

**1. Търговско име на лекарствения продукт:**  
**Doxazosin HEXAL®**  
/Доксазозин ХЕКСАЛ®/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО  
Приложение към  
разрешение за употреба № 11-11161/13.04.05

677/28.06.05 *Amelur.*

**2. Количествен и качествен състав:**

1 таблетка съдържа 4.85 mg doxazosin mesylate, съответстващ на 4 mg doxazosin.

**3. Лекарствена форма:**

Таблетки - бели, елипсовидни

**4. Клинични данни:**

**4.1. 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 doxazosin веднъж дневно. В зависимост от ефикасността, дозата може да бъде повишена през интервали от 1-2 седмици до 2 mg doxazosin веднъж дневно, след това до 4 mg doxazosin веднъж дневно и до 8 mg doxazosin веднъж дневно.

Дневната доза за поддържащо лечение е 2-4 mg doxazosin веднъж дневно.

Максималната дневна доза е 16 mg doxazosin.

Симптоматично лечение на доброкачествена простатна хиперплазия

В началото на лечението се прилага 1 mg doxazosin веднъж дневно. В зависимост от ефикасността, дозата може да бъде повишена през интервали от 1-2 седмици до 2 mg doxazosin веднъж дневно и ако е необходимо до 4 mg doxazosin веднъж дневно.

Дневната доза за поддържащо лечение е 2-4 mg doxazosin веднъж дневно.

Препоръчителната максимална доза е 8 mg doxazosin веднъж дневно.



*Пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност:*

Тъй като фармакокинетичните свойства на doxazosin не се променят при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с бъбречна недостатъчност и тъй като няма данни, че doxazosin 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. Doxazosin се свързва в голяма степен с протеините. Поради това не може да бъде елиминиран посредством диализа.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

Doxazosin 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 Doxazosin HEXAL® 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:**

Doxazosin HEXAL® е противопоказан при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към активната съставка doxazosin или други хиназолини (празозин, теразозин) или към някоя от другите съставки на продукта.
- по време на кърмене

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:**

Специално внимание се препоръчва при пациенти с известна ортостатична дисрегулация в анамнезата.

След началото на лечението или при повишаване на дозата може да се появи ортостатична дисрегулация или



Поради тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно в началото на лечението. Тъй като е възможно да се наблюдава такава нежелана лекарствена реакция при по-висока от препоръчителната начална доза, препоръките за дозиране трябва стриктно да бъдат спазвани. При пациенти на безсолна диета или лекувани с диуретици съществува повишен риск от циркулаторни нарушения, особено при промяна на позата.

Поради вазодилативния ефект doxazosin трябва да се прилага особено внимателно при следните случаи на спешни сърдечни състояния:

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

При пациенти с тежко коронарно сърдечно заболяване твърде бързият или значителен спад на кръвното налягане може да доведе до засилване на ангинозните оплаквания.

Препоръчва се внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, повлияващи чернодробния метаболизъм (напр. циметидин).

Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да прилагат този лекарствен продукт.

Пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия, при които се наблюдава едновременно конгестия на горните пикочни пътища, хронична инфекция на пикочния тракт или *vesical calculi* не трябва да бъдат лекувани с doxazosin.

Doxazosin не трябва да се прилага при пациенти с нарушена функция на пикочния мехур, анурия или напреднала бъбречна недостатъчност.

*Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност:*

Doxazosin трябва да се прилага особено внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като не съществуват клинични данни при пациенти с тежки чернодробни нарушения, приложението на продукта при тези пациенти не се препоръчва.



### **Съвет към диабетиците:**

1 таблетка съдържа по-малко от 0,01 въглехидратни единици.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

Doxazosin HEXAL® засилва понижаващия кръвното налягане ефект на други продукти за понижаване на кръвното налягане. Понижаващият кръвното налягане ефект на Doxazosin HEXAL® може да бъде засилен при едновременно приложение на вазодилататори и нитрати.

Както при всички антихипертензивни лекарствени продукти, ефектът на понижаване на кръвното налягане на doxazosin може да бъде понижен в резултат на приложението на нестероидни антиревматични продукти и естрогени.

Симпатикомиметиците могат да имат антагонистичен ефект върху ефекта на понижаване на кръвното налягане на doxazosin.

Doxazosin може да намали ефекта на допамин, ефедрин, епинефрин, метараминол, метоксамин и фенилепинефрин върху кръвното налягане и съдовете.

Няма налични проучвания по отношение на лекарствени взаимодействия със субстанции, повлияващи чернодробния метаболизъм (напр. циметидин).

Doxazosin може да повиши активността на плазмения ренин и отделянето на ванилилбадемова киселина в урината.

### **4.6. Бременност и кърмене:**

Doxazosin трябва да се прилага по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, тъй като до сега няма достатъчно данни при приложение на продукта при бременни жени.

По време на лечение с doxazosin не се разрешава кърмене, тъй като лекарственият продукт се концентрира в млякото на кърмещи плъхове и няма налични проучвания по отношение на отделянето в майчиното мляко при хора.

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

Лечението на високо кръвно налягане с Doxazosin HEXAL® изисква регулярно проследяване от лекар. Поради индивидуално различните реакции, способността за шофиране, работа с машини или в нестабилно положение (напр. изкачване на стълба) да бъде нарушена. Това се отнася особено за началото на лечението, при повишаване на дозата.



и смяна на лекарствения продукт, както и в комбинация с алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции:**

По време на лечението с Doxazosin HEXAL® могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции.

В началото на лечението и особено при приложение на много висока доза или подновен прием на продукта след кратко прекъсване, могат да възникнат симптоми на ортостатична дисрегулация и в редки случаи - синкоп. Това може също да се наблюдава при повторно лечение след краткотрайно прекъсване.

##### *Чести (> 1%, < 10%):*

Умора, гадене, астения, главоболие, безсъние, виене на свят, ортостатична хипотония, сънливост, едем, сърцебиене, миоспазъм, констипация, диспепсия, диспнея, запушен нос, нарушена еякулация, апатия, страх, увеличена уриестеза, тамурия, нарушена акомодация.

##### *Не чести (> 0,1%, < 1%):*

Лицев едем/генерализиран едем, синкоп, зачервяване на кожата, треска/простуда, бледост, болки в гръдния кош, аритмия, периферна исхемия, ангина пекторис, тахикардия, инфаркт на миокарда, тремор, схващане на мускулите, загуба на тегло, повишен апетит, ксеростомия, алопеция, епистаксис, бронхоспазъм, кашлица, фарингит, жажда, хипокалиемия, подагра, миалгия, артралгия, миастения, кошмари, загуба на памет, емоционална лабилност, несдържаност, нарушена микция, дисурия, повишена лакримация, фотофобия, шум в ушите, дисгезия.

##### *Редки (> 0,01%, < 0,1%):*

Церебро-васкуларни нарушения, депресия, възбуда, парестезия, ларингеален едем, екзантем, пруритус, пурпура, гастралгия, диария, повръщане, иктер, повишени чернодробни ензими, хипогликемия, замъглено виждане, импотентност, приапизъм, при пациенти в напреднала възраст - понижена температура на тялото.



*Много редки (< 0,01%):*

Алергични реакции, ринит, повишена урея и креатинин в плазмата, еритроцитопения, левкоцитопения и тромбоцитопения.

Докладвани са също и случаи на хематурия, холестаза и хепатит.

#### **4.9. Предозиране:**

Предозирането с Doxazosin HEXAL® води до хипотония и синкоп.

При хипотония в резултат на предозиране, сърдечно-съдовата система трябва да бъде стабилизирана. За нормализиране на кръвното налягане и сърдечната честота, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение с глава назад. 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 doxazosin в голяма степен е свързан с плазмените протеини, диализата не е показана като терапевтична мярка.

#### **5. Фармакологични данни:**

ATC Code: C02CA 04

##### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

В резултат на селективната и конкурентна блокада на постсинаптичните алфа1-рецептори, doxazosin повлиява периферната вазодилатация.

Приложението на doxazosin при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в резултат на редукция на периферното съдово съпротивление.

Приложението на doxazosin 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



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 doxazosin. Не често при продължително приложение се наблюдава повишаване на плазмената ренинова активност и тахикардия.

Временният анализ от проучването на ALLHAT (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) е показал, че е налице два пъти по-висок риск от тежка сърдечна недостатъчност при пациенти с хипертония, третирани с doxazosin и изложени на поне още един CHD рисков фактор, сравнени с пациентите, третирани с хлорталидон. Рискът от поява на тежки сърдечно-съдови оплаквания е бил с 25% по-висок за тези пациенти, сравнен с пациентите, лекувани с хлорталидон. Поради тези резултати проучването на ALLHAT е било прекратено. Не са наблюдавани разлики по отношение на смъртността. Резултатите все още не са окончателно анализирани.

По време на лечение с doxazosin е била установена регресия на ляво-камерна хипертрофия.

## **5.2. Фармакокинетични свойства:**

След перорално приложение doxazosin се абсорбира добре, пиковите плазмени концентрации се достигат след около 2 часа. Абсолютната бионаличност е почти 63%. Храната повлиява минимално фармакокинетичните параметри на doxazosin и няма статистическа или клинична значимост. 98.3% от doxazosin е свързан с плазмените протеини. Плазменото елиминиране е двуфазово, терминалният полуживот е 22 часа и това осигурява еднократен дневен прием на продукта.

Основната част от doxazosin се метаболизира (0-деметиране и хидроксилиране); елиминирането се осъществява предимно чрез фекалиите (само 5% от приложената доза се екскретира в непроменена форма). 6-hydroxy-doxazosin е силен селективен алфа-блокатор и при хората отговаря на 5% от перорално приетата доза. Поради това 6-hydroxy-doxazosin допринася слабо за антихипертензивния ефект на doxazosin.

Проучванията при пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност не са показали 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 30% след еднократно перорално приложение.

Тъй като doxazosin се метаболизира почти изцяло в черния дроб, Doxazosin HEXAL® трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция (Виж също 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

*Бионаличност:*

Сравнително проучване за бионаличност (отворено, кръстосано, рандомизирано), проведено през 1996 год. с 27 здрави мъже доброволци (18–45 годишна възраст), е показало следните данни след еднократно приложение, сравнени с тези на референтния продукт:

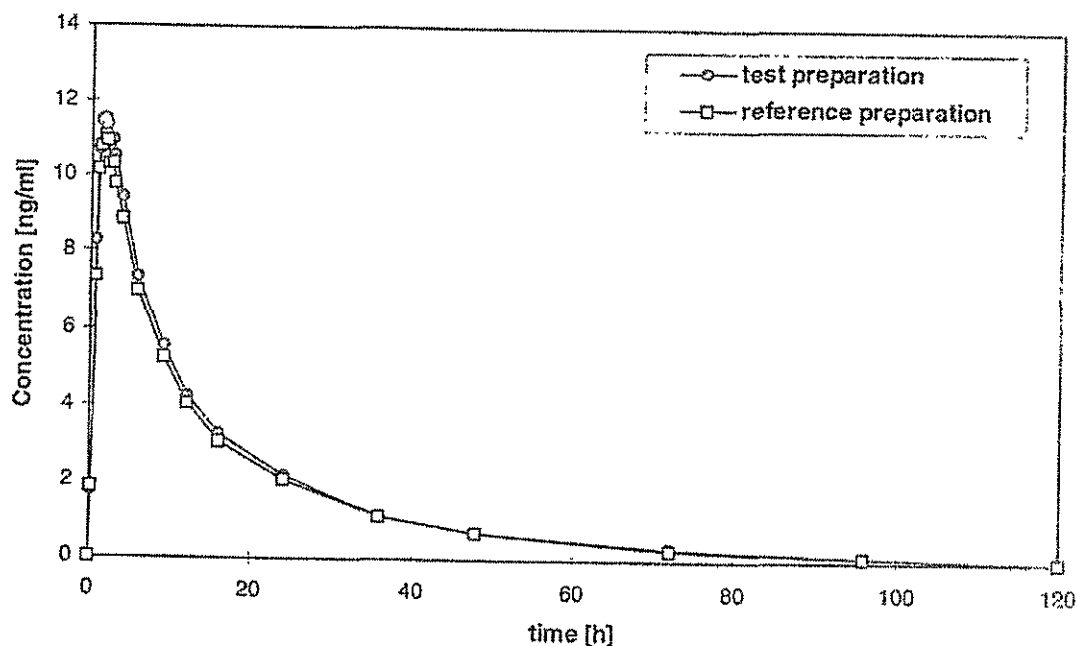
	Тест продукт	Референтен продукт
$C_{max}$ [ng/ml] максимална плазмена концентрация	12.51 ± 2.55	12.02 ± 2.81
$t_{max}$ [h] време за достигане на максималната плазмена концентрация	1.57 ± 0.57	1.53 ± 0.58
$AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време	171.29 ± 44.06	163.71 ± 41.26
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време	175.12 ± 44.38	167.59 ± 41.71

Резултатите са отразени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средните плазмени концентрации на doxazosin в сравнение с референтния продукт са представени на кривата концентрация/време:







### 5.3. Предклинични данни за безопасност:

Проучвания при животни върху фармакологична безопасност, хронична токсичност, репродуктивна токсичност, мутагенност и канцерогенност не са показали данни за повишен риск при приложение при хора.

### 6. Фармацевтични данни:

#### 6.1. Списък на помощните вещества:

Lactose monohydrate  
 Cellulose, microcrystalline  
 Sodium starch glycollate type A  
 Magnesium stearate  
 Sodium lauryl sulphate

#### 6.2. Физико-химични 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 опаковка:**

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

**6.6. Специални условия за употреба:**

Няма специални условия за употреба.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1290

E-mail: [medwiss@hexal.de](mailto:medwiss@hexal.de)

**8. Регистрационен номер в регистъра:**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:**

**10. Дата на актуализация на текста:**

Март 2002

