PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxazosin Sandoz 4 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 4 mg doxazosin (som mesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett
Vit, rund, bikonvex tablett graverad med ”DL”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Essentiell hypertoni.
- Symtomatisk behandling av benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Tabletterna kan tas tillsammans med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas hela med rikligt med vätska. Patienterna ska inte tugga, dela eller krossa tabletterna (se avsnitt 4.4).

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

Essentiell hypertoni
Rekommenderad dos är 4 mg doxazosin en gång dagligen. Det kan ta upp till fyra veckor att uppnå optimal effekt. Beroende på det kliniska svaret kan dosen ökas till 8 mg doxazosin en gång dagligen.

Doxazosin kan användas som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, till exempel tiazid-diuretika, beta-adrenoreceptorblockerande läkemedel, kalciumantagonister eller ACE-hämmare.

Symtomatisk behandling av benign prostatahyperplasi
Rekommenderad dos är 4 mg doxazosin en gång dagligen. Beroende på det kliniska svaret kan dosen ökas till 8 mg doxazosin en gång dagligen.

Doxazosin kan användas till patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) som antingen har hypertoni eller är normotensiva eftersom blodtrycksförändringar hos normotensiva patienter är kliniskt insignifikanta. Hos patienter med hypertoni behandlas båda tillstånden samtidigt.

Äldre
Samma rekommenderade dos som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion
Eftersom farmakokinetiken är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och det inte finns några tecken på att doxazosin förvärrar existerande nedsatt njurfunktion, kan den normala dosen

användas för dessa patienter (se avsnitt 4.4). I sällsynta fall kan ökad känslighet inte uteslutas. För dessa patienter kan större försiktighet behöva iakttas i fråga om att inleda behandling.

Nedsatt leverfunktion
Doxazosin ska ges med särskild försiktighet till patienter med tecken på nedsatt leverfunktion. Klinisk erfarenhet från patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas och därför rekommenderas inte användning av doxazosin (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för doxazosin för barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringssätt
Oral användning

4.3 Kontraindikationer

Doxazosin är kontraindicerad i följande fall:

- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra kinazoliner (t.ex. prazosin, terazosin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ortostatisk hypotension i anamnesen.
- Benign prostatahyperplasi och samtidig blockering i de övre urinvägarna, kroniska urinvägsinfektioner eller urinstenar.
- Anamnes av esofageal eller gastrointestinal obstruktion eller minskad lumendiameter i magtarmkanalen.
- Hypotension (endast för indikationen benign prostatahyperplasi)

Doxazosin är kontraindicerat som monoterapi för behandling av patienter med antingen överflödesinkontinens eller anuri med eller utan progredierande njursvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Information som ska ges patienten
Patienterna måste informeras om att doxazosintabletterna bör sväljas hela. Tabletterna får inte tuggas, delas eller krossas.

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

Onormalt korta passagetider i magtarmkanalen (t.ex. efter kirurgisk resektion) kan leda till ofullständig absorption. Mot bakgrunden av att doxazosin har en lång halveringstid är den kliniska betydelsen av detta oklar.

Inledning av behandlingen
På grund av de alfablockerande egenskaperna hos doxazosin kan patienter uppleva postural hypotension, vilket yttrar sig som yrsel och svaghet eller i sällsynta fall som medvetandeförlust (synkope), särskilt då behandlingen inleds. Därför är det förenligt med god klinisk praxis att kontrollera patienternas blodtryck när behandlingen inleds i syfte att minimera risken för lägesbetingade effekter. Patienterna bör varnas för situationer där yrsel och svaghet i början av behandlingen kan leda till att de skadar sig.

Patienter med akuta hjärtsjukdomar
Precis som med andra antihypertensiva medel med vasodilarerande effekt är det förenligt med god klinisk praxis att administrera doxazosin med försiktighet till patienter med följande akuta hjärtsjukdomar:

- lungödem som följd av aorta- eller mitralisstenos

- hjärtsvikt med hyperkinetisk cirkulation
- högersidig hjärtsvikt som följd av lungembolism eller perikardiell utgjutning
- vänstersidig ventrikulär hjärtinsufficiens med lågt fyllnadstryck.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Liksom för alla aktiva substanser som omsätts helt av levern bör doxazosin administreras med stor försiktighet till patienter som har tecken på leversvikt. Eftersom det inte finns någon klinisk erfarenhet från patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte användning till dessa patienter.

Användning med PDE-5-hämmare
Samtidig administrering av doxazosin med fosfodiesteras-5 (PDE-5)-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) bör ske med försiktighet eftersom båda de aktiva substanserna har vasodilaterande effekt och kan leda till symtomgivande hypotension hos en del patienter. För att minska risken för ortostatisk hypotension rekommenderas att endast inleda behandlingen med PDE-5-hämmare om patienten är hemodynamiskt stabiliserad på alfablockerare.
Det är vidare rekommenderat att starta behandlingen med PDE-5-hämmare med lägsta möjliga dos och att respektera ett intervall på 6 timmar från intaget av doxazosin. Inga studier har utförts med depotformuleringar av doxazosin.

Användning hos patienter som genomgår kataraktkirurgi
IFIS-syndromet (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant av syndromet liten pupill) har observerats hos en del patienter under gråstarrskirurgi som står eller stått på behandling med tamsulosin. Det har även förekommit enstaka rapporter där andra alfa-1-blockerare använts, och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. Eftersom IFIS kan leda till en ökad förekomst av åtgärdsrelaterade komplikationer under gråstarrsoperationen, bör ögonkirurgen före operationen uppmärksammas på att patienten använder eller tidigare har använt 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.

<u>Screening för prostatacancer</u>
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

<u>Särskilda varningar om innehållsämnen</u>
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av fosfodiesteras-5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) och doxazosin kan leda till symtomgivande hypotension hos en del patienter (se avsnitt 4.4). Inga studier har gjorts med depotformulering av doxazosin.

Doxazosin binder sig i hög grad till plasmaproteiner (98%). *In vitro* data i human plasma indikerar att doxazosin inte har någon effekt på proteinbindning av digoxin, warfarin, fenytoin eller indometacin.

In vitro-studier tyder på att doxazosin är ett substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP 3A4). Försiktighet bör iakttas om doxazosin administreras samtidigt med en kraftig CYP 3A4-hämmare, till exempel klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin eller vorikonazol (se avsnitt 5.2).

I klinisk praxis har doxazosin preparat med omedelbar frisättning administrerats tillsammans med tiaziddiuretika, furosemid, betablockerare, NSAID-preparat, antibiotika, orala hypoglykemiska läkemedel, medel som ökar utsöndringen av urinsyra och antikoagulantia utan oönskade läkemedelsinteraktioner. Det finns dock inga uppgifter från formella interaktionsstudier med olika läkemedel.

Doxazosin potentierar den blodtryckssänkande aktiviteten av andra alfablockerare och andra antihypertensiva läkemedel.

I en öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie med 22 friska manliga deltagare resulterade administration av en engångsdos på 1 mg doxazosin under dag 1 av en fyradagars kur med oralt administrerat cimetidin (400 mg två gånger dagligen) i en ökning av det genomsnittliga AUC-värdet på 10 procent. Inga statistiskt signifikanta förändringar i det genomsnittliga C_{max}-värdet och i den genomsnittliga halveringstiden för doxazosin uppkom. Denna genomsnittliga ökning i AUC-värdet på 10 procent för doxazosin med cimetidin ligger inom variationsvidden mellan deltagarna i studien (27 %) med avseende på det genomsnittliga AUC-värdet för doxazosin med placebo.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

För indikationen hypertoni:

Graviditet
Eftersom adekvata och välkontrollerade kliniska prövningar med gravida kvinnor saknas, har inte säkerheten av doxazosin under graviditet fastställts. Därför får doxazosin tas under graviditet endast om den eventuella nyttan är större än riskerna. Trots att några teratogena effekter inte konstaterats hos djur, har nedsatt överlevnad av laboratoriedjurs foster konstaterats vid extremt höga läkemedelsdoser (se avsnitt 5.3).

Amning
Utsöndringen 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.

För indikationen benign prostatahyperplasi:
Detta avsnitt är inte relevant (förskrivs endast till män).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att t.ex. använda maskiner eller köra motorfordon kan försämras, särskilt i början av behandlingen med doxazosin.

4.8 Biverkningar

I och med de alfareceptorhämmande egenskaperna hos doxazosin kan patienter uppleva ortostatisk hypotension, som visar sig i form av yrsel eller svaghet eller i sällsynta fall svimning (synkope), framför allt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med doxazosin med följande frekvenser:

Mycket vanlig (≥1/10); vanlig (≥1/100, <1/10); mindre vanlig (≥1/1000, < 1/100); sällsynt (≥1/10 000, < 1/1000); mycket sällsynt (<1/10 000), ; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	**Mycket vanlig**	**Vanlig (≥1/100,**	**Mindre vanlig**	**Sällsynt (≥1/10 000,**	**Mycket sällsynt**	**Ingen känd**

	(≥1/10)	<1/10)	(≥1/1000, < 1/100)	< 1/1000)	(<1/10 000)	frekvens
Infektioner och infestationer		Luftvägs-infektion, urinvägs-infektion				
Blodet och lymfsystemet					Trombocyto-peni, leukopeni	
Immunsystemet			Allergisk läkemedels - reaktion			
Metabolism och nutrition			Aptitlöshet, gikt, ökad aptit			
Psykiska störningar			Ångest, depression, sömnlöshet		Agitation, nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, dåsighet	Cerebro-vaskulärt anfall, hypoestesi, synkope, skakningar		Postural yrsel, parestesi	
Ögon					Dimsyn	IFIS (Intraoperativt floppy iris syndrom) (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan		Svindel	Tinnitus			
Hjärtat		Hjärtklapp-ning, takykardi	Angina pectoris, hjärtinfarkt		Bradykardi, rytmrubb-ningar	
Blodkärl		Hypotension, postural hypotension			Heta vallningar	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Bronkit, hosta, andnöd, snuva	Epistaxis		Bronko-spasm	
Magtarmkanalen		Buksmärta, dyspepsi, muntorrhet, illamående	Förstopp-ning, diarré, väder-spänning, kräkning,	Gastro-intestinal obstruktion		

			gastro-enterit			
Lever och gallvägar			Avvikande värden i leverfunk-tionstester		Kolestas, hepatit, gulsot	
Hud och subkutan vävnad		Klåda	Hudutslag		Alopeci, purpura, nässelutslag	
Muskuloskeleta la systemet och bindväv		Ryggvärk, muskelvärk	Ledvärk		Muskel-kramper, muskel-svaghet	
Njurar och urinvägar		Cystit, urininkonti-nens	Dysuri, hematuri, trängningar		Urinerings-störning, nykturi, polyuri, ökad urinmängd	
Reproduktions organ och bröstkörtel			Impotens		Gyneko-masti, priapism	Retrograd ejakula-tion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrerings stället		Asteni, bröstsmärta, influensa-liknande symtom, perifera svullnader	Smärta, ansikts-svullnad		Matthet, sjukdoms-känsla	
Undersökninga r			Viktökning			

I kliniska studier var förekomsten av biverkningar när doxazosin användes av patienter med benign prostatahyperplasi lägre än vid användning av konventionella doxazosintabletter. Till sin karaktär var dock biverkningarna jämförbara.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Om överdosering leder till hypotension, ska patienten omedelbart läggas på rygg med huvudet neråt. Övriga stödåtgärder vidtas med avseende på ändamålsenligheten i varje enskilt fall. Då doxazosin binder sig kraftigt till proteinerna, är dialys inte indicerad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-1-receptorblockerande medel
ATC-kod C02CA04

Hypertoni:
Administrering av doxazosin till hypertensiva patienter ger en kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket till följd av en minskning av systemiskt kärlmotstånd. Denna effekt anses bero på selektiv blockad av alfa-1-adrenoreceptorer i kärlsystemet. Med en dos per dag behålls kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket under hela dagen och 24 tim efter dosering. Efter intag av doxazosin sker en gradvis sänkning av blodtrycket hos hypertensiva patienter. De ortostatiska effekterna vid behandlingsstarten är jämförbara med dem vid motsvarande behandlingsmetoder. Vid den rekommenderade dosen uppvisade patienter med normalt blodtryck ingen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket. Majoriteten av patienterna kontrolleras med initialdosen på 4 mg doxazosin. Hos patienter med hypertoni var minskningen i blodtrycket under behandling med doxazosin liknande både i sittande och upprättstående ställning.

Patienter som behandlas för hypertoni med doxazosintabletter med omedelbar frisättning kan överföras till doxazosintabletter med fördröjd frisättning och dosen titreras uppåt efter behov, under bibehållande av effekt och tolerabilitet.

Till skillnad från icke-selektiva alfa-adrenoreceptorblockerande medel har ingen tolerans observerats vid långtidsbehandling med doxazosin i form av depottabletter. Höjningar av plasmareninaktivitet och takykardi har setts i sällsynta fall vid långvarig behandling.
Doxazosin har positiv effekt på blodfetter med signifikant minskning av kvoten total kolesterol/HDL-C, och signifikant minskning av totalglycerider och totalkolesterol.
Doxazosin har inga oönskade metaboliska effekter och kan förskrivas till patienter med astma, diabetes, vänsterkammardysfunktion, gikt och godartad prostatahyperplasi samt till äldre patienter.

Prostatahyperplasi:
Administrering av doxazosin till patienter med symptomatisk BPH ger en signifikant förbättring i urodynamiska parametrar och symtom som ett resultat av selektiv blockad av alfa-adrenoreceptorer lokaliserade i prostatas glatta muskulatur och prostatakapseln samt blåshalsen.
De flesta patienter med prostatahyperplasi kontrolleras med initialdosen.
Doxazosin har visats vara en effektiv blockerare av 1A subtyp av alfa-adrenoreceptorer, som utgör mer än 70% av de adrenerga subtyperna i prostata.

Inom hela det rekommenderade dosintervallet har doxazosin ingen eller endast liten effekt på blodtrycket hos normotensiva patienter med benign prostatahyperplasi (BPH).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter oral administrering i terapeutiska doser absorberas doxazosin från Doxazosin Sandoz 4 mg depottablett väl och maximala blodnivåer uppnås gradvis 8 till 9 tim. efter dosering. Maximala plasmanivåer är ca en tredjedel av de för samma dos av doxazosintabletter med omedelbar frisättning. Dalvärdena vid 24 tim. är emellertid jämförbara.

De farmakokinetiska egenskaperna hos doxazosin depottabletter leder till jämnare plasmaprofil.

Kvoten mellan topp- och dalvärden för doxazosintabletter med fördröjd frisättning är mindre än hälften av den för doxazosintabletter med omedelbar frisättning.

Vid steady-state var den relativa biotillgängligheten för doxazosin från doxazosin depottabletter jämfört med tabletter med omedelbar frisättning cirka 56%.

Distribution

Cirka 98% av doxazosin är proteinbundet i plasma. Distributionsvolymen för doxazosin är cirka 2,3 l/kg.

Metabolism/eliminering
Doxazosin biotransformeras i hög grad och utsöndras främst via avföringen. Doxazosin metaboliseras i stor utsträckning och <5 % utsöndras i oförändrad form. Total kroppsclearance av doxazosin är cirka 2,8 ml/min/kg. Plasmaelimineringen är bifasisk med en terminal elimineringshalveringstid på 16–30 timmar, vilket utgör grunden för dosering en gång per dag.

Doxazosin metaboliseras primärt genom O-demetylering och hydroxylering. Doxazosin metaboliseras i hög grad i levern. *In vitro*-studier tyder på att den primära elimineringsvägen är via CYP 3A4, men även de metaboliska vägarna CYP 2D6 och CYP 2C9 är aktiva i elimineringen, dock i mindre utsträckning.

Andra särskilda populationer

Äldre
Farmakokinetiska studier med doxazosin depottabletter till äldre har inte visat några signifikanta förändringar jämfört med yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiska studier med doxazosintabletter med omedelbar frisättning hos patienter med nedsatt njurfunktion visade inte heller några signifikanta förändringar jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Det finns endast begränsade data för patienter med nedsatt leverfunktion och angående effekterna av läkemedel som är kända för att påverka levermetabolismen (t.ex. cimetidin). Jämfört med friska frivilliga personer uppvisade patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion en statistiskt signifikant minskning av total kroppsclearance (cirka 40 %) efter administrering av 2 mg doxazosin. Detta resulterade i en ökning av AUC (cirka 45 %) och MRT (cirka 50 %). Den terminala elimineringshalveringstiden var likartad i båda grupperna, cirka 23 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse djurstudier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier på digivande råttor visade en ackumulering av doxazosin. Det finns ingen information om utsöndring av doxazosin i bröstmjölk hos ammande kvinnor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Makrogol 200
Makrogol 900
Butylhydroxytoluen (E 321)
Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K30
All-rac-α-tokoferol (E 307)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumstearylfumarat

Tablettdragering

Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1) dispersion 30 %
Kiseldioxid, kolliodal, hydratiserad
Makrogol 1300-1600
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i blister (PVC/PVDC/ALU) som är inneslutna i en kartong.

Förpackningsstorlek:
14, 28, 30, 56, 98, 100 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23369

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-03-02/2012-03-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-10-31