

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alfadil 4 mg depottabletter
Alfadil 8 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Alfadil 4 mg depottablett innehåller 4,85 mg doxazosinmesilat motsvarande 4,0 mg doxazosin
En Alfadil 8 mg depottablett innehåller 9,70 mg doxazosinmesilat motsvarande 8,0 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

Depottablett

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alfadil depottabletter är indicerat för behandling av essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hos de flesta patienter som behandlas med Alfadil depottabletter uppnås blodtryckskontroll med 4 mg en gång dagligen. Optimal effekt av Alfadil depottabletter kan ta upp till 4 veckor att uppnå. Om nödvändigt kan dosen därefter ökas till 8 mg doxazosin en gång dagligen beroende på behandlingssvaret.

Den maximala rekommenderade dosen är 8 mg doxazosin en gång dagligen.

Alfadil 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).

Alfadil depottabletter kan användas som monoterapi för att kontrollera blodtrycket. Hos patienter som inte kontrolleras adekvat med monoterapi kan Alfadil depottabletter användas i kombination med något annat medel såsom ett tiaziddiuretikum, en betareceptorblockerare, en kalciumantagonist eller en ACE-hämmare.

Äldre

Normal dos för vuxna rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos doxazosin är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens och det inte finns några tecken på att doxazosin förvärrar existerande renal dysfunktion, kan de vanliga doseringarna användas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

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

4.3 Kontraindikationer

Alfadil är kontraindicerat för

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

4.4 Varningar och försiktighet

Information att ge till patienten

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

I Alfadil 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) skulle kunna 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 den potentiella 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 vasodilaterade och antihypertensiva medel rekommenderas, enligt medicinsk praxis, försiktighet vid följande akuta tillstånd i hjärtat:

- 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 andra läkemedel som 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 att behandlingen med PDE-5-inhibitorer påbörjas endast om patienten har en hemodynamiskt stabil alfablockad-terapi. Det är vidare rekommenderat att starta behandlingen med PDE-5 inhibitorer med lägsta möjliga dos samt att respektera ett intervall på 6 timmar från intaget av Alfadil. Inga studier har utförts med depotberedningar av doxazosin.

Användning hos patienter som genomgår kataraktkirurgi

”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, en variant av liten pupill-syndrom) har observerats i samband med kataraktkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare har behandlats med tamsulosin. Enstaka rapporter har noterats även för andra alfa-1-blockerare och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. IFIS kan försvåra kataraktoperationen och därför ska ögonkirurgen före 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.

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 human plasma tyder på att doxazosin inte har någon effekt på proteinbindningen hos 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 Alfadil 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 interindividuella variationen (27 %) av medel-AUC för doxazosin tillsammans med placebo.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Eftersom det inte finns några adekvata och välkontrollerade studier med gravida kvinnor, har säkerheten för Alfadil depottabletter under graviditet inte fastställts. Därför ska Alfadil depottabletter användas under graviditet bara när den potentiella nyttan uppväger risken. Även om inga teratogena effekter har setts i djurförsök observerades en reducering av fosteröverlevnad hos djur vid extremt höga doser (se avsnitt 5.3).

Amning

Utsöndringen av doxazosin i bröstmjölken har visat sig vara mycket låg (med en relativ dos för spädbarn på mindre än 1 %), dock är humandata mycket begränsad. En risk för det nyfödda barnet eller spädbarnet kan inte uteslutas och därför ska doxazosin användas endast när läkaren anser att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

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 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 vanliga	Allergiska reaktioner
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	IFIS (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 urinering
	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 rygggläge med huvudet lågt. 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: C02CA04

Alfadil depottabletter utövar sin vasodilaterande effekt via selektiv och kompetitiv blockad av postsynaptiska alfa-1-adrenoreceptorer.

Administrering av Alfadil depottabletter till hypertona patienter leder till en klinisk signifikant minskning av blodtrycket som resultat av en minskning av systemisk vaskulär resistens. Denna effekt antas uppkomma som följd av en selektiv blockad av alfa-1-adrenoreceptorer lokaliserade i kärlen. Med dosering en gång dagligen föreligger kliniskt signifikant minskning av blodtrycket under hela dagen och 24 timmar efter doseringen. Majoriteten av patienterna kontrolleras med den initiala dosen. Hos patienter med hypertoni är blodtrycket under behandling med Alfadil depottabletter likartat både i rygggläge och stående ställning. Konventionella tabletter av Alfadil som ges med den rekommenderade doseringen har liten eller ingen effekt på blodtrycket hos normotensiva patienter. Till skillnad från icke-selektiva alfa-adrenoreceptorblockerare, har tolerans inte observerats under långtidsterapi med Alfadil 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.

Behandling med konventionella tabletter av Alfadil har visats leda till regress av vänsterkammarrhypertrofi. Inga placebo-kontrollerade studier har undersökt effekten på mortalitet och morbiditet vid behandling med Alfadil konventionell tablett eller depottablett. Preliminära data från studien Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) visade ingen skillnad i fatal koronar hjärtsjukdom/icke fatal hjärtinfarkt eller död (primär sammansatt endpoint) då doxazosin jämfördes med klortalidon, ett medel som visat reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet i placebo-kontrollerade studier. Doxazosinarmen i studien stoppades då man avseende primära endpoint ej kunnat visa bättre effekt för doxazosin och då en statistiskt signifikant 25 % högre risk för kardiovaskulära händelser påvisats hos patienter som tog doxazosin konventionella tabletter jämfört med de patienter som tog det urindrivande medlet klortalidon. Dessa resultat berodde huvudsakligen på en två gånger högre risk för symptomatisk hjärtsvikt hos patienter som tog doxazosin jämfört med patienter som tog diuretika. Ett orsakssamband mellan användning av doxazosin och hjärtsvikt har ej påvisats.

Dessutom förbättrar doxazosin insulinkänsligheten hos patienter som har nedsatt känslighet.

Konventionella tabletter av Alfadil har visats vara fria från negativa effekter på lipid- och glukosmetabolism och är lämplig för användning hos patienter med diabetes eller benign prostatahyperplasi.

Data från två studier där effekten studerades (med totalt 630 doxazosinbehandlade patienter) visar att patienter som behandlas med konventionella tabletter i doserna 1 mg, 2 mg eller 4 mg är lika välkontrollerade på 4 mg Alfadil depottabletter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser, absorberas doxazosin från Alfadil depottabletter väl med maximal nivå i blodet som gradvis uppnås 8 till 9 timmar efter doseringen. Maximal plasmanivå är ungefär en tredjedel av den som uppnås vid samma dos av en konventionell tablett av Alfadil. Dalvärdena vid 24 timmar är dock jämförbara för båda formuleringarna.

De farmakokinetiska egenskaperna hos Alfadil depottabletter kommer att leda till en jämnare plasmaprofil.

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

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

Farmakokinetiska studier med Alfadil depottabletter 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 utgör grund för dosering en gång dagligen. Doxazosin metaboliseras i stor utsträckning, med < 5 % utsöndrat i oförändrad form.

Farmakokinetiska studier med konventionella tabletter av Alfadil hos patienter med njurfunktionsnedsättning 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.

Inga teratogena effekter sågs vid djurförsök, dock observerades minskad fetal överlevnad hos djur vid doser som var cirka 300 gånger högre än den rekommenderade humandosen.

Studier på digivande råttor, som fick en enstaka oral dos på 1 mg/kg av (2-C¹⁴)-doxazosin tyder på att doxazosin ackumuleras i bröstmjölk hos råttor med en maximal koncentration cirka 20 gånger större än plasmakoncentrationen hos honorna.

För ytterligare information, se avsnitt 4.6.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletterna innehåller följande inaktiva innehållsämnen: 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 i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC blister med aluminiumfolie innehållande 7, 14, eller 10 tabletter i förpackningsstorlekar om 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 och 100 tabletter; 50 tabletter (endosförpackning med blisterfolie om 5 eller 10 tabletter), 140 tabletter (sjukhusförpackning).

Blister med aluminiumfolie/aluminiumfolie innehållande 7, 14, eller 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 kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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 4 mg depottablett: 14109
Alfadil 8 mg depottablett: 14110

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1998-05-15
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-11-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-14