

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOXOFİZ SR 800 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Doksofilin 800,00 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Anhidr DC 15,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks, çentikli tabletler.

Tabletler çentik sayesinde eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DOXOFİZ SR, bronşiyal astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde günde bir kere 800 mg DOXOFİZ SR alınması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

DOXOFİZ SR (uzatılmış salımlı) tabletler günde bir defa, yeterli miktarda sıvıyla birlikte alınmalıdır.

Aç ya da tok karına alınabilen tabletler, çiğnenmemeli ve ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek hastalığı olanlarda doksofilin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı olanlarda yarı ömrü uzayabileceğinden DOXOFİZ SR dozunun azaltılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşın üzerindeki çocuk hastalarda iki doza bölünmüş halde günde 12 mg/kg doksofilin alınması önerilmektedir. Gerekli görüldüğünde doz hekim tarafından tıbbi gözlem altında 18 mg/kg/gün'e kadar arttırılabilir.

Yaşları 6 ila 12 arasında olan astımlı 11 pediyatrik hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 2 hafta boyunca günlük oral 12 mg/kg (12 saate bir 6 mg/kg) doz verilmiştir. Bazal değerler dikkate alındığında, doksofilin ile tedavi edilen grupta 7 ve 14 gün sonra spirometrik parametrelerde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünde, zorlu vital kapasitenin zorlu ekspirasyon ortası akımı ve pik ekspiratuar akım hızında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Yaşları 3 ila 16 arasında olan 806 pediyatrik hasta ile gerçekleştirilen faz IV, açık etiketli, retrospektif klinik çalışmadan veriler toplanmıştır. Her 12 saate bir vücut ağırlığına göre 6 mg doksofilin olarak uygulanmıştır. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda doz 12 saate bir 9 mg/kg'a yükseltilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

Eş zamanlı kardiyovasküler, karaciğer, böbrek ve mide hastalıkları olan çok yaşlı hastalarda doz (800 mg/gün) günde bir kez 400 mg'a (yarım tablete) azaltılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DOXOFİZ SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Doksofilin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılık,
- Akut miyokardiyal enfarktüs,
- Hipotansiyon,
- Emzirme.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipertansiyon, kalp hastalığı, hipoksemi, hipertiroidi, sağ ventrikül yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, peptik ülser öyküsü olanlarda ve yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sıklıkla, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın kesilmesinden sonra ilaç plazmada önemli derecede daha uzun süre kalır.

Ksantin türevlerinin yarı ömrü, bilinen bir dizi değişkenden etkilenir. Karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, KOAH'ı olan veya eş zamanlı enfeksiyon geçiren ve diğer belirli ilaçları alan (eritromisin, troleandomisin, linkomisin ve aynı gruptan diğer antibiyotikler, allopurinol, simetidin, propranolol ve grip aşısı) hastalarda yarı ömrü uzayabilir. Bu vakalarda DOXOFİZ SR dozunun azaltılması gerekebilir.

Fenitoin, diğer antikonvülsanlar ve sigara kullanımı klerensini artırıp yarı ömrünü kısaltabilir. Bu vakalarda DOXOFİZ SR dozunun artırılması gerekebilir.

Yukarıdaki durumların tümünde doksofilinin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Laktoz uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 15 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DOXOFİZ SR diğer ksantin türevleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Ksantinler için efedrinle toksik sinerjizm belgelenmiştir. Diğer ksantinler gibi eritromisin, troleandomisin, linkomisin, klindamisin, allopurinol, simetidin, ranitidin, propranolol ve grip aşısı ile eş zamanlı tedavi ksantinlerin hepatik klerensini azaltarak kan seviyelerinde artışa yol açabilir. Doksofilin ile eş zamanlı olarak beta blokör kullanımı doksofilinin ve beta blokörün etkisini azaltabilmektedir. Fenitoin, diğer antikonvülsanlar ve sigara kullanımı da doksofilinin klerensini artırıp yarı ömrünü kısaltabilir. Doksofilin serum konsantrasyonları ve bildirilen toksik olaylar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvan üreme çalışmalarında gebe hayvanlara uygulanan doksofilinin fetüs üzerine zararlı etkisinin bulunmadığı ve üreme yeteneğini etkilemediği belirlenmiştir. Bununla birlikte insanlarda gebelik döneminde deneyimin kısıtlı olması nedeniyle ksantinler gebe kadınlara sadece açıkça gerekli ise verilmelidir.

Laktasyon dönemi

DOXOFİZ SR emziren kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ksantin uygulamasıyla görülen istenmeyen etkiler sıklığa göre aşağıda sunulmuştur.

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).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, insomnia, uyku düzensizliği, tremor, baş dönmesi,

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kronotropik etkiler, aritmojenik etkiler, çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Astım, göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, şiddetli veya orta derecede şiddetli epigastrik ağrı, gastrik salgısında uyarılma

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Anormal düşünceler, anksiyete, sinirlilik

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 (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

Doksofilin ile majör aritmi bildirilmemiştir, fakat ksantin bileşikleriyle doz aşımında majör kalp ritmi bozuklukları görülme olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Oral doz aşımı vuku bulması halinde hastalarda nöbetler görülebilir ve bunlar intoksikasyonun ilk belirtileri olabilir. Advers reaksiyonlar tedavinin kesilmesine neden olabilir. Ancak hekim tarafından uygun görülürse daha düşük dozda tekrar uygulanabilir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Kardiyosirkülatör şok semptomlarının giderilmesine yönelik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar, ksantinler
ATC Kodu: R03DA11

Doksofilin, teofilinden farklı olarak teofilinin 7. pozisyonunda bir dioksalan grubu bulunan ksantin türevi yeni bir bronkodilatör ilaçtır. Etkisini teofiline benzer şekilde fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek göstermesine rağmen, onun aksine adenozin A₁ ve A₂ reseptörlerine olan afinitesi daha düşüktür. Bu özelliği doksofilinin daha iyi bir güvenlilik profiline sahip olmasını açıklayabilir. Doksofilinin bronkodilatör etkileri hem bronşiyal astım hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda gösterilmiştir. Diğer bronkodilatörlerin

aksine, deneysel ve klinik araştırmalar doksofilinin direkt stimülatör etkileri olmadığını göstermiştir. Bu, bronkodilatörlerin aritmojenik etkilerinin solunum yolu hastalığı olan hastalardaki sağ kalım üzerinde oluşturabilecekleri olumsuz etkiler bakımından önemli olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

DOXOFİZ SR'a ait farmakokinetik bilgilerin çoğu yetişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Çocuklarda farmakokinetik profiline ilişkin bilgi yoktur.

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan 1 saat sonra maksimum plazma seviyelerine ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı pH 7,4'te yaklaşık %62,6'dır.

Teofilin ve doksofilinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, beş gün boyunca yetişkinlere günde iki kez 400 mg doksofilin uygulanması sonucu, doksofilinin pik serum konsantrasyonu $15,21 \pm 1,73$ mikrogram/mL, yarılanma ömrü $7,01 \pm 0,80$ saat olmuştur.

Tekrarlı uygulama sonrasında doksofilin yaklaşık dört gün içerisinde kararlı duruma ulaşır.

Dağılım:

Beş sağlıklı gönüllüye intravenöz yoldan 100 mg doksofilin verildiğinde ilaç dağılımının iki kompartmanlı modele uyduğu görülmüştür. Dağılım fazı süresince plazma eğrisi altında kalan alan (EAA) total EAA'nın sadece ufak bir kısmını oluşturmuş, plazma klerensi biraz artmış ve 444 mL/dak. ile 806 mL/dk arasında değişmiştir. Görünen dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg olarak bulunmuştur.

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %48'dir.

Biyotransformasyon:

Doksofilin neredeyse tamamen karaciğerde metabolize olur (total ilaç klerensinin %90'ı). Hidroksietilteofilin, doksofilinin dolaşımda saptanabilen tek metabolitidir.

Eliminasyon:

Doksofilinin yarılanma ömrü 6 saatten uzundur, bu da günde üç kere dozlama ile etkin plazma konsantrasyonlarının sürdürülebilmesine olanak sağlar.

Uzun süreli tedavi sırasında eliminasyon yarı ömrü 8–10 saattir, bu da dozun günde iki kere uygulanmasına olanak sağlar.

İ.V. uygulanmasından sonra ortalama yarı ömrü yaklaşık 65 dakikadır (40-96 dakika). Oral yoldan verilen dozun %4'ünden azı değişmemiş halde idrarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Doksofilinin serum konsantrasyonları ile vücut ağırlığı ve yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Doksofilinin serum konsantrasyonları ile kreatinin klerensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı olanlarda doksofilinin yarı ömrünün uzayabileceği bildirilmiştir.

Konjestif kalp yetmezliği:

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın kesilmesinden sonra plazmada ilaç önemli derecede daha uzun süre kalmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Doksofilin serum konsantrasyonu ve toksik olgular arasında ilişki olduğuna dair kanıt bildirilmemiştir.

Farelerde, aminofilin (6–24 mg/kg, ip) ile lokomotor aktivitede doza bağlı artışlar gözlenirken, doksofilinin (6–24 mg/kg, ip) davranışlara etkisi olmamıştır. Anestezi yapılan guinea-piglerinde, aminofilin ile karşılaştırıldığında, 10 ve 30 mg/mL olmak üzere sürekli doksofilin intravenöz infüzyonu (0,5 mL/dak.) ile daha az toksik etki gözlenmiştir: Diastolik kan basıncı, konvülsiyonlar için başlangıç dozu, ölüm süresi ve lethal doz üzerine etkisi aminofilinden daha geç oluşmuştur.

Hayvanlarda yürütülen üreme çalışmalarında gebe hayvanlara doksofilin uygulanmasının fetüse zarar vermediği veya üreme yeteneğini etkilemediği görülmüştür.

Teofilinin aksine doksofilin *in vitro* veya *in vivo* olarak gastrik asit sekresyonunu etkilememektedir. Doksofilinin yan etkilerinin daha az olmasından dolayı obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde güvenilir olduğu bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metosel K 100M

Laktoz Anhidr DC

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 SR tablet, PVC/PVDC/Alüminyum folyo ambalaj içerisinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

255/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi : 20.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ