

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARAW 2 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Doksazosin mesilat 2,425 mg (2 mg doksazosine eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 40,000 mg

Sodyum nişasta glikolat 1,20 mg

Sodyum lauril sülfat 0,12 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet.

Bir yüzünde "D2" baskı bulunan, beyaz, oblong, çentikli tablet.

### 4. KLİNİK BİLGİLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

ARAW, benign prostat hiperplazisinin (BPH) veya BPH'ye eşlik eden klinik semptomlarının tedavisinde endikedir. ARAW hipertansif veya normotansif olan BPH hastalarında kullanılabilir. ARAW ile tedavi edilen BPH'li normotansif hastalarda kan basıncı değişiklikleri klinik olarak önemsiz iken, hem hipertansiyonu hem de BPH'li olan hastalarda ARAW monoterapisi her iki durumu da etkili olarak tedavi etmiştir.

Hipertansiyon

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

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

#### **Hipertansiyon**

ARAW'ın mutad günlük doz sınırları günde 1-16 mg'dır. Postural hipotansiyon ve/veya senkop olasılığını en aza indirmek için tedavinin bir veya iki hafta süreyle günde bir defa verilen 1 mg ile başlatılması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu amaçla 2 mg'lık tablet, ikiye bölünebilir çentikli tablet formunda sunulmuştur. Daha sonraki bir veya iki haftada doz günde bir defa verilen 2 mg'a çıkarılabilir. Eğer gerekirse, kan basıncında istenen azalmayı gerçekleştirmek için hastanın kişisel cevabına bağlı olarak dozaj benzer sürelerde tedricen artırılarak günde 4 mg, 8 mg ve 16 mg'a çıkarılabilir. Olağan dozaj günde tek doz olarak 2 -4 mg'dır.

#### **Benign Prostat Hiperplazisi**

BPH'nin uzun dönem tedavisinde (48 aya kadar) doksazosinin sürekli etki ve emniyeti kanıtlanmıştır.

Postural hipotansiyon ve/veya senkop olasılığını en aza indirmek için ARAW'ın önerilen başlangıç dozu günde bir kez 1 mg'dır (bkz: Uyarılar/Önlemler). Bu amaçla 2 mg'lık tablet, ikiye bölünebilir çentikli tablet formunda sunulmuştur. Hastanın kişisel ürodinamiklerine ve BPH semptomlarına bağlı olarak doz, 2 mg'a, 4 mg'a ve önerilen en yüksek doz olan 8 mg'a kadar çıkarılabilir. Önerilen titrasyon aralığı 1-2 haftadır. Önerilen dozaj günde tek doz olarak 2-4 mg'dır.

#### **Uygulama şekli:**

Ağız yolu ile alınır.

ARAW sabah ya da akşam kullanılabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

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

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Hepatik metabolizma üzerine etkisi olduğu bilinen ilaçlarda (simetidin gibi) ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda sadece sınırlı veri vardır. Karaciğerde tamamen metabolize edilen bütün ilaçlarda olduğu gibi, ARAW karaciğer fonksiyonu bozukluğu kanıtı olan hastalara

dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Doksazosinin çocuklardaki etkililik ve güvenliliği çalışılmamıştır. 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Normal yetişkin dozu tavsiye edilir.

### **4.3. Kontrendikasyonları**

ARAW, kinazolinlere, doksazosine veya ilaç içindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Postüral hipotansiyon / senkop

Tedavinin başlangıcı: Tüm alfa blokörlerde olduğu gibi, özellikle tedavinin başlangıcında, hastaların çok küçük bir kısmında, baş dönmesi ve halsizlik veya nadiren bilinç kaybı (senkop) ile kendini gösteren postüral hipotansiyon görülmüştür (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Bu nedenle, potansiyel postural etkileri en aza indirmek için tedavi başlatılırken kan basıncı izlemek tedbirli bir tıbbi uygulama olacaktır. Etkili herhangi bir alfa blokörle tedavi başlatılırken, hastaya postural 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

Karaciğer bozukluğu olan hastalarla ve karaciğer metabolizmasını etkilediği bilinen ilaçlarla (örneğin simetidin) ilgili sınırlı veri mevcuttur. Orta şiddette karaciğer bozukluğu olan 12 hastada tek doz doksazosin uygulaması Eğri Altı Alanında (EAA) %43'lük bir artışla ve bilinen oral klerenste %40'lık bir azalmayla sonuçlanır.

Bütünüyle karaciğer tarafından metabolize edilen her ilaç gibi, doksazosin de karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

PDE-5 inhibitörleri ile kullanım

Fosfodiesteraz-5-inhibitörleri (PDE-5) (örneğin; sildenafil, tadalafil, vardenafil) ve doksazosinin birlikte kullanımında her iki ilacın da damar genişletici etkisi olduğundan ve bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona sebep olabildiğinden dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, fosfodiesteraz 5 inhibitörü tedavisine mümkün olan en düşük dozla başlanması ve doksazosin alımından sonra 6 saatlik aralık bırakılması tavsiye edilir. Doksazosinin uzatılmış salımlı formülasyonları ile hiçbir çalışma yapılmamıştır. Hastada postural hipotansiyon gelişimi riskini asgariye indirmek için; hasta PDE-5 inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce alfa-bloker tedavisinde stabil olmalıdır.

Katarakt ameliyatı

Katarakt ameliyatı sırasında, daha önce alfa1 blokör tedavisi uygulanmış veya uygulanmakta olan ve önceden tamsulosin ile tedavi edilmiş bazı hastalarda intraoperatif gevşek iris sendromu (Intraoperative Floppy Iris Syndrome–IFIS) gözlenmiştir. Vaka raporları diğer alfa 1 blokerlerden de bildirilmiştir, bu yüzden bir sınıf etkisi olasılığı göz ardı edilemez. IFIS katarakt operasyonu sırasında prosedürle ilgili komplikasyonları artırabileceği için, alfa 1 blokerlerin güncel veya geçmiş kullanımı cerrahi öncesinde oftalmik cerraha bildirilmelidir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg (1 mmol)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

PDE-5 İnhibitörleri ile kullanım (sildenafil, tadalafil, vardenafil gibi)

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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer

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. Doksazosin, klinik deneyimde, tiazid diüretikler, furosemid, beta blokör ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, oral hipoglisemik ilaçlar, ürikozürük ajanlar veya antikoagülanlarla beraber kullanılmış ve herhangi bir advers ilaç etkileşmesi görülmemiştir.

Doksazosin diğer alfa-blokerlerin 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.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C' dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Doksazosinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Her ne kadar hayvan deneylerinde doksazosin ile teratojenik etkiler görülmemişse de çok yüksek dozlarda, hayvanlarda fetal hayatta kalmanın azaldığı görülmüştür (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri). Bu dozlar insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 300 katı idi. Hamile kadınlarda yapılmış iyi kontrollü ve yeterli çalışma olmadığından, hamilelik sırasında doksazosinin güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla, ARAW, hamilelik döneminde sadece, hekimin kanaatinde potansiyel faydaları muhtemel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Hayvan çalışmaları doksazosinin anne sütünde biriktiğini göstermiştir. Hamile ve emziren kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmadığı için, hamilelik veya emzirme döneminde doksazosinin emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Buna göre, doksazosin, hamilelik ve

emzirme döneminde sadece, hekimin kanaatinde potansiyel faydaları muhtemel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, 12 mg/gün insan dozuyla elde edilenin yaklaşık 4 katı AUC maruziyet olan 20 mg/kg/gün oral dozlarla tedavi edilen erkeklerde düşük doğurganlık görülmüştür. Bu etki ilaç kesildikten sonraki iki hafta içinde geri dönüşümlüdür. Doksazosinin insanlarda erkek doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Özellikle ARAW tedavisine başlarken, makine kullanma veya motorlu araç kullanma aktivitelerinde bozulma görülebilir.

### **4.8. İstenmeyen ekiler**

#### **Hipertansiyon**

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

#### **Benign Prostat Hiperplazisi**

BPH'nde yapılan kontrollü klinik çalışmalar, hipertansiyondakine benzer yan etki profili gösterir.

Advers reaksiyonlar (çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ve  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ve  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)) açısından aşağıda listelenmiştir:

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın : Solunum yolları enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek : Lökopeni, trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan : Alerjik ilaç reaksiyonu

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan : Anoreksi, gut, iştahta artma, kilo artışı

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan : Anksiyete, depresyon, uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan : Serebrovasküler olay, hipoestezi, senkop, tremor

Çok seyrek : Postural baş dönmesi, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek : Bulanık görme

Bilinmiyor : İntraoperatif flopi iris sendromu (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın : Vertigo

Yaygın olmayan : Çınlama

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın : Palpitasyon, taşikardi

Yaygın olmayan : Anjina pectoris, miyokart enfarktüsü

Çok seyrek : Bradikardi, kardiyak aritmiler

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın : Hipotansiyon, postural hipotansiyon

Çok seyrek : Sıcak basması

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın : Bronşit, öksürük, dispne, rinit

Yaygın olmayan : Burun kanaması

Çok seyrek : Bronkospazmın kötüleşmesi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Abdominal ağrı, dispepsi, ağız kuruluğu, bulantı

Yaygın olmayan : Konstipasyon, gaz, kusma, gastroenterit, diyare

### **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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın : Sırt ağrısı, kas ağrısı

Yaygın olmayan : Eklem ağrısı

Seyrek : Kas krampları, kaslarda güçsüzlük

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın : Sistit, üriner inkontinans

Yaygın olmayan : Disüri, hematüri, idrara sık çıkmaa

Seyrek : Poliüri

Çok seyrek : İşeme bozukluğu, noktüri, idrarda artış

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan : İmpotans

Çok seyrek : Jinekomasti, priapizm

Bilinmiyor : Retrograt 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 alımı



Hipertansiyon nedeni ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama deneyimi esnasında aşağıda belirtilen ek advers etkilerin görüldüğü bildirilmiştir ancak genelde, bu etkilerin doksazosin tedavisi dışında da görülebilecek semptomlardan ayırıldılması mümkün değildir: taşikardi, palpasyon, göğüs ağrısı

#### **4.8. 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.

Bu önlem yeterli gelmezse, şok öncelikle hacim genişleticilerle tedavi edilmelidir. Gerekirse bundan sonra vazopresör kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonu izlenmeli ve gerektiğinde desteklenmelidir.

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

Doksazosin vazodilatör etkisini, alfa-1-adrenoseptörlerin postsinaptik bölgede kompetitif ve selektif blokajı yoluyla gösterir.

Hipertansif hastalarda doksazosin 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. Dozu takiben tedrici bir kan basıncı düşmesi olur ve kan basıncında maksimum düşme, ilaç alımından 2-6 saat sonra meydana gelir. Hipertansiyonlu hastalarda, doksazosinle tedavi sırasında kan basıncı sırt üstü yatar ve ayakta durur pozisyonunda da benzerdir. Selektif olmayan alfa adrenoseptör bloke edici ajanlardakinin aksine, doksazosinle uzun süreli tedavide tolerans gözlenmemiştir. Uzun süreli tedavide sık olmamakla birlikte plazma renin aktivitesinde artış ve taşikardi görülmüştür.

Doksazosinin advers metabolik etkisi olmadığı gösterilmiştir ve beraberinde diabetes mellitus, gut, astım ve sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda kullanım için uygundur.

Doksazosinle tedavinin sol ventriküler hipertrofide regresyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve doku plazminojen aktivatörü etkinliğinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca doksazosin, insüline hassasiyeti bozulmuş olan hastalarda insülin hassasiyetini artırır.

Doksazosin HDL/total kolesterol oranında anlamlı bir artış ve total trigliseridler ile total kolesterolda belirgin bir azalma yaparak, kan lipidleri üzerinde olumlu etkiler gösterir. Bu nedenle diüretik ve betaadrenoseptör blokerlerine göre daha avantajlıdır. Hipertansiyon ve kan lipidleri ile koroner kalp hastalığı arasında varlığı iyi bilinen ilişkiye göre, doksazosin tedavisinin hem kan basıncı hem de kan lipidleri üzerindeki olumlu etkisi, koroner kalp hastalığı oluşması riskinin azalması ile belirlenir.

In vitro bir çalışma 5 mikromolar konsantrasyonda doksazosin 6'- ve 7'-hidroksi metabolitlerinin antioksidan özelliklerini göstermiştir.

Hipertansif hastalarla yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, doksazosinle tedavi erektil disfonksiyonda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, doksazosin alan hastalar, diğer antihipertansif ajanları alan hastalardan daha az yeni erektil disfonksiyon vakası bildirmiştir.

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

Doksazosinin prostattaki alfa-1-adrenoseptörlerin %70'inden fazlasını teşkil eden A1 alt tipine etkili bir blokör olduğu gösterilmiştir. BPH hastalarındaki etkinliğin nedeni budur.

Doksazosin, BPH' nin uzun süreli tedavisinde devamlı etkililik ve güvenilirlik göstermiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

İnsanlarda (genç erkek yetişkinler veya her iki cinsiyetten de yaşlılar) oral kullanımın ardından doksazosin iyi absorbe edilir, doruk kan seviyeleri yaklaşık 2 saatte teşekkül eder ve dozun yaklaşık üçte ikisi biyolojik olarak kullanılabilir.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Doksazosin yoğun bir biçimde, başlıca O-demetilasyon ve hidrosilasyon yoluyla metabolize olur. Doksazosinin oral uygulamasından sonra metabolitlerin plazma konsantrasyonları düşüktür. İnsanda en aktif (6'hidroksi) metabolit ana bileşenin plazma konsantrasyonunun kırkta biri oranında mevcuttur, bu durum antihipertansif etkinliğin büyük oranda doksazosin kaynaklı olduğunu göstermektedir.

### Eliminasyon:

Plazma eliminasyonu bifaziktir ve terminal plazma eliminasyon yarı ömrü 22 saattir. Bu durum, günde bir kez uygulanmasının temelini oluşturur. Doksazosinin metabolitlerinin büyük kısmı dışkı yoluyla ve %5'inden azı değişmemiş ilaç olarak atılır.

### **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 (örneğin 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. Tamamıyla karaciğer ile metabolize edilen diğer ilaçlarda olduğu gibi, doksazosin primer olarak O-demetilasyon ve hidroksilasyonla karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer fonksiyonlarında değişme olan hastalarda, doksazosin kullanımında dikkat gereklidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Karsinogenez

Doksazosinin, tolere edilen en yüksek doz olan sıçanlarda 4 mg/kg/gün ve farelerde 120 mg/kg/gün dozlarında beslenme yoluyla kronik uygulanması (24 aya kadar) karsinojenik bir potansiyel kanıtı ortaya koymamıştır. Sıçan ve fare çalışmalarında değerlendirilen en yüksek dozlar, 16 mg/gün insan EAA (sistemik maruziyetin bir ölçüsü) dozundan sırasıyla 8 ve 4 kat fazla olan EAA'lar ile ilişkilendirilmiştir.

#### Mutajenez

Mutajenisite çalışmaları, kromozomal veya subkromozomal düzeylerde ilaçla veya matabolitle ilgili herhangi bir etki ortaya koymamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz

Susuz laktoz

Sodyum nişasta glikolat (tip A)

Koloidal susuz silika

Sodyum lauril sulfat

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Mevcut değil.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PVDC//Al blisterlerde 20 tablet bulunur.

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

MED İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.

Veko Giz Plaza, Maslak Mah., Meydan Sk.

No: 3, Kat: 5-6 Maslak-Şişli/İstanbul

Tel : (212) 367 91 00

Faks : (212) 290 24 80

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

120/53

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

**İlk ruhsat tarihi:** 11.04.2007

**Ruhsat yenileme tarihi:**

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**