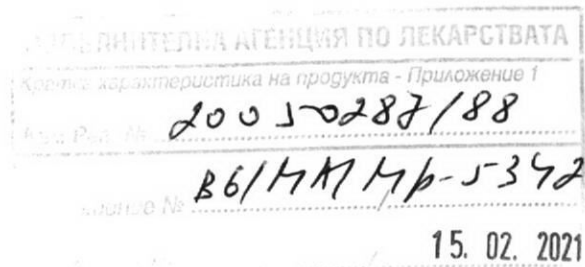


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доксазосин-Чайкафарма 2 mg таблетки
Доксазосин-Чайкафарма 4 mg таблетки

Doxazosin-Tchaikapharma 2 mg tablets
Doxazosin-Tchaikapharma 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа: доксазосинов мезилат (*doxazosin mesylate*), еквивалентен на 2 и 4 mg доксазосин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Доксазосин е показан за лечение на хипертония и може да бъде използван като самостоятелно средство за контролиране на кръвното налягане при повечето пациенти. При пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира само с едно лекарство, доксазосин може да се използва в комбинация с тиазидни диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти или АСЕ инхибитори.

Доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП)

Доксазосин е показан за лечение на клиничните симптоми при доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП) и при намален уринарен ток, свързан с ДХП. Доксазосин може да се използва при пациенти с ДХП, които са хипертензивни или нормотензивни. Докато при нормотензивни пациенти промените в кръвното налягане са клинично незначителни, то при пациенти с хипертония и ДХП двете състояния са били лекувани ефективно с монотерапия с доксазосин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Доксазосин може да се приема сутрин или вечер.

Хипертония

Пълният диапазон на дозиране на доксазосин варира от 1 mg до 16 mg дневно. Препоръчително е лечението да започне с 1 mg веднъж дневно за една или две седмици, за да се сведе до минимум рискът за възникване на постурална хипотония и/или синкоп (вижте точка 4.4). След това дозата може да се увеличи на 2 mg веднъж дневно за още една или две седмици. При необходимост след това дневната доза трябва да се увеличава постепенно през равни интервали от време, съответно на 4 mg, 8 mg и 16 mg, в зависимост от отговора на пациента за достигане на желаното намаляване на кръвното налягане. Обичайната доза е 2 mg до 4 mg веднъж дневно.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Начална препоръчителна доза на доксазосин е 1 mg веднъж дневно, за да се сведе до минимум рискът за възникване на постурална хипотония и/или синкоп (вижте т.4.4). В зависимост от индивидуалната уродинамика на пациента и симптоматиката на ДХП дозата може да се увеличи до 2 mg, а след това до 4 mg, до достигане на максималната препоръчителна доза от 8 mg.



mg. Препоръчителният интервал на титриране е 1 до 2 седмици. Обичайната препоръчвана доза е 2 mg до 4 mg веднъж дневно.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се обичайната доза, използвана при възрастни пациенти.

Бъбречно увреждане

Тъй като фармакокинетиката на доказосин не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност и няма данни, че доказосин влошава съществуваща бъбречна дисфункция, обичайната доза може да се използва при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на доказосин при деца не са установени.

4.3 Противопоказания

Доказосин е противопоказан при:

- пациенти с установена свръхчувствителност към квиназолини (напр. празосин, теразосин, доказосин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония;
- пациенти с ДХП и съпътстващи застошни промени в горните уринарни пътища, хронична инфекция на уринарния тракт или камъни в пикочния мехур;
- пациенти с хипотония¹.

Доказосин е противопоказан като монотерапия при пациенти с незадържане на урина в резултат на препълнен пикочен мехур или анурия, със или без прогресивна бъбречна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Начало на лечението

Във връзка с качествата на доказосин като алфа-блокери, при пациентите може да бъде наблюдавана постурална хипотония, изразяваща се в замаяване и слабост, или в редки случаи, загуба на съзнание (синкоп), особено в началото на лечението. Поради тази причина разумна лекарска практика е проследяване на кръвното налягане в началото на терапията, целящо минимизиране на възможните постурални ефекти. Пациентът трябва да бъде предупреден да избягва ситуации, в които може да се нарани, ако почувства замаяване или слабост при започване на терапията с доказосин.

Употреба при пациенти с остри сърдечни заболявания

Както при всички други вазодилаторни антихипертензивни средства, разумна лекарска практика е да се обърне внимание, когато доказосин се приема от пациенти със следните остри сърдечни заболявания:

- белодробен оток, дължащ се на аортна или митрална стеноза;
- сърдечна недостатъчност с висок дебит;
- десностранна сърдечна недостатъчност, дължаща се на белодробен емболизъм или перикарден излив;
- левокамерна сърдечна недостатъчност с ниско налягане на напълване.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Както всяко лекарство, изцяло метаболизирано от черния дроб, доказосин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с данни за увредена чернодробна функция.

¹ Само за показание доброкачествена хиперплазия на простатата



Тъй като няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата при тези пациенти не се препоръчва.

Употреба с инхибитори на фосфодиестераза-5 (PDE-5 инхибитори)

Едновременното приложение на доксазосин и PDE-5 инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил) изисква повишено внимание, тъй като и двете лекарства имат съдоразширяващ ефект и при някои пациенти могат да доведат до симптоматична хипотония. За да се намали рискът от ортостатична хипотония, е препоръчително започване на лечение с PDE-5 инхибитори, само ако пациентът е хемодинамично стабилизирани на терапия с алфа-блокери. Препоръчва се също така да се започне лечение с PDE-5 инхибитор с най-ниската възможна доза и да се спазва 6-часов интервал от приема на доксазосин. Не са провеждани проучвания с лекарствените форми с удължено освобождаване на доксазосин.

Употреба при пациенти, на които предстои операция на катаракта

Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница) се наблюдава по време на операция на катаракта при някои пациенти, приемащи или приемали тамсулозин. Получени са също изолирани съобщения с други алфа-1-блокери и възможността за клас-ефект не може да се изключи. Тъй като ИФИС може да доведе до увеличена честота на усложнения по време на операция на катаракта, трябва да се съобщи на очния хирург преди операцията за настояща или минала употреба на алфа-1-блокери.

Приапизъм

Съобщава се за продължителна ерекция и приапизъм при постмаркетинговия опит с алфа-1 блокери, включително доксазосин. Ако приапизмът не се лекува незабавно, той може да доведе до увреждане на тъканите на пениса и трайна загуба на потентност, поради което пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ.

Скрининг за рак на простатата

Карциномът на простатата причинява много от симптомите, свързани с ДХП, като двете заболявания могат да протичат едновременно. Следователно трябва да се изключи възможността за рак на простатата преди започване на лечение с доксазосин за лечение на ДХП.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

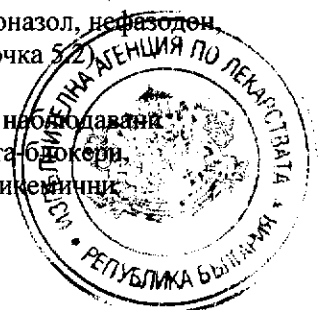
Едновременното приложение на доксазосин и PDE-5 инхибитор може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вижте точка 4.4). Не са провеждани проучвания с лекарствени форми с удължено освобождаване на доксазосин.

Доксазосин се свързва във висока степен с плазмените протеини (98%). *In vitro* данни с човешка плазма показват, че доксазосин не повлиява свързването с плазмените протеини на дигоксин, варфарин, фенитоин или индометацин.

In vitro проучвания предполагат, че доксазосин е субстрат на цитохром P450 3A4 (CYP 3A4).

Необходимо е повишено внимание, когато доксазосин се прилага едновременно с мощен инхибитор на CYP 3A4, като кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоназол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телмитромицин или вориконазол (вж. точка 5.2).

В клиничната практика конвенционален доксазосин е бил прилаган, без да са наблюдавани нежелани лекарствени взаимодействия с тиазидни диуретици, фуросемид, бета-блокери, нестероидни противовъзпалителни средства, антибиотици, перорални хипогликемични



лекарства, урикозурични средства или антикоагуланти. Няма обаче данни от официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

Доксазосин потенцира понижаващото действие върху кръвното налягане на други алфа-блокери и други антихипертензивни лекарства.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Хипертония: Поради липса на адекватни и добре контролирани клинични изпитвания при бременни жени, безопасността на доксазосин по време на бременност не е установена. Следователно доксазосин трябва да се използва само когато потенциалната полза превишава риска.

Независимо, че не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания с животни, при използване на изключително високи дози е наблюдавана намалена преживяемост на плода при животни. (вижте точка 5.3).

Кърмене

Хипертония: Има доказателства, че екскрецията на доксазосин в кърмата е много ниска (с относителна доза на кърмене по-малко от 1%). Количеството на данните при хора, обаче, е много ограничено. Рискът за новороденото или кърмачето не може да бъде изключен и затова доксазосин трябва да се използва само когато по мнението на лекуващия лекар потенциалната полза превишава възможния риск.

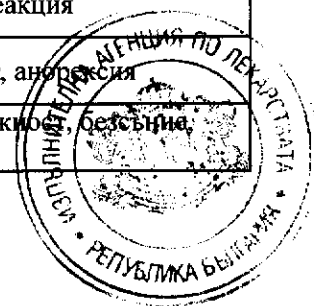
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Използваните честоти са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системно-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Инфекции и инфестации</i>	Чести	Инфекция на дихателните пътища, инфекция на пикочните пътища
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести	Алергична лекарствена реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Нечести	Подагра, увеличен апетит, анорексия
<i>Психични нарушения</i>	Нечести	Възбуда, депресия, тревожност, безсъние, нервност



<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Сънливост, замаяност, главоболие
	Нечести	Мозъчно-съдов инцидент, хипоестезия, синкоп, тремор
	Много редки	Постурална замаяност, парестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Много редки	Замъглено зрение
	С неизвестна честота	Интраоперативен флопи ирис синдром (вижте точка 4.4)
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	Чести	Вертиго
	Нечести	Тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>	Чести	Сърцебиене, тахикардия
	Нечести	Стенокардия, инфаркт на миокарда
	Много редки	Брадикардия, сърдечни аритмии
<i>Съдови нарушения</i>	Чести	Хипотония, постурална хипотония
	Много редки	Горещи вълни
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Бронхит, кашлица, диспнея, ринит
	Нечести	Епистаксис
	Много редки	Бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Коремна болка, диспепсия, сухота в устата, гадене
	Нечести	Запек, флатуленция, повръщане, гастроентерит, диария
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Нечести	Абнормни резултати от изследвания на чернодробната функция
	Много редки	Холестаза, хепатит, жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Пруритус
	Нечести	Кожен обрив
	Много редки	Уртикария, алопеция, пурпура
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Болки в гърба, миалгия
	Нечести	Артралгия
	Редки	Мускулни крампи, мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Чести	Цистит, уринарна инконтиненция
	Нечести	Дизурия, често уриниране, хематурия
	Редки	Полиурия
	Много редки	Повишена диуреза, нарушено уриниране, никтурия
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Нечести	Импотентност
	Много редки	Гинекомастия, приапизъм
	С неизвестна честота	Ретроградна еякулация
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Астения, болки в гърдите, грипни симптоми, периферен оток
	Нечести	Болка, оток на лицето
	Много редки	Уморяемост, отпадналост
<i>Изследвания</i>	Нечести	Увеличаване на теглото

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София



Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

В случай, че предозирането доведе до хипотония, пациентът трябва незабавно да се поставя в легнало положение по гръб, като главата се разположи на по-ниско ниво от тялото. При необходимост се предприемат допълнителни мерки в зависимост от конкретния случай. Тъй като доксамосин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата не е показана.

Ако тази мярка е незадоволителна, шокът трябва първо да се лекува с плазма заместители. Ако е необходимо, да се използва вазопресорно средство. Бъбречната функция трябва да се проследява и подпомага при необходимост. Тъй като доксамосин се свързва във висока степен с плазмените протеини, не се назначава диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа-адренорецепторни антагонисти АТС код: C02CA04

Хипертония

Механизъм на действие

Приложението на доксамосин при пациенти с хипертония предизвиква клинично значимо понижение на кръвното налягане в резултат от намаляване на системното съдово съпротивление. Счита се, че този ефект е резултат от селективната блокада на алфа-1-адренорецепторите, намиращи се в кръвоносните съдове. При еднократно дозиране веднъж дневно се наблюдава клинично значимо понижение на кръвното налягане в рамките на деня и до 24 часа след приема на дозата. Наблюдава се постепенно намаляване на кръвното налягане, като максималните понижения обикновено настъпват 2 до 6 часа след приема на дозата. При пациенти с хипертония кръвното налягане по време на лечение с доксамосин е било сходно в легнало и в изправено положение. За разлика от неселективните алфа-адреноблокери при продължително лечение с доксамосин не са наблюдава поява и развитие на толерантност. При продължително лечение се наблюдават нечесто повишения в активността на плазмения ренин и тахикардия.

Лечението с доксамосин оказва благоприятен ефект върху кръвните липиди, със значително повишение в съотношението липопротеини с висока плътност (HDL)/общ холестерол, и значително понижение на общите триглицериди и общия холестерол. Ето защо, това се счита за предимство пред диуретиците и бета-блокери, които оказват негативно влияние върху тези параметри. Въз основа на установената връзка на хипертонията и кръвните липиди с коронарно сърдечно заболяване, благоприятните ефекти на лечението с доксамосин върху кръвното налягане и липидите показват редуция на риска от развитие на коронарно сърдечно заболяване.

Установено е, че терапията с доксамосин води до обратно развитие на левокамерната хипертрофия, потискане на тромбоцитната агрегация и усилване на активността на тъканния плазминоген активатор. В допълнение, доксамосин подобрява чувствителността към инсулин при диабетно болните пациенти.

Доксамосин няма нежелани метаболитни ефекти и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет, левокамерна дисфункция и подагра.



In vitro проучване показва антиоксидантните свойства на 6'- и 7'-хидрокси метаболитите на доксамосин при концентрации 5 микромола.

В контролирано клинично проучване при пациенти с хипертония лечението с доксамосин се свързва с подобряване на еректилната дисфункция. В допълнение пациентите, които са приемали доксамосин, са съобщили по-малко нови случаи на еректилна дисфункция от тези, които са приемали други антихипертензивни лекарства.

Доброкачествена хиперплазия на простата

Приложението на доксамосин при пациенти със симптоматична ДХП подобрява в значителна степен уродинамиката и симптомите. Счита се, че ефектът при ДХП е резултат от селективно блокиране на алфа-адренорецепторите, локализирани в мускулната строма и капсулата на простатата и шийката на пикочния мехур.

Доказано е, че доксамосин е ефективен блокер на 1А подтип на алфа-1-адренорецепторите, които представляват над 70% от подтиповете в простатата. Това се отнася за действието при пациентите с ДХП.

Доксамосин показва постоянна ефикасност и безопасност при дългосрочно лечение на ДХП (до 48 месеца).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза доксамосин се абсорбира добре с пикова плазмена концентрация, която настъпва след около 2 часа.

Биотрансформация/Елиминиране

Плазмената елиминация е бифазна с краен елиминационен полуживот 22 часа, което прави лекарството подходящо за еднократно дневно приложение. Доксамосин се метаболизира в значителна степен и <5% се елиминира непроменен.

При фармакокинетични проучвания, проведени при пациенти с бъбречна недостатъчност, не са установени значими промени в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Има ограничени данни при пациенти с чернодробна недостатъчност и за ефекта на лекарства, за които е известно, че повлияват чернодробния метаболизъм (напр., циметидин). В клинично проучване с 12 пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане след приложение на еднократна доза доксамосин е налице повишаване на AUC с 43% и намаляване на реалния перорален клирънс с 40%.

Както при всеки лекарствен продукт, метаболизиран изцяло в черния дроб, използването на доксамосин при пациенти с нарушена чернодробна функция трябва да става внимателно (вижте точка 4.4).

Приблизително 98% от доксамосин е свързан с плазмените протеини.

Доксамосин основно се метаболизира чрез O-деметилация и хидроксилация. Доксамосин се метаболизира в голяма степен в черния дроб. *In vitro* проучвания предполагат, че основният път на елиминиране е чрез CYP 3A4. Метаболитните пътища чрез CYP 2D6 и CYP 2C9 обаче също имат роля в елиминирането му, но в по-малка степен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Продължителен прием на доксамосин с храна (до 24 месеца) в максимално толерирана доза от 40 mg/kg/дневно при плъхове и 120 mg/kg/дневно при мишки не представя доказателства за карциногенен потенциал. Най-високите дози, оценени в проучванията при плъхове и мишки, се



свързват с AUC (показател за системна експозиция), които са съответно 8 пъти и 4 пъти по-високи от AUC при хора при доза от 16 mg дневно.

Мутагенност

Проучванията за мутагенност не показват ефекти, свързани с лекарството или неговите метаболити нито на хромозомно, нито на субхромозомно ниво.

Нарушения на фертилитета

Проучвания при плъхове показват намален фертилитет при мъжки индивиди, приемали доксамосин в перорални дози от 20 mg/kg/дневно (но не 5 или 10 mg/kg/дневно), около 4 пъти AUC при хора с доза от 12 mg/дневно. Този ефект е бил обратим в рамките на 2 седмици от прекратяване на приема на лекарството. Няма съобщения за каквито и да било ефекти на доксамосин върху мъжкия фертилитет при хора.

Кърмене

Проучвания при кърмещи плъхове, на които е дадена единична перорална доза 1 mg/kg [2-¹⁴C]-доксамосин, показват че доксамосин се акумулира в кърмата на плъховете с максимална концентрация около 20 пъти по-висока в сравнение с майчината плазмена концентрация.

За повече информация вижте точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев нишестен гликолат
Микрокристална целулоза
Лактоза безводна
Магнезиев стеарат
Натриев лаурил сулфат
Силициев диоксид, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Няма данни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява се при температура под 30° C.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка от 3 блистера по 10 таблетки в картонени кутии.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



“Чайкафарма Висококачествените Лекарства”, АД
бул. “Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Doxazosin-Tchaikapharma 2 mg – 20020287
Doxazosin-Tchaikapharma 4 mg – 20050288

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.05.2005
Дата на последно подновяване: 16.03.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021

