

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TENDURA 4 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Doksazosin mesilat 4.850 mg (4 mg doksazosine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Anhidr laktoz 80.000 mg

Sodyum nişasta glikolat (Tip A) 2.40 mg

Sodyum lauril sülfat 0.24 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

2. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, oblong, çentikli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

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

Hipertansiyon

TENDURA, hipertansiyon tedavisinde endike olup hastaların büyük çoğunluğunda kan basıncını kontrolde ilk ajan olarak kullanılabilir. Tek antihipertansif ilaç ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan hastalarda TENDURA, 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:

Hipertansiyon

TENDURA'nın 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 uyarılan 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'in uzun dönem tedavisinde (48 aya kadar) doksazosinin sürekli etki ve emniyeti kanıtlanmıştır.

Postural hipotansiyon ve veya senkop olasılığını en aza indirmek için TENDURA'nın 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.

TENDURA 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, TENDURA karaciğer fonksiyonu bozukluğu kanıtı olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

Doksazosin çocuklardaki etkililik ve güvenliliği çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Normal yetişkin dozu tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postural 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 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

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 olabileğinden 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 alfa 1 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 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 kullanımını 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, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, antibiyotikler, oral hipoglisemik ilaçlar, ürikozürük ajanlar veya amikoagülanlarla beraber kullanılmış ve herhangi bir advers ilaç etkileşmesi görülmemiştir.

Doksazosin diğer alfa-blokörlerin ve diğer antihipenansiflerin 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'ndaki %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)

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

Gebelik dönemi

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 güvenlilik verileri). Bu dozlar insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 300 katı idi.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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 (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

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 reaksiyon

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 : Görmede bulanıklaşma
Bilinmiyor: İntraoperatif gevşek 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, miyokard enfarktüsü
Çok seyrek : Bradikardi. kardiyak aritmiler

Vasküler hastalıklar:

- Yaygın : Hipotansiyon, postürel 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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın : Sırt ağrısı, kas ağrısı

Yaygın olmayan : Eklem ağrısı

Seyrek : Kas krampları, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın : Sistit, üriner inkontinans

Yaygın olmayan : Disüri, hematüri, idrara sık çıkma

Seyrek : Poliüri

Çok seyrek : İşeme bozukluğu, noktüri, idrarda artış

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Yaygın olmayan : İmpotans

Çok seyrek : Jinekomasti, priapizm

Bilinmiyor : Retrograd ejakülasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın : Asteni, göğüs ağrısı, influenza benzeri semptomlar, periferik ödem

Yaygın olmayan : Ağrı, yüzde ödem

Çok seyrek : Yorgunluk, keyifsizlik

Araştırmalar:

Yaygın olmayan : Kilo artışı

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 ayırdedilmesi mümkün değildir: taşikardi, palpasyon, göğüs ağrısı.

Süpheli 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 (TÜFAM)' ne 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.

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 beta-adrenoseptör 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.

İn-vitro bir çalışma 5 mikromolar konsantrasyonda doksazosin 6'-ve 7'-hidroksi metabolitlerinin antioksidan özellikleri 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, musküler bağ dokusu 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 güvenlilik göstermiştir. (48 aya kadar gibi)

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.

Biyotransformasyon/eliminasyon:

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

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

Doksazosin, başlıca O-demetilasyon ve hidrosilasyon yoluyla metabolize olur.

TENDURA'nın oral uygulamasından sonra metabolitlerin plazma konsantrasyonları düşüktür, insanda en aktif (6' hidroksi) metabolit ana bileşenin plazma konsantrasyonunun kırkta biri oranında mevcuttur, bu durum antihipertansif etkinliğin büyük oranda doksazosin kaynaklı olduğunu göstermektedir.

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 hidrosilasyonla 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 40mg/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 sırayla 8 ve 4 kat fazla olan EAA'lar ile ilişkilendirilmiştir.

Mutajenez

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristalin selüloz
 - Avicel PH 101
 - Emcocel 90 M
- Anhidr laktoz
- Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
- Anhidr koloidal silika
- Sodyum lauril sülfat
- Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, AL/PVC/PVDC blisterde, 20 tabletlik ambalajda bulunmaktadırdır.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No.88 55020 SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

Tel: (0362) 431 60 46

Fax:(0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

-

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: -

Son yenileme tarihi : -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ :