и шийката на пикочния мехур.
При еднократна дневна доза ефектът се наблюдава 24 часа след приема.
След започване на терапията кръвното налягане се понижава постепенно, могат да възникнат ортостатични реакции. Максимален спад в кръвното налягане обикновено се достига 2-6 часа след прием на таблетките. При пациентите с хипертония стойностите на кръвното налягане при лечение с продукта са еднакви в легнало и изправено положение.
Не се наблюдава развитие на толерантност при продължителна терапия с доксазозин. Нечесто при продължително приложение се наблюдава повишаване на плазмената ренинова активност и тахикардия.
При клинични проучвания доксазозин показва леко понижаване на плазмените концентрации на триглицеридите, общия холестерол и LDL фракцията. Наблюдавано е леко повишение на HDL/общ холестерол съотношението (от 4% до 13 % над изходните стойности). Клиничното значение на тези находки не е установено.
По време на лечение с доксазозин е била установена регресия на лявокамерна хипертрофия.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение доксазозин се абсорбира добре, пиковите плазмени концентрации се достигат след около 2 часа. Абсолютната бионаличност е почти 63%. Около 98% от доксазозин е свързан с плазмените протеини. Плазменото елиминиране е двуфазово, терминалният полуживот е 16-30 часа и това осигурява еднократен дневен прием на продукта.
Основната част от доксазозин се метаболизира в черния дроб се екскретира главно с фецеса (63-65%), като само 5% от приложената доза се екскретира в непроменена форма. 6-хидроксидоксазозин метаболитът е силен селективен алфа-блокер, но при хората отговаря на 5% от перорално приетата доза. Поради това 6-хидроксидоксазозин допринася слабо за антихипертензивния ефект на доксазозин.
Проучванията при пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност не показват значими фармакокинетични различия с пациенти с нормална бъбречна функция. Съществуват само ограничени данни по отношение на приложението на продукта при пациенти с чернодробна недостатъчност и ефекта на лекарствени продукти с известно влияние върху чернодробния метаболизъм (напр. циметидин). При клинични проучвания с 12 пациента с вторична чернодробна недостатъчност, площта под кривата (AUC) е била увеличена с 43% и клирънсът е бил понижен с 40% след еднократно перорално приложение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

лактоза монохидрат
микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат (тип А)
магнезиев стеарат
натриев лаурилсулфат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 2 години от датата на производство.
Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Опаковка, съдържаща 20 и 50 таблетки в ACLAR/ алуминиеви блистери.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050383

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13.07.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2008

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *