

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxazosin Stada 4 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller:

Doxazosinmesilat 4,85 mg motsvarande 4 mg doxazosin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 0,1 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Vita, runda, bikonvexa tablett 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:

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

Doxazosin Stada 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:

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

Doxazosin Stada 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.

Särskilda populationer

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 avsnitt 4.4)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för doxazosinmesilat för barn och ungdomar har ännu inte fastställts.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

Doxazosin Stada 4 mg depottabletter är kontraindicerade till

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra typer av kinoliner (t.ex. prazosin, terazosin, doxazosin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- patienter med ortostatisk hypotension i anamnesen.
- till patienter med benign prostatahyperplasi och samtidigt avflödeshinder i de övre urinvägarna, kronisk urinvägsinfektion eller blåsstenar.
- till patienter med anamnes på gastrointestinal obstruktion, esofagusobstruktion eller minskad lumendiameter i gastrointestinalkanalen.
- vid amning (se avsnitt 4.6).¹
- patienter med hypotension.²

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

¹Endast för indikationen hypertension

²Endast för indikationen godartad prostatahyperplasi

4.4 Varningar och försiktighet

Information som ska ges till patienten

Patienter bör informeras om att Doxazosin Stada depottabletter ska sväljas hela. Patienterna bör inte tugga, dela eller krossa tabletterna.

Hos vissa läkemedelsformuleringar med fördröjd frisläppning är den aktiva substansen omgiven av ett overksam, icke-absorberbart hölje, som är utformat att kontrollera frisläppningen av läkemedlet under en längre period. Efter passage genom magtarmkanalen utsöndras tablethöljet. Patienter bör upplysas om att inte oro sig ifall de upptäcker det tablettliknande höljet i avföringen.

Onormalt kort passage genom magtarmkanalen (t.ex. efter en kirurgisk resektion) kan resultera i ofullständig absorption. Med tanke på doxazosins långa halveringstid är den kliniska betydelsen av detta oklar.

Behandlingsstart

På grund av doxazosins alfa-blockerande egenskaper kan patienter uppleva postural hypotension i form av yrsel och svaghet, eller i sällsynta fall medvetandeförlust (svimning), framför allt i början av behandlingen. Därför är det lämpligt att vid medicinsk behandling att följa blodtrycket i början av behandlingen för att minimera potentiella posturala effekter. Patienten bör uppmanas att undvika situationer där en skada kan uppstå till följd av yrsel eller svaghet i början av behandlingen med doxazosin.

Patienter med akuta hjärtsjukdomar

Som med andra vasodilaterande, antihypertensiva substanser är det lämpligt att vid medicinsk behandling rekommendera försiktighet vid administrering med doxazosin till patienter med någon av följande akuta hjärtsjukdomar:

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Som med andra läkemedel som helt metaboliseras via levern, ska doxazosin administreras med särskild försiktighet till patienter med tecken på nedsatt leverfunktion. Användning till patienter med grav leverinsufficiens rekommenderas inte eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp saknas.

Användning tillsammans med PDE-5-hämmare

Samtidig administrering av doxazosin och fosfodiesteras-5-hämmare (PDE-5-hämmare) (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) bör ske med försiktighet eftersom båda läkemedlen har vasodilaterande effekt och kan leda till symtomatisk hypotension hos vissa patienter. För att minska risken för ortostatisk hypotension rekommenderas det att inleda behandlingen med PDE-5-hämmare endast om patienten är hemodynamiskt stabil med alfa-receptorblockerare. Dessutom rekommenderas det att starta PDE-5-hämmar behandlingen med lägsta möjliga dos och att tillåta ett 6-timmars tidsintervall från intag av doxazosin. Inga studier har utförts med depotformuleringen av doxazosin.

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 före operation 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.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av PDE-5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) och doxazosin kan leda till symtomatisk hypotension hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Inga studier har utförts med depotformuleringen av doxazosin.

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.

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

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

I en öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie på 22 friska, manliga försökspersoner, administrerades en singeldos på 1 mg doxazosin under dag 1 av en fyra dagars behandling med oralt cimetidin (400 mg två gånger dagligen). Detta resulterade i en 10 %-ig ökning av medelvärdet för AUC för doxazosin och inga statistiskt signifikanta förändringar i medelvärdet för C_{max} och medelvärdet för halveringstiden för doxazosin. Den 10 %-iga ökningen av medelvärdet för AUC för doxazosin med cimetidin är inom variationen för individen (27%) av medelvärdet för AUC för doxazosin med placebo.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Vid essentiell hypertoni

Graviditet

Eftersom inga adekvata data finns tillgängliga och inga kontrollerade studier har utförts på gravida kvinnor så har inte säkerheten vid användande av doxazosin under graviditet kunnat fastställas. Därför ska doxazosin enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan uppväger risken. Även om inga teratogena effekter har förekommit i djurstudier, så har minskad fetal överlevnad observerats hos djur vid extremt höga doser (se avsnitt 5.3).

Amning

Doxazosin är kontraindicerat under amning eftersom läkemedlet ackumuleras i mjölk hos digivande råttor och ingen information finns tillgänglig avseende utsöndring i human bröstmjolk.

Alternativt bör mödrar sluta amma när behandling med doxazosin är nödvändigt (se avsnitt 5.3).

Vid symtomatisk behandling av prostatahyperplasi:

Detta avsnitt är ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att ägna sig åt aktiviteter som till exempel handha maskiner eller köra motordrivna fordon kan vara nedsatt, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser används: 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).

MEDRA System Organ Klass	Frekvens	Biverkan
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion, urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner mot läkemedlet
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, ökad aptit
Psykiska störningar	Mindre vanliga Mycket sällsynta	Ångest, depression, insomni Agitation, oro
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindra vanliga Mycket sällsynta	Yrsel, huvudvärk, sömnhet Stroke, hypoestesi, svimning, tremor Postural yrsel, parestesier
Ögon	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Dimsyn ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Vanliga Mindre vanliga	Vertigo Tinnitus
Hjärtat	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Palpitationer, takykardi Angina pectoris, myokardinfarkt Bradykardi, hjärtarytmi
Blodkärl	Vanliga Mycket sällsynta	Hypotension, postural Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Bronkit, hosta, dyspné, rinit Epistaxis Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Magsmärtor, dyspepsi, muntorrhet, illamående Förstoppning, diarré, flatulens, kräkningar, gastroenterit Smakförändringar
Lever och gallvägar	Mindre vanliga Mycket sällsynta	Onormala leverfunktionstester Kolestas, hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Pruritus Hudutslag Alopeci, purpura, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Ryggsmärta, myalgi Artralgi Muskelkramper, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga Mindre vanliga	Cystit, urininkontinens Dysuri, hematuri, ökad urineringsfrekvens

	Mycket sällsynta	Urineringsstörningar, nocturi, polyuri, ökad diures
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Impotens Gynekomasti, priapism Minskad ejakulation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Asteni, bröstsmärta, influensaliknande symtom, perifera ödem Smärta, ansiktsödem Trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Vikt ökning

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

Om överdosering leder till hypotension, ska patienten omedelbart placeras i en liggande ställning med ansiktet upp och huvudet nedåt. Övriga stödande åtgärder ska utföras efter bedömning av varje enskilt fall. Eftersom doxazosin är starkt proteinbundet är dialysbehandling inte aktuellt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adrenoreceptoragonister
ATC-kod: C02CA04

Hypertoni:

Administrering av doxazosin 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 depottabletter likartad både i sittande och stående ställning.

Patienter som behandlas med konventionella doxazosintabletter mot hypertoni kan överföras till doxazosin 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 vänsterkammerhypertrofi, trombocyttaggregationshämmning liksom ökad aktivitet hos vävnadsplasminogenaktivatorn. Den kliniska relevansen av dessa resultat är fortfarande osäker. 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 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 upp till 70 % av de adrenerga subtyperna i prostata.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser absorberas doxazosin 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 depottabletter leder till en jämnare plasmaprofil. Kvoten mellan topp/dalvärden för doxazosin depottabletter är mindre än hälften av den för konventionella doxazosintabletter.

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

Distribution

Cirka 98 % av doxazosin är proteinbundet i plasma.

Biotransformation

Doxazosin metaboliseras i stor utsträckning, med <5 % utsöndrat i oförändrad form. Doxazosin metaboliseras huvudsakligen genom o-demetylering och hydroxylering.

Eliminering

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 av doxazosin i en ökning av AUC med 43 % och en minskning av clearance ca 40 %. Doxazosin ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på dräktiga kaniner och råttor med dagliga doser resulterande i plasmakoncentrationer på 4 respektive 10 gånger human exponering (C_{max} och AUC), visade inga fosterskadande effekter. En dosregim på 82 mg/kg/dag (8 gånger den humana exponeringen) associerades med minskad fetal överlevnad.

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. Radioaktivitet passerade över i placenta efter oral administrering av märkt doxazosin till dräktiga råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Makrogol
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K 29-32
Butylhydroxitoluen (E321)
 α -tokoferol
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Natriumstearylfumarat

Tablettdrageringen:

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar: 5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 150, 196, 200, 250, 300, 400, 500 och 1000 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20652

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-08-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-11-11