KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDURA® XL 4 mg Kontrollü Salım Tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Doksazosin mesilat 5.093 mg (4 mg doksazosine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür 29 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bir yüzü "CXL 4" baskılı, diğer yüzü baskısız, yuvarlak, bikonveks şeklinde, beyaz 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 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.

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:
Doksazosinin çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Normal yetişkin dozu tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CARDURA XL,

- Kinazolinlere (yani doksazosin, prazosin, terazosin) veya bileşiminde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda
- Ortostatik hipotansiyon geçmişi olan hastalar
- Benign prostat hiperplazisi ve eşzamanlı 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
- Emzirme döneminde (Sadece hipertansiyon endikasyonu için. bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Hipotansiyonu olan hastalarda (yalnızca benign prostat hiperplazisi endikasyonu için)

kontrendikedir.

Doksazosin, monoterapisi mesane taşması veya anürisi olan hastalarda progresif böbrek yetmezliği olsun ya da olmasın 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.
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.

Gastroinstestinal 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
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 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
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). Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarla klinik deneyim olmadığı için ilacın bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

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

Hastada ortostatik hipotansiyon riskini asgariye indirmek için; PDE-5 inhibitörü ile tedaviye başlanmadan önce hastanın alfa-blokör tedavisi ile hemodinamik olarak stabil olduğundan emin olmak gerekir. Ayrıca PDE-5 inhibitörü ile tedaviye mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve doksazosin alımını takiben 6 saatlik bir zaman aralığı bırakılmalıdır. Doksazosin XL ile herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

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 bir sınıf etkisi olasılığı göz ardı edilemez. IFIS katarakt operasyonu sırasında prosedürle ilgili komplikasyonları artırabileceği için, alfa 1 blokörlerin güncel veya geçmiş kullanımı cerrahi öncesinde oftalmik cerraha bildirilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar
Belirgin olarak azalmış gastrointestinal retansiyon zamanı, ilacın farmakokinetik profilini ve dolayısıyla da klinik etkinliğini etkileyebilir. Deforme olmayan diğer materyallerde olduğu gibi, doksazosin önceden mevcut, ciddi gastrointestinal daralmalarda tıkanmaya yol açabileceğinden (patolojik veya iyatrojenik) bu tip hastalara verirken dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PDE-5 İnhibitörleri (örn. Sildenafil, tadalafil, vardenafil) 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Doksazosinin kontrollü salım tabletleri ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

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 antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, oral hipoglisemik ilaçlar, ürikozürik ajanlar veya antikoagülanlarla beraber kullanıldığında ilaç etkileşmesine dair herhangi bir veri yoktur.

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 simetidinin günde iki defa 400 mg dozda uygulandığı dört günlük bir tedavi rejiminde, ilk gün tek doz 1mg 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.

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)
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Hipertansiyon endikasyonu için:

Hamile kadınlarda yapılmış iyi kontrollü ve yeterli çalışma olmadığından, hamilelik sırasında CARDURA XL'in güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla, CARDURA XL, hamilelik döneminde sadece, hekimin kanaatince 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 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu dozlar insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 300 katı idi.

Laktasyon dönemi
Hayvan çalışmaları doksazosinin emziren sıçanların sütünde biriktiğini göstermiştir ve emziren kadınlarda ilacın süte geçişiyle ilgili bir bilgi yoktur, bu nedenle doksazosin emzirme süresince kullanılmamalıdır.
Alternatif olarak, doksazosinle tedavi gerekli olduğunda anneler emzirmeyi bırakmalıdır (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) endikasyonu için:
Bu bölüm uygulanabilir değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlarda yapılan çalışmalar, 12 mg/gün insan dozuyla elde edilenin yaklaşık 4 katı EAA maruziyet olan 20 (fakat 5 veya 10 değil) mg/kg/gün oral dozlarla tedavi edilen erkeklerde düşük doğurganlık görülmüştür. Bu etki ilaç kesildikten sonraki iki hafta içinde düzeltilebilmiştir. Doksazosinin insanlarda erkek doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın : Solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Çok seyrek : Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Yaygın olmayan :Alerjik ilaç reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın olmayan : Anoreksi, gut, iştahta artma

Psikiyatrik bozuklukları
Yaygın olmayan : Anksiyete, depresyon, uykusuzluk
Çok seyrek : Ajitasyon, sinirlilik

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans
Yaygın olmayan : Serebrovasküler olaylar, hipoestezi, senkop, tremor

Çok seyrek : Postural baş dönmesi, parestezi

Göz bozuklukları

Çok seyrek : Görmede bulanıklaşma

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

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın : Vertigo

Yaygın olmayan : Çınlama

Kardiyak bozukluklar

Yaygın : Palpitasyon, taşikardi

Yaygın olmayan : Anjina pektoris, miyokard enfarktüsü

Çok seyrek : Bradikardi, kardiyak aritmiler

Vasküler bozukluklar

Yaygın : Hipotansiyon, postural hipotansiyon

Çok seyrek : Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın : Bronşit, öksürük, dispne, rinit

Yaygın olmayan : Burun kanaması

Çok seyrek : Bronkospazm

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Abdominal ağrı, dispepsi, ağız kuruluğu, bulantı

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

Bilinmiyor : Tat almada bozukluklar

Hepato-bilier bozukluklar

Yaygın olmayan : Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler

Çok seyrek : Kolestaz, hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın : Kaşıntı

Yaygın olmayan : Deri döküntüsü

Çok seyrek : Alopesi, purpura, ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın : Sırt ağrısı, kas ağrısı

Yaygın olmayan : Eklem ağrısı

Çok seyrek : Kas krampları, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar bozuklukları

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

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları

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

Araştırmalar:

Yaygın olmayan	: Kilo artışı

BPH'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, doksazosin XL ile tedaviyi takiben ortaya çıkan yan etkilerin insidansı (%41), plasebo (%39) ile benzer olup, standart doksazosinden (%54) ise daha azdır.

Yaşlı BPH hastalarındaki (>65 yaş) advers etki profili, daha genç popülasyonda görülen profilden farklılık göstermez.

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: bradikardi, taşikardi, palpitasyon, göğüs ağrısı, anjina pektoris, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve kardiyak aritmiler.

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

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

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

BPH'sı, prostat ve mesane boynundaki düz kas tonunda görülen bir artış ile ilişkilidir. Bu bölgedeki tonusun derecesi, prostat stroması, prostat kapsülü ve mesane boynunda yüksek yoğunlukta bulunan alfa1 adrenoseptör ile belirlenmektedir.

Alfa1 reseptörünün blokajı üretra direncini azalttığından BPH'nın obstrüktif ve irritatif semptomlarında belirgin düzelme sağlar. Prostatta çoğunlukta olan ve fonksiyonu belirleyici alfa reseptör alt tipinin alfa1c olduğu düşünülmektedir. CARDURA XL 1-2 hafta içinde etki göstererek BPH semptomlarının şiddetini azaltmakta ve idrar akım hızını iyileştirmektedir. Alfa1 adrenoseptörlerinin (mesane boynundan ayrı olarak) idrar kesesinde de belirli bir yoğunlukta olması nedeniyle CARDURA XL'in ayrıca mesane kasılmasının idame ettirilmesinde fonksiyonu olduğu söylenebilir.

CARDURA XL, BPH'nin uzun süreli tedavisinde devamlı etkililik ve güvenlilik göstermiştir. Tavsiye edilen doz aralığında uygulanan CARDURA XL, normotansif hastaların kan basıncında çok küçük bir etki yapar veya hiç etkilemez.

Bir kontrollü klinik BPH çalışmasında cinsel disfonksiyonu olan hastalarda doksazosinle tedavi cinsel fonksiyonda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

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.

Ana bileşik doksazosin, primer olarak antihipertansif aktiviteden sorumludur. Doksazosinin bilinen aktif ve inaktif metabolitlerinin (2-piperazinil, 6'- ve 7'-hidroksi ve 6- ve 7-O-desmetil bileşikleri) düşük plazma konsantrasyonlarının ve bunlardan insanlarda en etkili metabolitinin (6'-hidroksi) bile, ana ilaç doksazosin ile karşılaştırıldığında, antihipertansif etkiye yaptığı katkının daha düşük olduğu görülmektedir.

Doksazosin kullanımı, hipertansif hastalarda sistemik vasküler dirençteki bir azalma ile sonuçlanmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda doksazosin ile kardiyak debide çok küçük bir değişiklik gözlemlenmektedir. Kan basıncındaki maksimum düşmeler genellikle ilaç alımından sonraki 2-6 saatte ortaya çıkmaktadır ve ayakta iken kalp atım hızındaki küçük bir artış ile ilişkilidir. Diğer alfa1-adrenerjik blokörü ilaçlar gibi doksazosin de hastanın kan basıncı ve kalp atım hızında, ayakta durma konumunda daha büyük bir etki gösterir.

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.

Hipertansiyon için, standart doksazosin ile tedavi gören hastalarda, CARDURA XL tedavisine geçilebilir ve etkililik ve tolerabilite korunarak, gerektiğinde doz artırılır.
Uzun süreli CARDURA XL tedavisinde tolerans gözlenmemiştir. Devam eden doksazosin tedavisinde, nadir olarak plazma renin aktivitesinde artış ve taşikardi gözlenmiştir.
Doksazosin HDL/total kolesterol oranında anlamlı bir artış ve total trigliseridler ile total kolestrolde belirgin bir azalma yaparak, kan lipidleri üzerinde olumlu etkiler gösterir. Bu nedenle diüretik ve beta-adrenoseptör blokörlerine 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.

Doksazosinin advers metabolik etkisi olmadığı gösterilmiştir ve beraberinde diabetesmellitus, 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.

5.2. Farmakokinetik 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.

Dağılım:
Doksazosinin yaklaşık %98'i plazmada proteine bağlı olarak bulunur. 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 farmakokinetik özellikleri, daha düzgün bir plazma profili çizer.

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

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

Biyotransformasyon:
Doksazosin yoğun bir şekilde öncelikle O-demetilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olur.

Eliminasyon:
Plazma eliminasyonu bifaziktir ve terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü 22 saattir. Bu durum, günde bir kez uygulanmasının temelini oluşturur. Doksazosin yoğun bir biçimde karaciğerde metabolize olup metabolitlerin büyük kısmı dışkı yoluyla ve %5'inden azı değişmemiş ilaç halinde çoğu dışkıda ve çok küçük bir kısmı idrarda olmak üzere böbreklerden itrah edilir.
Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Değerlendirilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Böbrek yetmezliği
Böbrek bozukluğu olan hastalarda standart doksazosin ile yapılan farmakokinetik çalışmalarda, normal böbrek fonksiyonları olan hastalar ile karşılaştırıldığında, önemli faklılıklar 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. Doksazosin primer olarak O-demetilasyon ve hidroksilasyonla karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer fonksiyonlarında değişme olan hastalarda, doksazosin kullanımında dikkat etmek gereklidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez
Doksazosinin, tolere edilen en yüksek doz olan sıçanlarda 40 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 metabolitle ilgili herhangi bir etki ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir

6.3. Raf ömrü

24 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 /folyo blisterlerinde ambalajlanmışlardır. Her ambalajda 30 tablet 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"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:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ