

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alfadil BPH 4 mg depottabletter

Alfadil BPH 8 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Alfadil BPH 4 mg depottablett innehåller 4,85 mg doxazosinmesilat motsvarande 4 mg doxazosin.

En Alfadil BPH 8 mg depottablett innehåller 9,70 mg doxazosinmesilat motsvarande 8 mg doxazosin.

Hjälpämne med känd effekt: natrium 11,4 mg/4 mg tablett, 22,8 mg/8 mg tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter.

Alfadil BPH 4 mg och 8 mg depottabletter är runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alfadil BPH depottabletter är indicerat för behandling av kliniska symtom på benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Behandlingen påbörjas med 4 mg en gång dagligen. Dosen kan därefter ökas till 8 mg en gång dagligen beroende på behandlingssvaret.

Maximal rekommenderad dos är 8 mg en gång dagligen.

Alfadil BPH depottabletter kan tas med eller utan föda.

Tabletterna ska sväljas hela med rikligt med vätska. Patienten ska inte tugga, dela eller krossa tabletterna (se avsnitt 4.4).

Doxazosin kan användas av patienter med benign prostatahyperplasi som är antingen hypertensiva eller normotensiva. Förändringen i blodtrycket hos normotensiva patienter med benign prostatahyperplasi är i allmänhet liten. Patienter med både hypertension och benign prostatahyperplasi kan behandlas effektivt med doxazosin i monoterapi. Liksom med andra läkemedel av den här typen ska patienten kontrolleras noggrant i den initiala fasen av behandlingen.

Dos-responsstudier har inte gjorts med Alfadil BPH, en ökad effekt har därför ännu inte påvisats med en höjd dos (upp till 8 mg).

Äldre

Normal dos rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos doxazosin är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens och det inte finns några tecken på att doxazosin förvärrar existerande nedsatt njurfunktion, kan vanlig dosering användas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Alfadil BPH hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Behandlingstid: Det finns ingen tidsgräns för behandlingens längd.

4.3 Kontraindikationer

Alfadil BPH är kontraindicerat för:

- (1) Patienter med känd överkänslighet mot doxazosin, kinazoliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- (2) Patienter med hypotension eller anamnes på ortostatisk hypotension.
- (3) Patienter med anamnes på gastrointestinal obstruktion, esofagusobstruktion eller någon grad av minskad lumendiameter i gastrointestinalkanalen.
- (4) Patienter med benign prostatahyperplasi och samtidigt avflödeshinder i övre urinvägarna, kronisk urinvägsinfektion eller blåstenar.

Doxazosin är kontraindicerat som monoterapi hos patienter med antingen överflödesinkontinens eller anuri med eller utan progressiv njurinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Information att ge till patienten

Patienterna ska informeras om att Alfadil BPH depottabletter ska sväljas hela. Patienterna ska inte tugga, dela eller krossa tabletterna.

I Alfadil BPH depottabletter är den aktiva substansen omsluten av ett inert, icke-absorberbart hölje som har utformats för att reglera frisättandet av läkemedlet över en längre period. Efter passage genom mag-tarmkanalen utsöndras det tomma tablett skalet. Patienterna ska upplysas om att de inte behöver oroa sig om de ibland observerar någonting som liknar en tablett i avföringen.

Onormalt kort transporttid genom mag-tarmkanalen (t ex efter kirurgisk resektion) kan medföra ofullständig absorption. Med tanke på doxazosins långa halveringstid är den kliniska signifikansen av detta oklar.

Inledning av behandling

Relaterat till de alfablockerande egenskaperna kan patienter uppleva postural hypotension med yrsel och svaghet, eller i sällsynta fall svimning (synkope) särskilt i början av behandlingen. Därför rekommenderas monitorering av patientens blodtryck vid insättandet av behandlingen för att

minimera risken för posturala effekter. Patienten bör uppmanas att vara försiktig för att undvika skador ifall yrsel eller svaghet skulle uppträda i början av behandlingen med doxazosin.

Användning hos patienter med akuta hjärtsjukdomar

Liksom för andra antihypertensiva vasodilaterare rekommenderas, enligt medicinsk praxis, försiktighet vid behandling med doxazosin till patienter med följande akuta hjärttillstånd:

- lungödem orsakat av aorta- eller mitralisstenos
- hjärtsvikt med hyperkinetisk cirkulation
- högersidig hjärtsvikt orsakad av lungemboli eller perikardiell utgjutning
- vänsterkammarsvikt med lågt fyllnadstryck

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Liksom för andra läkemedel som helt metaboliseras av levern, ska doxazosin administreras med särskild försiktighet till patienter som har tecken på nedsatt leverfunktion. Användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte eftersom det inte finns någon klinisk erfarenhet från denna patientgrupp.

PDE-5-inhibitorer

Samtidig användning av doxazosin och fosfodiesteras-5 (PDE-5)-inhibitorer (t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) ska ske med försiktighet då läkemedlen har vasodilaterande effekt och kan leda till symtomatisk hypotension hos vissa patienter. För att minska risken för ortostatisk hypotension rekommenderas det att behandlingen med PDE-5-inhibitorer påbörjas endast om patienten har en hemodynamiskt stabil alfablockad-terapi. Dessutom är det rekommenderat att inleda PDE-5-inhibitor-behandlingen med lägsta möjliga dos samt att respektera ett intervall på 6 timmar från intaget av Alfadil BPH. Inga studier har utförts med depotberedningar av doxazosin.

Användning hos patienter som genomgår kataraktkirurgi

Under kataraktkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare har behandlats med tamsulosin har man observerat att irismuskeln under operation har blivit diffus i konsistensen (på engelska "Intraoperative Floppy Iris Syndrome"). Enstaka rapporter har noterats även för andra alfa-1-blockerare och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. Förändringar i irismuskeln kan försvåra kataraktoperationen och därför ska ögonkirurgen för operationen informeras om pågående eller tidigare behandling med alfa-1-blockerare.

Priapism

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats vid användning av alfa-1-blockerare, inklusive doxazosin, efter marknadsintroduktionen. Om priapism inte behandlas omedelbart kan det leda till skador på penisvävnaderna och permanent impotens. Patienten ska därför söka vård omedelbart.

Screening för prostatacancer

Prostatacancer ger upphov till många symtom som förknippas med benign prostatahyperplasi och de två tillstånden kan existera samtidigt. Prostatacancer bör därför uteslutas innan behandlingen med doxazosin för symtom på benign prostatahyperplasi inleds.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning med doxazosin och PDE-5-inhibitorer kan leda till symtomatisk hypotension hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Inga studier har utförts med depotberedningar av doxazosin.

Huvuddelen (98 %) av doxazosin i plasma är proteinbundet. *In vitro* data från humanplasma tyder på att doxazosin inte har någon effekt på proteinbindningen av digoxin, warfarin, fenytoin eller indometacin.

In vitro-studier tyder på att doxazosin är ett substrat av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av doxazosin och starka CYP 3A4-inhibitorer såsom klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin eller vorikonazol (se avsnitt 5.2).

Konventionella tabletter av doxazosin har givits tillsammans med tiaziddiuretika, furosemid, beta-receptorblockerare, icke-steroida antiinflammatoriska medel, antibiotika, perorala hypoglykemiska medel, medel som ökar utsöndringen av urinsyra samt antikoagulantia utan någon klinisk erfarenhet av ogynnsam läkemedelsinteraktion. Det finns dock inga data från formella interaktionsstudier.

Doxazosin förstärker blodtryckssänkningen av andra alfa-receptorantagonister och andra antihypertensiva.

I en öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie med 22 friska frivilliga män resulterade administrering av 1 mg singeldos doxazosin på dag 1 av en 4-dagarsregim med oralt cimetidin (400 mg två gånger dagligen) i en ökning av doxazosins medelvärde av AUC med 10 %. Det var inga statistiskt signifikanta skillnader i medelvärdet för C_{max} och medelvärdet för halveringstid för doxazosin. Den 10 %-iga ökningen av medel-AUC för doxazosin tillsammans med cimetidin är inom interindividuell variationen (27 %) av medel-AUC för doxazosin tillsammans med placebo.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant (förskrivs endast till män).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att ta del i aktiviteter såsom att handha maskiner eller köra motorfordon kan försämrats, speciellt när behandlingen med Alfadil BPH inleds.

4.8 Biverkningar

Använda frekvenser är följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	Mindre	Allergiska reaktioner

	vanliga	
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, ökad aptit
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest, depression, sömnlöshet
	Mycket sällsynta	Agitation, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk, sömnighet
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulära incidenter, hypoestesi, synkope, tremor
	Mycket sällsynta	Postural yrsel, parestesi
Ögon	Mycket sällsynta	Dimsyn
	Ingen känd frekvens	Förändring av irismuskeln under kataraktoperation, på engelska "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo
	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitation, takykardi
	Mindre vanliga	Angina pectoris, myokardinfarkt
	Mycket sällsynta	Bradykardi, kardiella arytmier
Blodkärl	Vanliga	Hypotension, postural hypotension
	Mycket sällsynta	Flush
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Bronkit, hosta, dyspné, rinit
	Mindre vanliga	Epistaxis
	Mycket sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Magsmärtor, dyspepsi, muntorrhet, illamående
	Mindre vanliga	Förstoppning, diarré, flatulens, kräkningar, gastroenterit
	Sällsynta	Gastrointestinal obstruktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala levervärden
	Mycket sällsynta	Gallstas, hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Hudutslag
	Mycket sällsynta	Alopeci, purpura, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggvärk, myalgi

	Mindre vanliga	Ledvärk
	Mycket sällsynta	Muskelkramper, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Cystit, urininkontinens
	Mindre vanliga	Dysuri, hematuri, frekvent uriner
	Mycket sällsynta	miktionssvårigheter, nokturi, polyuri, ökad diures
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens
	Mycket sällsynta	gynekomasti, priapism
	Ingen känd frekvens	Retrograd ejakulation
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, bröstsmärta, influensaliknande symptom, perifert ödem
	Mindre vanliga	Smärta, ansiktsödem
	Mycket sällsynta	Trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Skulle överdosering leda till hypotension, ska patienten omedelbart placeras i ryggläge med huvudet ned. Andra stödjande åtgärder vidtas vid behov. Eftersom doxazosin är högggradigt proteinbundet, är dialys inte indicerat.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sympatikusdämpande medel med perifer verkan, alfa-receptorantagonist, ATC-kod: G04CA05

Vid behandling med doxazosin förbättras urodynamiken och symtomen hos patienter med symtomatisk benign prostatahyperplasi. Denna effekt beror på en selektiv blockad av alfa₁-receptorer i muskulaturen i prostatan och blåshalsen.

Hos hypertoniker resulterar blockad av alfa₁-receptorer i kärlmuskulatur i perifer vasodilatation. Detta leder till en sänkning av blodtrycket genom en minskad perifer kärlresistens.

Toleransutveckling har inte observerats under långtidsterapi med Alfadil BPH depottabletter. Ökningar av plasmareninaktivitet och takykardi har i sällsynta fall setts vid underhållsbehandling.

Doxazosin ger upphov till gynnsamma effekter på blodlipider, med en måttlig ökning av HDL/total kolesterolkvot (cirka 4-13 % av ursprungsvärdet). Den kliniska signifikansen av dessa fynd återstår att visa.

Dessutom förbättrar konventionella tabletter av doxazosin insulinkänsligheten hos patienter som har nedsatt känslighet.

Behandling med konventionella tabletter av Alfadil har visats leda till regress av vänsterkammarhypertrofi. Inga placebo-kontrollerade studier har undersökt effekten på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet vid behandling med Alfadil eller Alfadil BPH.

Preliminära data från studien Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) visade att blodtryckspatienter med ytterligare minst en allvarlig riskfaktor för koronar hjärtsjukdom (CHD) och som behandlades med doxazosin löper 2 gånger högre risk för kronisk hjärtsvikt (CHF), med en 25 % högre risk för kardiovaskulära händelser (CVD), jämfört med patienter som behandlades med klortalidon. Doxazosinarmen i studien avbröts på grund av dessa resultat. Inga skillnader i dödlighet påvisades. Resultaten kan ha påverkats av olika faktorer som till exempel skillnader i effekt på det systoliska blodtrycket och utsättandet av diuretika innan behandling med doxazosin inleddes. Resultaten har ännu inte utvärderats slutgiltigt.

Konventionella tabletter av doxazosin saknar negativa effekter på lipid- och glukosmetabolismen och är lämpliga för användning hos patienter med diabetes.

Effekt- och säkerhetsstudier (med totalt 1317 doxazosinbehandlade patienter) har endast genomförts med patienter som vid baseline hade I-PSS ≥ 12 och maximalt urinflöde < 15 ml/sek. Data från dessa studier indikerar att de patienter som blivit välkontrollerade med konventionella tabletter av doxazosin i doserna 1 mg, 2 mg eller 4 mg kommer att bli lika välkontrollerade med Alfadil BPH 4 mg.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser, absorberas Alfadil BPH depottabletter väl. Maximal blodnivå uppnås gradvis 8 till 9 timmar efter dosering. Maximal plasmanivå är ungefär en tredjedel av den som uppnås vid samma dos av en konventionell tablett av doxazosin. Dalvärdena vid 24 timmar är dock jämförbara.

De farmakokinetiska egenskaperna hos Alfadil BPH ger en jämnare plasmaprofil.

Kvoten mellan topp/dalvärden för Alfadil BPH depottabletter är mindre än hälften av den för konventionella tabletter av doxazosin.

Vid steady state var den relativa biotillgängligheten för depottabletter 54 % vid dosen 4 mg och 59 % vid 8 mg, jämfört med konventionella tabletter.

Farmakokinetik-studier med Alfadil BPH hos äldre patienter har inte påvisat några signifikanta skillnader jämfört med yngre patienter.

Metabolism/Eliminering

Plasmaelimineringen är bifasisk med en terminal halveringstid på 22 timmar, vilket således ligger till grund för dosering en gång dagligen. Doxazosin metaboliseras i stor utsträckning, med <5 % utsöndrat i oförändrad form.

Farmakokinetiska studier med konventionella tabletter av doxazosin hos patienter med nedsatt njurfunktion visade inte några signifikanta förändringar jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Det finns bara begränsade data från patienter med nedsatt leverfunktion och beträffande effekterna av läkemedel som är kända för att påverka levermetabolismen (t.ex. cimetidin). I en klinisk studie med tolv patienter med måttligt nedsatt leverfunktion resulterade en engångsdos av doxazosin i en ökning av AUC med 43 % och en minskning i oralt clearance med 40 %.

Cirka 98 % av doxazosin är proteinbundet i plasma.

Doxazosin metaboliseras huvudsakligen genom O-demetylering och hydroxylering. Doxazosin metaboliseras till stor del i levern. *In vitro*-studier tyder på att den primära vägen för eliminering sker via CYP 3A4. Dock är även CYP 2D6 och CYP 2C9 involverade vid eliminering men i mindre utsträckning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på några speciella risker för människa baserat på konventionella djurstudier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, carcinogenicitetsstudier och gastrointestinal tolerans.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, hydroxipropylcellulosa, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), magnesiumstearat, cellulosa acetat, makrogol, Opadry, svart järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Aluminiumfolie/Aluminiumfolie blister: 3 år

PVC/PVdC blister med aluminiumfolie: 2 år

Burk: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC blisterkartor med aluminium folie om 7, 14 och 10 tabletter i förpackningsstorlekar om 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 och 100 tabletter; 50 tabletter (endosförpackning med blisterkarta om 5 eller 10 tabletter); 140 tabletter (sjukhusförpackning).

Blisterkartor med aluminium folie/aluminium folie om 7, 14 och 10 tabletter i förpackningsstorlekar om 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter; 50 tabletter (endosförpackning med blisterfolie om 5 eller 10 tabletter); 300 tabletter (sjukhusförpackning).

Vita, ogenomskinliga, burkar av HDPE (high density polyethylene) med barnskyddande förslutning och torkmedel, innehållande 30 och 100 tabletter.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfadil BPH 4 mg depottabletter: 15514
Alfadil BPH 8 mg depottabletter: 15515

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-06-17
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-11-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-14