

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDURA® XL 4 mg kontrollü salım tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Doksazosin mesilat 5,093 mg (4 mg doksazosine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım tablet

Bir yüzü "CXL 4" baskılı, diğer yüzü baskısız, yuvarlak, bikonveks şeklinde, beyaz kaplı kontrollü salım tableti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

CARDURA XL, Benign Prostat Hiperplazisinin (BPH) klinik semptomlarının tedavisinde ve BPH'nin eşlik ettiği azalmış üriner akışın tedavisinde endikedir. CARDURA XL, hipertansif veya normotansif olan BPH hastalarında kullanılabilir. CARDURA XL ile tedavi edilen BPH'li normotansif hastalarda kan basıncı değişiklikleri klinik olarak önemsiz iken, hem hipertansiyonu hem de BPH'ı olan hastalarda, CARDURA XL monoterapisi ile her iki durum da etkili olarak tedavi edilmiştir.

Hipertansiyon

CARDURA XL, hipertansiyon tedavisinde endike olup hastaların büyük çoğunluğunda kan basıncını kontrolde ilk ajan olarak kullanılır. Tek antihipertansif ilaç ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan hastalarda CARDURA XL, tiazid diüretik, beta blokör, kalsiyum antagonisti veya anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gibi diğer bir ilaç ile birlikte kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CARDURA XL'in başlangıç dozu her iki endikasyonda da günde bir kere 4 mg'dır. Hafif ve orta şiddette hipertansiyonu olan hastaların %50'sinden fazlası günde tek doz 4 mg ile kontrol altında tutulabilir. Doksazosinin optimum etkisini göstermesi, 4 hafta kadar sürebilir. Hastanın cevabına göre, gerekirse, bu süreyi takiben dozaj, günde tek doz 8 mg'a çıkarılabilir. Tavsiye edilen maksimum doz günde bir kere 8 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağız yolu ile alınır.

CARDURA XL tabletler yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır. Hastalar tableti çiğnememeli, bölmemeli veya parçalamamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

CARDURA XL, aç karnına veya yemeklerle beraber alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doksazosin farmakokinetiği değişmediği için ve doksazosinin mevcut böbrek disfonksiyonunu kötüleştirdiğine ilişkin herhangi bir kanıt bulunmadığı için, bu hastalarda mutad dozlar kullanılabilir. CARDURA XL diyaliz edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerde tamamen metabolize edilen bütün ilaçlarda olduğu gibi, CARDURA XL karaciğer fonksiyon bozukluğu kanıtı olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Doksazosinin çocuklardaki ve adölesanlardaki etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Normal yetişkin dozu tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CARDURA XL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Ürün bileşiminde bulunan etkin maddeye, kinazolinlere veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda
- Ortostatik hipotansiyon geçmişi olan hastalar
- Benign prostat hiperplazisi ve eş zamanlı üst idrar yolları tıkanıklığı, kronik idrar yolları enfeksiyonu veya mesane taşı olan hastalar
- Gastrointestinal obstrüksiyon, yemek borusu obstrüksiyonu veya gastrointestinal kanalın lümen çapında herhangi bir derece azalma olan hastalar
- Hipotansiyonu olan hastalar (sadece benign prostat hiperplazisi endikasyonu için)

Doksazosin, ilerleyici renal yetmezlik eşlik etsin ya da etmesin aktif mesane ya da anüri olan hastalarda monoterapi olarak kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastanın Bilgilendirilmesi

Hastaya CARDURA XL’i bir bütün olarak yutması söylenmelidir. Hastalar tabletleri çiğnememeli, bölmemeli veya parçalamamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalar, dışkılarında tablete benzer bir şey gördüklerinde endişelenmemelidir. CARDURA XL’de medikasyon, ilacın yavaş salınması ve vücut tarafından emilmesi amacı ile özel olarak

tasarlanmış, absorbe olmayan bir kabuk içindedir. Bu işlem tamamlandığında boş tablet vücuttan atılır.

Gastrointestinal kanaldan geçiş süresinin çok kısa olması (örneğin cerrahi rezeksiyonu takiben) tamamlanmamış emilimle sonuçlanabilir. Doksazosinin uzun yarılanma ömrü göz önüne alındığında bu durumun klinik önemi net değildir.

Postüral hipotansiyon / senkop

Tedavinin başlangıcı: Doksazosinin alfa blokör etkisi ile bağlantılı olarak, hastalarda özellikle tedavinin başlangıcında, baş dönmesi ve halsizlik veya nadiren bilinç kaybı (senkop) ile kendini gösteren postüral hipotansiyon görülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Bu nedenle, potansiyel postüral etkileri en aza indirmek için tedavi başlatılırken kan basıncı izlemek tedbirli bir tıbbi uygulama olacaktır. Etkili herhangi bir alfa blokörle tedavi başlatılırken, hastaya postüral hipotansiyondan ileri gelebilecek semptomların nasıl önlenebileceği ve bunlar görüldüğü takdirde ne gibi tedbirler alacağı hakkında bilgi verilmelidir. Hasta, doksazosin tedavisinin başlangıç döneminde, baş dönmesi veya halsizlik görüldüğü takdirde yaralanma ile sonuçlanabilecek durumlardan kaçınabilmek için uyarılmalıdır.

Akut kardiyak durumları olan hastalarda kullanım

Diğer tüm vazodilatör antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, aşağıda belirtilen kardiyak durumları olan hastalara doksazosin uygulanırken dikkatli olunmasını tavsiye etmek tedbirli bir tıbbi uygulama olacaktır.

- aort stenozu veya mitral stenozdan kaynaklanan pulmoner ödem
- yüksek debili kalp yetmezliği
- pulmoner embolizm veya perikard efüzyonundan kaynaklanan sağ kalp yetmezliği
- düşük dolum basınçlı sol ventriküler kalp yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Bütünüyle karaciğer tarafından metabolize edilen her ilaç gibi, doksazosin de karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarla klinik deneyim olmadığı için ilacın bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

PDE-5 inhibitörleri ile kullanım

Fosfodiesteraz-5-inhibitörleri (PDE-5) (örn; sildenafil, tadalafil, vardenafil) ve doksazosinin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır, çünkü her iki ilaç da vazodilatör etkiye sahiptir ve bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona sebebiyet verebilirler.

Hastada ortostatik hipotansiyon riskini asgariye indirmek için; PDE-5 inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce hastanın alfa-blokör tedavisi ile hemodinamik olarak stabil olduğundan emin olmak gerekir. Ayrıca PDE-5 inhibitörü ile tedaviye mümkün olan en düşük dozla başlanması ve doksazosin alımını takiben 6 saatlik bir zaman aralığı bırakılması tavsiye edilir. Doksazosinin kontrollü salım formülasyonları ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Katarakt ameliyatı

Katarakt ameliyatı sırasında, tamsulosin ile tedavi gören ya da daha önceden tedavi görmüş bazı hastalarda intraoperatif gevşek iris sendromu (Intraoperative Floppy Iris Syndrome–IFIS) gözlenmiştir. Diğer alfa 1 blokörler ile de izole vakalar bildirildiği için sınıf etkisi olasılığı göz ardı edilemez. IFIS katarakt operasyonu sırasında prosedürle ilgili

komplifikasyonları artırabileceği için, alfa 1 blokörlerin güncel veya geçmiş kullanımı cerrahi öncesinde oftalmik cerraha bildirilmelidir.

Priapizm

Pazarlama sonrası deneyiminde doksazosin dahil olmak üzere alfa 1 blokerler ile uzamış ereksiyonlar ve priapizm bildirilmiştir. Eğer priapizm hemen tedavi edilmezse, penil doku hasarına ve kalıcı fonksiyon kaybına neden olabilir. Bu nedenle, hasta acil tıbbi yardım almalıdır.

Prostat Kanseri Taraması

Prostat karsinomu, BPH ile ilişkili semptomların çoğuna neden olur ve bu iki hastalık birlikte de görülebilir. Bu nedenle BPH semptomlarının tedavisi için doksazosine başlamadan önce prostat karsinomu durumu araştırılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PDE-5 İnhibitörleri ile kullanım

Doksazosinin PDE-5 inhibitörleri ile birlikte kullanımı bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona sebep olabileceğinden, bu grup ilaçlar ile birlikte tedavide dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Doksazosinin kontrollü salım formülasyonları ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Plazmadaki doksazosinin büyük bir kısmı (%98) proteine bağlıdır. İnsan plazmasındaki *in vitro* veriler doksazosinin, digoksin, fenitoin, varfarin veya indometazinin proteine bağlanması üzerinde bir etkisi olmadığını gösterir.

In vitro çalışmalar doksazosinin, sitokrom P450 3A4'ün (CYP3A4) bir substratı olduğunu göstermektedir. Doksazosin, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromisin veya vorikonazol gibi güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Doksazosin, klinik deneyimde, tiazid diüretikler, furosemid, beta blokör ilaçlar, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, antibiyotikler, oral hipoglisemik ilaçlar, ürikozürük ajanlar veya antikoagülanlarla beraber kullanıldığında herhangi bir advers ilaç etkileşmesi görülmemiştir. Bununla birlikte, uygun ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarından elde edilen veriler mevcut değildir.

Doksazosin diğer alfa-blokörlerin ve diğer antihipertansiflerin kan basıncı düşürücü etkisini güçlendirir.

22 sağlıklı erkek gönüllüde yapılan açık uçlu, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, oral simetidin günde iki defa 400 mg dozda uygulandığı dört günlük bir tedavi rejiminde, ilk gün tek doz 1 mg doksazosin uygulaması, doksazosinin ortalama EAA'sında %10'luk bir artışla sonuçlanırken, ortalama C_{maks} ve doksazosinin ortalama yarı ömründe istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Simetidin ile birlikte doksazosinin ortalama EAA'sındaki %10'luk yükselme, plaseboyla birlikte doksazosinin ortalama EAA'sında %27 oranında görülen ve kişisel özelliklere bağlı farklılıkların dahilindedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanımı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hipertansiyon endikasyonu için:

Doksazosinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamile kadınlarda yapılmış iyi kontrollü ve yeterli çalışma olmadığından, hamilelik sırasında CARDURA XL'in güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla, CARDURA XL, hamilelik döneminde sadece, hekimin kanaatine potansiyel faydaları muhtemel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

Her ne kadar hayvan deneylerinde doksazosin ile teratojenik etkiler görülmemişse de çok yüksek dozlarda, hayvanlarda fetal hayatta kalmanın azaldığı görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) endikasyonu için:

Bu bölüm uygulanabilir değildir.

Laktasyon dönemi

Hipertansiyon endikasyonu için:

İnsan verileri çok sınırlı olmakla birlikte, anne sütünden doksazosin atılımının çok düşük olduğu (göreceli bebek dozunun %1'den az olduğu) görülmüştür. Yeni doğmuş bebek veya bebek için risk göz ardı edilemez. Buna göre, doksazosin, hamilelik ve emzirme döneminde sadece, hekimin kanaatine potansiyel faydaları muhtemel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) endikasyonu için:

Bu bölüm uygulanabilir değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Doksazosin ile oral dozlarla tedavi edilen erkek sıçanlarda düşük fertilite görülmüştür. Doksazosin bazının oral olarak uygulanmasından sonra sıçanlarda yapılan çalışmalar, erkeklerde 8 mg CARDURA XL'nin önerilen maksimum insan dozundaki insan maruziyetinin (EAA) 13 katından fazla olan baz maruziyetinde, ilaç tedavisi kesildikten iki

hafta sonra geri dönüşlü olan fertilité azalması olduğunu göstermiştir. Doksazosinin insanlarda erkek fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Özellikle CARDURA XL tedavisine başlarken, makine veya motorlu araç kullanımında bozulma görülebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yapılan kontrollü klinik araştırmalarda, doksazosin tedavisine ilişkin en sık rastlanan yan etkiler postüral tipte (nadiren bayılma ile birlikte görülen) veya non-spesifik reaksiyonlardır.

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre řu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Alerjik ilaç reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Anoreksi, gut, iřtahta artma

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Anksiyete, depresyon, uykusuzluk

Çok seyrek : Ajitasyon, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan : Serebrovasküler olaylar, hipoestezi, senkop, tremor

Çok seyrek : Postüral baş dönmesi, parestezi

Göz hastalıkları

Çok seyrek : Görmede bulanıklaşma

Bilinmiyor : İntraoperatif gevşek iris sendromu (bkz. Bölüm 4.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın : Vertigo

Yaygın olmayan : Çınlama

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Palpitasyon, tařikardi

Yaygın olmayan : Anjina pektoris, miyokard enfarktüsü

Çok seyrek : Bradikardi, kardiyak aritmiler

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipotansiyon, postüral hipotansiyon
Çok seyrek : Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Bronşit, öksürük, dispne, rinit
Yaygın olmayan : Burun kanaması
Çok seyrek : Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Abdominal ağrı, dispepsi, ağız kuruluğu, bulantı
Yaygın olmayan : Konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma, gastroenterit
Seyrek : Sindirim kanalında tıkanıklık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan : Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler
Çok seyrek : Kolestaz, hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Kaşıntı
Yaygın olmayan : Deri döküntüsü
Çok seyrek : Alopesi, purpura, ürtiker

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Sırt ağrısı, kas ağrısı
Yaygın olmayan : Eklem ağrısı
Çok seyrek : Kas krampları, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın : Sistit, üriner inkontinans
Yaygın olmayan : Disüri, hematüri, idrara sık çıkma
Çok seyrek : İşeme bozukluğu, noktüri, poliüri, idrarda artış

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan : İmpotans
Çok seyrek : Jinekomasti, priapizm
Bilinmiyor : Retrograd ejakülasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Asteni, göğüs ağrısı, influenza benzeri semptomlar, periferik ödem
Yaygın olmayan : Ağrı, yüzde ödem
Çok seyrek : Yorgunluk, keyifsizlik

Araştırmalar:

Yaygın olmayan : Kilo artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz hipotansiyona neden olmuşsa, hasta başı aşağıya doğru, sırtüstü yatar bir vaziyete getirilmelidir. Kişisel olarak hastanın durumuna göre, uygun olacağı düşünülen diğer destekleyici önlemler alınmalıdır. Doksazosin yüksek derecede proteine bağlı olduğu için diyaliz endike değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alfa-Adrenoreseptör Antagonistleri
ATC kodu: C02CA04

Etki mekanizması

Doksazosin postsinaptik bölgede güçlü ve seçici bir alfa 1 adrenoseptör antagonistidir. Hipertansif hastalarda CARDURA XL uygulaması, sistemik vasküler rezistansta azalma sonucu kan basıncında klinik olarak anlamlı bir düşme meydana getirir. Bu etkinin vasküler sistemde yerleşmiş alfa-1-adrenoseptörlerin selektif blokajı sonucunda olduğu düşünülmektedir.

Günde bir defa uygulama ile, gün boyu ve dozu takip eden 24. saatte kan basıncında klinik olarak anlamlı azalma mevcuttur. Hastaların büyük kısmının hipertansiyonu başlangıç dozu olan 4 mg CARDURA XL ile kontrol altında tutulur. Doksazosin ile tedavi sırasında hipertansiyonlu hastalarda kan basıncındaki düşüşler, yatar ve ayaktaki pozisyonlarda benzer olmuştur.

Standart tabletler ile tedavi edilen hastalar, CARDURA XL 4 mg'a geçiş yapabilir ve doz, gerektiğinde titre edilerek artırılabilir.

Farmakodinamik etkileri

Doksazosinin advers metabolik etkisi olmadığı gösterilmiştir ve beraberinde diabetes mellitus, gut ve insülin direnci olan hastalarda kullanım için uygundur.

Doksazosinin, astımı olan, sol ventriküler hipertrofisi olan ve yaşlı hastalarda kullanımı uygundur. Doksazosinle tedavinin, sol ventriküler hipertrofide regresyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve doku plazminojen aktivatörü etkinliğinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca doksazosin, insülin direnci olan hastalarda insülin hassasiyetini artırır. Doksazosin antihipertansif etkisine ek olarak, uzun süreli çalışmalarda plazma total kolesterol, LDL ve trigliserid konsantrasyonlarında bir miktar bir azalma sağlamıştır. Bu nedenle özellikle hiperlipidemisi de olan hipertansif hastalara yararlı olabilir.

Semptomatik BPH (Benign Prostat Hiperplazisi)'li hastalarda doksazosin uygulaması ürodinamiklerde ve semptomlarda anlamlı gelişme ile sonuçlanır. BPH'deki etkinin, müsküler bağ dokusu ve prostat kapsülü ve mesane boynunda yerleşmiş olan alfa-adrenoseptörlerinin selektif blokajından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Terapötik dozlarda oral uygulamanın ardından, CARDURA XL gastrointestinal sistemden iyi emilir ve dozun ardından yaklaşık 8 ila 9 saat sonra doruk kan seviyelerine ulaşılır. Doruk plazma seviyeleri, aynı dozda verilen standart tabletlerinkinin yaklaşık üçte biri kadardır. Ancak 24 saatteki çukur seviyeleri bu iki preparat için benzerdir.

CARDURA XL'in doruk/çukur seviye oranı, standart tabletlerinkinin yarısından azdır.

Kararlı durumda, CARDURA XL'den salınan doksazosinin görece biyoyararlanımı, standart form ile kıyaslandığında 4 mg için %54 ve 8 mg için %59'dur.

CARDURA XL ile yaşlılarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, daha genç hastalar ile karşılaştırıldığında önemli değişiklikler göstermemiştir.

Dağılım:

Doksazosinin yaklaşık %98'i plazmada proteine bağlı olarak bulunur.

Biyotransformasyon:

Doksazosin öncelikle O-demetilasyon ve hidrosilasyon ile metabolize olur.

Doksazosin karaciğerde yoğun şekilde metabolize edilir. *In vitro* çalışmalar, eliminasyon için primer yolun CYP3A4 ile olduğunu; bunun yanı sıra daha az oranda da olsa CYP2D6 ve CYP2C9 metabolik yollarının da eliminasyona dahil olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Plazma eliminasyonu bifaziktir ve terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü 22 saattir. Bu durum, günde bir kez uygulanmasının temelini oluşturur.

Doksazosin %5'inden azı değişmemiş ilaç halinde metabolize edilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yeterli bilgi yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda standart doksazosin ile yapılan farmakokinetik çalışmalarda, normal böbrek fonksiyonları olan hastalar ile karşılaştırıldığında, önemli farklılıklar olmadığı gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarla ve karaciğer metabolizmasını etkilediği bilinen ilaçlar (örn; simetidin) üzerine etki ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Orta seviyede karaciğer bozukluğu olan 12 hastada yapılan bir klinik çalışmada, tek doz doksazosin uygulaması, eğri altı alan (EAA)'da %43 oranında bir artışla ve oral klerensde %40 oranında bir azalma ile sonuçlanmıştır. Doksazosin primer olarak O-demetilasyon ve hidrosilasyonla karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer fonksiyonlarında değişme olan hastalarda, doksazosin kullanımında dikkat edilmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisinde, tekrarlanan doz toksisitesinde, genotoksisitede ve karsinojenisitede konvansiyonel hayvan çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Hayvan testlerinde teratojenik etki görülmemesine rağmen, hayvanlarda, insanlarda önerilen maksimum dozdan yaklaşık 300 kez daha yüksek dozda fetal sağkalımda azalma gözlenmiştir.

Tek bir oral dozda radyoaktif doksazosin verilen emziren sıçanlarda yapılan çalışmalar, doksazosinin, sıçan sütünde, anne plazma konsantrasyonunun yaklaşık 20 kat daha fazla konsantrasyonda biriktiğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Poliyeten Oksit (55-75 cps)
Hidroksipropil Metilselüloz (5 cps)
Demir Oksit, Kırmızı
Magnezyum Stearat
Poliyeten Oksit (5500-7500 cps)
Sodyum Klorür
Selüloz Asetat
Poliyeten Glikol 3350 (Makrogol)
Titanyum Dioksit (E171)
SD-45'de Farmasötik Glaze (Modifiye Edilmiş)
İzopropil Alkol
Demir Oksit Siyah JPE
n-Bütül Alkol
Propilen Glikol
Amonyum Hidroksit
Siyah mürekkep (S-1-8106)
Hidroksipropil Metilselüloz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden koruyunuz. 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo /Alüminyum blisterlerinde ambalajlanmışlardır. 20 ve 30 tabletlik ambalajlarda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel: 0 212 310 70 00
Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

120/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.05.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 13.04.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ