

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Doxazosin Actavis 4 mg depottablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller:

Doxazosinmesilat 4,85 mg motsvarande 4 mg doxazosin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Vita, runda, bikonvexa tabletter med prägling DL.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Essentiell hypertoni.
- Symtomatisk behandling av benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den högsta rekommenderade dosen är 8 mg en gång dagligen.

Essentiell hypertoni

Vuxna: Vanlig dos är 4 mg doxazosin en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen.

Det kan ta upp till 4 veckor innan maximal effekt uppnås.

Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter kan användas som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, t ex tiaziddiuretikum, betablockerare, kalciumagonister eller ACE-hämmare.

Symtomatisk behandling av prostatahyperplasi

Vuxna: Vanlig dos är 4 mg doxazosin en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen.

Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter kan användas både till normotensiva och hypertensiva patienter med benign prostatahyperplasi (BHP) eftersom förändringarna i blodtrycket hos normotensiva patienter är kliniskt insignifikanta. Hos patienter med förhöjt blodtryck behandlas båda tillstånden samtidigt.

Äldre

Samma dosering som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos doxazosin är oförändrad hos patienter med njurfunktionsnedsättning, och eftersom det inte finns några tecken på att doxazosin förvärrar existerande njurfunktionsnedsättning, kan vanlig dosering användas till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Doxazosin bör ges med särskild försiktighet till patienter med tecken på nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas klinisk erfarenhet och därför rekommenderas inte användning av doxazosin (se 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringsätt

Oral användning

Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter kan tas tillsammans med eller utan mat. Tabletterna skall sväljas hela tillsammans med tillräcklig mängd vätska. Depottabletterna får ej tuggas, delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Doxazosin är kontraindicerat för

- patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen doxazosin, mot andra kinazoliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- patienter med ortostatisk hypotoni i anamnesen
- patienter med benign prostatahyperplasi och samtidigt avflödeshinder i de övre urinvägarna, kronisk urinvägsinfektion eller blåstenar
- patienter med gastrointestinal obstruktion, esofagusobstruktion eller minskad lumendiameter i gastrointestinalkanalen i anamnesen (endast för patienter som tar långtidsverkande tabletter)
- patienter med hypotoni (endast för indikationen benign prostatahyperplasi).

Doxazosin är kontraindicerat som monoterapi för patienter med antingen urininkontinens eller anuri med eller utan progressiv njurinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Information till patienten:

Patienter ska informeras om att doxazosintabletterna ska sväljas hela utan att tuggas, delas eller krossas.

Hos vissa 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 skall upplysas om att de inte behöver oroa sig om de ibland observerar någonting som liknar en tablett i avföringen.

Onormalt snabb mag-tarmpassage (t.ex. efter kirurgisk resektion) kan leda till ofullständig absorption. Den kliniska betydelsen av detta är emellertid oklar med tanke på doxazosins långa halveringstid.

Behandlingsstart:

På grund av doxazosins alfa-adrenoceptorblockerande egenskaper kan patienterna drabbas av postural hypotoni som yttrar sig som yrsel och kraftlöshet, eller i sällsynta fall förlorat medvetande (synkope), särskilt i början av behandlingen. Patienternas blodtryck bör därför övervakas vid behandlingens början för att minska risken för posturala effekter. Patienterna bör uppmanas att undvika situationer som kan leda till skador om de drabbas av yrsel eller kraftlöshet i samband med att de påbörjar behandlingen med doxazosin.

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.

Patienter med akuta hjärtsjukdomar

Som för andra kärllvidgande blodtryckssänkande medel bör patienterna uppmanas till försiktighet när doxazosin ges till patienter med följande akuta hjärtsjukdomar:

- lungödem orsakat av aorta- eller mitralisstenos
- hjärtsvikt med hög hjärtminutvolym
- högersidig hjärtsvikt orsakad av lungemboli eller perikardiell utgjutning
- vänsterkammarsvikt med lågt fyllnadstryck.

Nedsatt leverfunktion

Som alla läkemedel som helt och hållet metaboliseras av levern ska doxazosin administreras med särskild försiktighet till patienter med tecken på nedsatt leverfunktion. Användning till patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp saknas.

Användning tillsammans med PDE-5-hämmare

Samtidig användning av PDE-5-inhibitorer (t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) och doxazosin kan leda till symtomatisk hypotension hos vissa patienter. För att minska risken för att utveckla ortostatisk hypotension bör patienten ha en stabil alfablokad-terapi innan behandling med PDE-5-inhibitorer påbörjas. 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 doxazosin. Inga studier har utförts med depotberedningar av doxazosin.

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.

Screening för prostatacancer

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

Hjälpämne(n)

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med fosfodiesteras 5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) och doxazosin kan hos vissa patienter leda till symtomatisk hypotoni (se avsnitt 4.4). Inga studier har utförts med doxazosin i depotberedningar.

Doxazosin har hög plasmaproteinbindningsgrad (98 %). *In vitro*-data från human plasma 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 för cytokrom P450 3A4 (CYP 3A4). Försiktighet bör iaktas om doxazosin administreras samtidigt med en kraftig CYP 3A4-hämmare, till exempel klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin eller vorikonazol (se avsnitt 5.2).

I kliniska prövningar har konventionella beredningar av doxazosin administrerats utan att ge upphov till ogynnsamma läkemedelsinteraktioner när det givits tillsammans med tiaziddiuretika, furosemid, beta-blockerare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, antibiotika, perorala hypoglykemiska medel, medel som ökar utsöndringen av urinsyra samt antikoagulantia. Dock saknas data från formella läkemedelsinteraktionsstudier.

Doxazosin förstärker blodtryckssänkningen av andra alfa-blockerare och andra blodtryckssänkande läkemedel.

I en öppen randomiserad placebokontrollerad prövning med 22 friska frivilliga män, resulterade administrering av en enstaka 1 mg dos av doxazosin på dag 1 i en fyradagarsregim med oral cimetidin (400 mg två gånger dagligen) i en 10 % ökning av AUC (medelvärde) för doxazosin utan några statistiskt signifikanta ändringar i doxazosins C_{max} (medelvärde) och halveringstid (medelvärde). Ökningen på 10 % i medel-AUC för doxazosin med cimetidin ligger inom den individuella variationen (27 %) av medel-AUC för doxazosin med placebo.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Vid hypertoni:

Graviditet

Eftersom adekvata och välkontrollerade studier med gravida kvinnor saknas har doxazosins säkerhet under graviditet inte fastställts. Doxazosin ska därför endast användas under graviditet då den potentiella nyttan överväger riskerna. Vid djurförsök observerades inga teratogena effekter men fosteröverlevnaden vid höga doxazosindoser var reducerad (se avsnitt 5.3).

Amning

Utöndringen av doxazosin i bröstmjölk 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.

Vid benign prostatahyperplasi:

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av biverkningar kan förmågan att använda maskiner eller köra bil vara försämrad i mindre eller måttlig grad, speciellt i början på behandlingen.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med doxazosin med följande frekvenser: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion, urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergiska läkemedelsreaktioner
Metabolism och Nutrition	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, ökad aptit
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest, depression, insomni
	Mycket sällsynta	Agitation, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk, somnolens
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse, 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	Svindel
	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer, takykardi
	Mindre vanliga	Angina pectoris, myokardinfarkt
	Mycket sällsynta	Bradykardi, arytmier
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni, postural hypotoni
	Mycket sällsynta	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Bronkit, hosta, dyspné, rinit
	Mindre vanliga	Epistaxis
	Mycket sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, dyspepsi, muntorrhet, illamående
	Mindre vanliga	Förstoppning, diarré, flatulens, kräkningar, gastroenterit
	Sällsynta	Gastrointestinal obstruktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala levervärden
	Mycket sällsynta	Kolestas, hepatit, ikterus
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Utslag
	Mycket sällsynta	Alopeci, purpura, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta, myalgi
	Mindre vanliga	Artralgi
	Mycket sällsynta	Muskelkramper, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Cystit, urininkontinens
	Mindre vanliga	Dysuri, hematuri, ökad urineringsfrekvens
	Mycket sällsynta	Urineringsstörningar, nokturi, polyuri, ökad urinutsöndring
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens

	Mycket sällsynta	Gynekomasti, priapism
	Ingen känd frekvens	Fördröjd 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	Viktuppgång

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Om överdosering leder till hypotoni ska patienten omedelbart placeras i liggande ställning med huvudet lägre än fötterna. Andra stödåtgärder ska sättas in om de anses lämpliga i de enskilda fallen. Eftersom doxazosin är starkt proteinbundet är dialysbehandling inte indicerat.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adrenoreceptoragonister

ATC-kod: C02CA04

Hypertoni:

Administrering av Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter till patienter med hypertoni 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 blodkärlen. Med dosering en gång dagligen föreligger kliniskt signifikant minskning av blodtrycket under hela dagen och 24 timmar efter intag. Majoriteten av patienterna kontrolleras med den initiala dosen på 4 mg doxazosin depottabletter. Hos patienter med hypertoni är sänkningen av blodtrycket under behandling med Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter likartad både i sittande och stående ställning.

Patienter som behandlas med konventionella doxazosintabletter mot hypertoni kan överföras till Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter och vid behov kan dosen titreras uppåt med bibehållen effekt och tolerans.

Toleransutveckling har inte setts under långtidsterapi med doxazosin. Ökningar av plasmareninaktivitet och takykardi har i sällsynta fall setts vid underhållsbehandling.

Doxazosin ger upphov till gynnsamma effekter på blodlipider, med en signifikant ökning av HDL/total kolesterolkvot (cirka 4-13 % av ursprungsvärdet), och signifikant sänkning av totalglycerider och kolesterol. Den kliniska relevansen av dessa resultat är fortfarande oklar.

Behandling med doxazosin har visats leda till regress av vänsterkammarrhypertrofi, trombocyttaggregationshämmning liksom ökad aktivitet hos vävnadsplasminogenaktivatorn. Den kliniska relevansen av dessa resultat är fortfarande osäker.

Inga placebo-kontrollerade studier har undersökt effekten på mortalitet och morbiditet vid behandling med doxazosin konventionell tablett eller depottablett. Preliminära data från studien "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (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 morbiditet och mortalitet 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 insulinkänslighet men även för dessa resultat är den kliniska relevansen osäker.

Doxazosin har visats vara fritt från metaboliska biverkningar och är lämpligt för behandling av patienter med astma, diabetes, vänsterkammardysfunktion eller gikt.

Prostatahyperplasi

Administrering av Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter till patienter med prostatahyperplasi resulterar i signifikant förbättring av urodynamiken och symtom. Effekten är resultat av selektiv blockering av alfa-adrenoreceptorer i prostatans glatta muskulatur, prostatakapseln och nedre delen av urinblåsan.

Flertalet patienter med prostatahyperplasi kan kontrolleras med initialdosen. Doxazosin har visats vara en effektiv blockerare av alfa-adrenoreceptorer subtyp 1A som utgör up till 70 % av de adrenerga subtyperna i prostata.

Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter har inom det rekommenderade doseringsintervallet endast minimal eller ingen effekt på blodtrycket hos normotensiva patienter med benign prostatahypertrofi (BHP).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser absorberas Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter väl och maximal nivå i blodet uppnås gradvis 6-8 timmar efter intag. 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 för båda formuleringarna. De farmakokinetiska egenskaperna hos Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter leder till en jämnare plasmaprofil. Kvoten mellan topp/dalvärden för Doxazosin Actavis 4 mg depottabletter är mindre än hälften av den för konventionella doxazosintabletter.

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

Distribution

Cirka 98% av doxazosin är proteinbundet i plasma.

Metabolism

Doxazosin metaboliseras i stor utsträckning, med <5 % utsöndrat i oförändrad form. 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.

Elimination

Plasmaelimineringen är bifasisk med en terminal halveringstid på 22 timmar, vilket således utgör grund för dosering en gång dagligen.

Äldre

Farmakokinetiska studier med doxazosin hos äldre har inte visat några signifikanta förändringar jämfört med yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska studier med doxazosin hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte visat några signifikanta förändringar jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns endast begränsade uppgifter från patienter med nedsatt leverfunktion och effekten av läkemedel kända för att påverka levermetabolismen (t.ex. cimetidin). I en klinisk studie med 12 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion resulterade en peroral engångsdos i en ökning av AUC med 43 % och en minskning av clearance ca 40 %. Doxazosin skall användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på några speciella risker för människa baserat på konventionella djurstudier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade dosering, genotoxicitet och carcinogenicitetsstudier. 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 gavs en oral engångsdos av radioaktivt doxazosin, gav en ackumulering i mjölken med maximal koncentration på ungefär 20 gånger högre än moderns plasmakoncentration. För ytterligare information, se avsnitt 4.6.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Polyetylenoxid
Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K 29-32
Butylhydroxitoluen (E321)
All-rac- α -tokoferol
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Natriumstearylfumarat

Tablettdragering:

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) spridning 30 %
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Makrogol 1300-1600
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium.
Förpackningsstorlekar: 10, 28, 30, 50, 90, 98 och 100 depottabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20648

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-08-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-02-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-28