

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
НУХАЗИН
ХИКСАЗИН

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Ком. Рег. № 20090197

Разрешение № 9500 / 29.04.2010

Одобрение № /

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 пълния списък на помощните вещества, вижте 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 хипертония.
- Симптоматично лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата.

Доксазозин не е подходящ като терапия на първи избор за лечение на артериална хипертония, което не изключва употребата му като лечение на втори и трети избор в комбинация с антихипертензивни медикаменти от други групи.

4.2. Дозировка и метод на приложение

За перорална употреба.

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 хипертония:

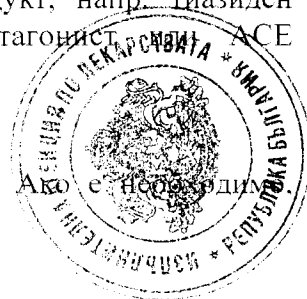
Възрастни: Обикновено 4 mg доксазозин веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи на 8 mg веднъж дневно.

Може да е необходим период до 4 седмици за постигане на оптимален ефект.

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 АСЕ 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

Нухазин е противопоказан при:

- Пациенти с известна свръхчувствителност към хиназолини (напр. празозин, теразозин, доксазозин) или към някое от помощните вещества на продукта.
- Пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.
- Пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия и едновременно наличие на застой в горните пикочни пътища, хронична инфекция на пикочните пътища или камъни в пикочния мехур.
- Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна обструкция, езофагеална обструкция или намален диаметър на лумена на стомашно-чревния тракт.¹
- Кърмене (виж т. 4.6).²
- Пациенти с хипотония.³

¹ Само за пациенти приемащи таблетки с удължено освобождаване.

² Само за показание хипертония.

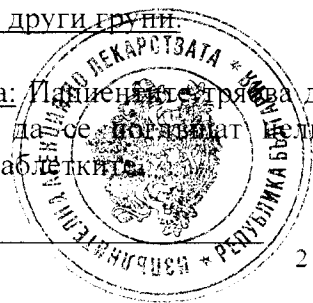
³ Само за показание доброкачествена хиперплазия на простатата.

Доксазозин е противопоказан като монотерапия при пациенти, които имат препълнен пикочен мехур, анурия или прогресираща бъбречна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Доксазозин не е подходящ като терапия на първи избор за лечение на артериална хипертония, което не изключва употребата му като лечение на втори и трети избор в комбинация с антихипертензивни медикаменти от други групи.

Информация, която е необходимо да се даде на пациента: Пациентите трябва да бъдат информирани, че таблетките доксазозин трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да дъвчат, разчупват или смачкват таблетките.



При някои лекарствени продукти с удължено освобождаване, активното вещество е обградено от инертна, неабсорбираща се обвивка, която е направена с цел да освобождава контролирано лекарството за продължителен период. След преминаване през гастро-интестиналния тракт празната обвивка се отделя. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не се притесняват, ако установят остатъци в техните изпражнения, приличащи на таблетки.

Ненормално късо време на преминаване през гастро-интестиналния тракт (напр. След хирургична резекция) може да доведе до непълна абсорбция. Предвид дългия полуживот на доксазозин, клиничното значение на този ефект е неясно.

Започване на лечението: Във връзка с алфа-блокиращите ефекти на доксазозин, някои пациенти могат да получат ортостатична хипотония, проявяваща се със замаяност и слабост или рядко със загуба на съзнание (синкоп), особено в началото на лечението. Поради това е препоръчително при започване на терапията пациентът да се наблюдава с оглед минимизиране на възможността от възникване на ортостатични ефекти. Пациентът трябва да бъде предупреден в началото на лечението с доксазозин, да избягва ситуации, в които може да се нарани, ако почувства замаяване или слабост.

Употреба при пациенти с остро сърдечно заболяване: Както и при всички други вазодилаторни антихипертензивни лекарствени продукти, препоръчително е повишено внимание при приложение на доксазозин на пациенти със следните остри сърдечни състояния:

- 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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане: Както при всички други медикаменти, напълно изцяло метаболизиращи се в черния дроб, доксазозин трябва да се прилага особено внимателно при пациенти с признаци на чернодробно увреждане. Тъй като няма клиничен опит с пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Употреба с PDE-5 инхибитори: Едновременното приложение на доксазозин с фосфодиестераза-5-инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил) трябва да става внимателно, тъй като и двата вида лекарствени продукти имат вазодилатативни ефекти и могат да доведат до симптоматична хипотония при някои пациенти. За намаляване на риска от ортостатична хипотония е препоръчително да се започва лечение с фосфодиестераза-5-инхибитори, само ако пациентът е хемодинамично стабилизирани на терапия с алфа-блокери. Освен това е препоръчително лечението с фосфодиестераза-5-инхибитор да се започва с възможно най-ниската доза и при спазване на 6-часов интервал след приема на доксазозин. Не са провеждани проучвания с лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи доксазозин.

Употреба при пациенти, подложени на оперативно лечение на катаракта: 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 така единични съобщения и при други алфа-1 блокери, поради което възможността за наличие на такъв ефект при този клас лекарства не може да се изключи. Тъй като ИСВИ може да доведе до усложнения по време на операцията на катаракта, хирургът-офтальмолог трябва да е уведомен преди операцията за употребата на алфа-1 блокери в момента или в миналото.

Доксазозин не е подходящ като терапия на първи избор за лечение на артериална хипертония, което не изключва употребата му като лечение на втори и трети избор в комбинация с антихипертензивни медикаменти от други групи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на доксазозин с фосфодиестераза-5-инхибитори може да предизвика симптоматична хипотония при някои пациенти (виж т. 4.4). Не са провеждани проучвания с лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи доксазозин.

По-голямата част (98%) от доксазозина в плазмата е свързан с плазмените протеини. 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, нестероидни противовоспалителни средства, антибиотици, перорални хипогликемизиращи средства, урикозурични средства и антикоагуланти без да са наблюдавани нежелани лекарствени взаимодействия. Все пак няма налични данни от официални изследвания за лекарствени взаимодействия.

Доксазозин потенцира хипотензивния ефект на другите алфа-блокери и на другите антихипертензивни средства.

В едно открито, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с 22 здрави доброволци от мъжки пол, приложението на единична доза от 1 mg доксазозин в ден едно от четиридневен период на приложение на перорален циметидин (400 mg два пъти дневно) е довело до 10% увеличение на средната AUC на доксазозин, но без статистически значими промени в средната C_{max} и средния полуживот на доксазозин. 10%-ното увеличение на средната AUC на доксазозин, прилаган едновременно с циметидин, е в рамките на интериндивидуалната вариация (27%) на средната AUC на доксазозин, прилаган с плацебо.

4.6 Бременност и кърмене

За показание хипертония:

Тъй като няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, безопасността на доксазозин по време на бременност все още не е установена. Поради това, Нухазин трябва да се използва по време на бременност само когато потенциалната полза значително превишава възможния риск.

Въпреки че при тестове с животни не са установени тератогенни ефекти, наблюдавано е намаление на феталната преживяемост при високи дози (виж точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност").

Употребата на Нухазин е противопоказана по време на кърмене, тъй като лекарственият продукт кумулира в млякото на кърмещи майки. Няма информация относно екскрецията на лекарствения продукт в кърмата при човек. Ако продължаване на лечението с Нухазин е наложително, кърменето трябва да



прекрати.

За показание доброкачествена хиперплазия на простатата:

Не е приложимо.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за извършване на дейности като шофиране или работа с машини може да бъде намалена, особено в началото на терапията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторни инфекции, инфекции на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Анорексия, подагра, повишен апетит
Психични нарушения	Нечести	Безпокойство, депресия, безсъние
	Много редки	Възбуденост, нервност
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие, сънливост
	Нечести	Мозъчно-съдови инциденти, хипоестезия, синкоп, тремор
	Много редки	Ортостатично замайване, парестезии
Нарушения на очите	Много редки	Замъглено виждане
	С неизвестна честота	Интраоперативен синдром на вялия ирис (виж т. 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации, тахикардия
	Нечести	Ангина пекторис, миокарден инфаркт
	Много редки	Брадикардия, аритмия
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония
	Много редки	Зачервяване на кожата
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Бронхит, кашлица, диспнея, ринит
	Нечести	Епистаксис
	Много редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремни болки, диспепсия, сухота в устата, гадене
	Нечести	Констипация, диария, фекална мекотина, повръщане, гастродейтерит
	С неизвестна честота	Нарушения на вкуса

	честота	
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Абнормни показатели на чернодробните тестове
	Много редки	Холестаза, хепатит, иктер
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус
	Нечести	Кожен обрив
	Много редки	Алоpecia, пурпура, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болки в гърба, миалгия
	Нечести	Артралгия
	Много редки	Мускулни крампи, мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Цистит, инконтиненция на урината
	Нечести	Дизурия, хематурия, чести позиви за уриниране
	Много редки	Нарушено уриниране, никтурия, полиурия, повишена диуреза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Импотентност
	Нечести	Гинекомастия, приапизъм
	С неизвестна честота	Ретроградна еякулация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения, гръдна болка, грипо-подобни симптоми, периферен едем
	Нечести	Болка
	Много редки	Умора, неразположение, оток на лицето
Изследвания	Нечести	Покачване на телло

4.9. Предозиране

В случай на предозиране, водещо до хипотония, пациентът трябва незабавно да се постави в хоризонтално положение с ниско положение на главата. При необходимост се предприемат допълнителни мерки в зависимост от конкретния случай. Тъй като доксазозин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата не е показана.

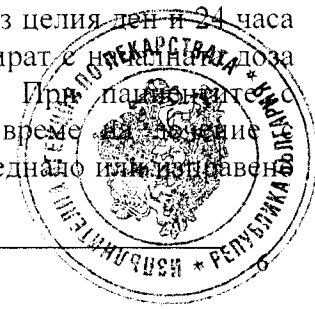
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: антагонисти на алфа-адренорецепторите
АТС код: C02CA04

Хипертензия:

Приложението на Нухазин таблетки с удължено освобождаване при пациенти с хипертензия предизвиква клинически значимо понижаване 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, локализиращи в съдовите мускули. При дозиране веднъж дневно се наблюдава клинично значимо понижаване на артериалното налягане през целия ден и 24 часа след приема на дозата. Повечето от пациентите се контролират с дневна доза от 4 mg Нухазин таблетки с удължено освобождаване. При пациенти с хипертензия понижението на артериалното налягане по време на лечение с Нухазин таблетки с удължено освобождаване е подобно в седмично или изпитване



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 1A 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 О-деметиране и хидроксилиране.

Елиминирание:

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните от предклиничните 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 (Е321)

α -Токоферол



Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев стеарил фумарат

Обвивка на таблетката:

Кополимер метакрилова киселина-етилакрилат (1:1) диспергиран 30%

Силициев диоксид, колоиден безводен

Макрогол 1300-1600

Титаниев диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVC/PVDC/алуминий

Съдържание на опаковката: 10, 28, 30, 50, 98 и 100 таблетки с удължено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Декември 2009

