

6. juli 2017

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Doxazosin "Sandoz", depottabletter

**0. D.SP.NR.**  
23264

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Doxazosin "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Hver depottablet indeholder 4 mg doxazosin (som mesilat).  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Depottabletter.  
Hvide, runde, bikonvekse tabletter mærket "DL".

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
- Essentiel hypertension.  
- Symptomatisk behandling af benign prostatahyperplasi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**  
Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad. Tabletterne skal sluges hele med en tilstrækkelig mængde væske. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

Den anbefalede maksimumdosis er 8 mg doxazosin én gang dagligt.

*Essentiel hypertension:*

Voksne: Normaldosis er 4 mg doxazosin én gang dagligt. Det kan vare op til fire uger, før den optimale effekt er nået. Om nødvendigt kan dosis øges til 8 mg doxazosin én gang dagligt.

Doxazosin kan anvendes som monoterapi eller i kombination med et andet lægemiddel, f.eks. et thiaziddiuretikum, en beta-adrenoceptor-blokker, en calciumantagonist eller en ACE-hæmmer.

*Symptomatisk behandling af prostatahyperplasi:*

Voksne: Normaldosis er 4 mg doxazosin én gang dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges til 8 mg doxazosin én gang dagligt.

Doxazosin kan anvendes til patienter med benign prostatahyperplasi, som er hypertensive eller normotensive, eftersom ændringer i blodtrykket hos normotensive patienter er klinisk insignifikante. Hos hypertensive patienter behandles begge tilstande samtidigt.

*Ældre:* Samme dosis som hos voksne.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:* Eftersom der ikke ses farmakokinetiske ændringer hos patienter med nedsat nyrefunktion, og eftersom der ikke foreligger noget tegn på, at doxazosin forværrer eksisterende nedsat nyrefunktion, kan den normale dosis anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion:* Doxazosin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der udviser tegn på nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat leverfunktion, og anvendelse af doxazosin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population:* Doxazosin anbefales ikke til børn og unge på grund af manglende klinisk erfaring.

### 4.3 Kontraindikationer

Doxazosin er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for quinazoliner (f.eks. prazosin, terazosin og doxazosin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1
- Ortostatisk hypotension i anamnesen
- Benign prostatahyperplasi og samtidig obstruktion af de øvre urinveje, kronisk urinvejsinfektion eller blæresten
- Gastrointestinal obstruktion, øsofageal obstruktion eller enhver grad af nedsat lumendiameter i mave-tarm-kanalen i anamnesen
- Amning (se pkt. 4.6)<sup>1</sup>
- Hypotension.<sup>2</sup>

Doxazosin er kontraindiceret som monoterapi hos patienter med enten udspilet blære eller anuri med eller uden progressiv nyreinsufficiens.

<sup>1</sup> Kun ved indikationen hypertension.

<sup>2</sup> Kun ved indikationen benign prostatahyperplasi.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Oplysninger, der skal videregives til patienten:

Patienterne skal informeres om, at doxazosin-tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

For nogle depotformuleringer er den aktive substans indeholdt i en inaktiv, ikke-absorberbar skal, som er specielt udviklet til kontrolleret frigivelse af aktivt stof over en længere periode. Efter passage gennem mave-tarm-kanalen, udskilles den tomme tablet skal. Patienterne skal oplyses om, at de ikke må blive urolige, hvis de af og til ser noget i afføringen, som ligner en tablet.

Ved abnormt kort transittid i mave-tarm-kanalen (f.eks. efter kirurgisk resektion) kan absorptionen være ufuldstændig. På grund af doxazosins lange halveringstid er det uvist, om dette er klinisk signifikant.

#### Behandlingsinitiering:

På baggrund af doxazosins alfa-blokerende egenskaber kan patienterne opleve postural hypotension, der viser sig ved svimmelhed og svaghed og i sjældne tilfælde bevidsthedstab (synkope), særligt i begyndelsen af behandlingen. Fornuftig medicinsk praksis omfatter derfor blodtryksmonitorering ved behandlingsinitiering for at minimere risikoen for posturale effekter. Patienterne skal ved behandlingens start advares om at undgå situationer, der kan medføre tilskadekomst, hvis der opstår svimmelhed eller svaghed.

#### Anvendelse hos patienter med akutte hjertesygdomme:

Som andre vasodilaterende antihypertensiva skal doxazosin administreres med forsigtighed hos patienter med følgende akutte hjertesygdomme:

- Pulmonalt ødem som følge af aorta- eller mitralstenose.
- Hjertesvigt ved højt minutvolumen.
- Højresidigt hjertesvigt som følge af lungeemboli eller perikardieekssudat.
- Venstresidigt ventrikulær hjerteinsufficiens med lavt fyldningstryk.

#### Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion:

Som andre lægemidler, der udelukkende metaboliseres af leveren, skal doxazosin administreres med særlig forsigtighed hos patienter med påvist nedsat leverfunktion. Eftersom der ikke foreligger klinisk erfaring fra patienter med svært nedsat leverfunktion, anbefales doxazosin ikke til disse patienter.

#### Samtidig brug af PDE-5-hæmmere:

Samtidig administration af doxazosin med phosphodiesterase-5-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil og vardenafil) skal foretages med forsigtighed da begge lægemidler har vasodilaterende effekt og kan hos nogle patienter forårsage symptomatisk hypotension. For at nedsætte risikoen for ortostatisk hypotension anbefales det kun at begynde behandlingen med phosphodiesterase-5-hæmmere, hvis patienten er hemodynamisk stabiliseret med alfablokkerbehandling..

Det anbefales at initiere PDE-5-hæmmer-behandling med så lav initialdosis som muligt samt overholde 6-timers interval fra indtagelse af doxazosin. Der er ikke foretaget forsøg med doxazosin-depotformulering.

#### Anvendelse hos patienter, der skal have foretaget kataraktkirurgi:

Der er set IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant af lille pupil-syndrom) under kataraktkirurgi hos patienter, der samtidigt bliver eller tidligere er blevet behandlet med tamsulosin. Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde heraf ved brug af andre alfa-1-blokkere, og det kan ikke udelukkes, at der er tale om en klasseeffekt. Da IFIS kan medføre øget forekomst af komplikationer under en kataraktoperation, skal øjenkirurgen

inden operationen informeres om samtidig eller forudgående behandling med alfa-1-blokkere.

#### Priapisme

Vedvarende erektioner og priapisme er blevet rapporteret post marketing med alfa-1 blokkere inklusive doxazosin. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens. Patienten skal omgående søge læge.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af phosphodiesterase-5-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil og vardenafil) og doxazosin kan hos nogle patienter forårsage symptomatisk hypotension (se pkt. 4.4). Der er ikke udført undersøgelser med doxazosin i depotformulering.

Proteinbindingsgraden af doxazosin i plasma er næsten fuldstændig (98 %). *In vitro*-data fra humant plasma indikerer, at doxazosin ikke har nogen effekt på proteinbindingen af digoxin, warfarin, phenytoin eller indometacin.

Klinisk erfaring har vist, at brug af konventionelt doxazosin sammen med thiaziddiuretika, furosemid, betablokkere, ikke-steroide antiinflammatoriske farmaka, antibiotika, orale antidiabetika, urikosurika og antikoagulantia ikke forårsager bivirkninger. Der foreligger dog ingen data fra formelle interaktionsundersøgelser.

Doxazosin potenserer den blodtryks-sænkende effekt af andre alfablokkere og antihypertensiva.

I et åbent, randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 22 raske frivillige mænd medførte administration af en enkelt dosis på 1 mg doxazosin på dag 1 i et firedages regimen med peroral cimetidin (400 mg to gange dagligt) en stigning på 10 % i det gennemsnitlige AUC af doxazosin, men ingen statistisk signifikant ændring i doxazosins gennemsnitlige C<sub>max</sub> og gennemsnitlige halveringstid. Stigningen på 10 % i doxazosins gennemsnitlige AUC ved samtidig administration af cimetidin ligger inden for den interindividuelle variabilitet (27 %) i doxazosins gennemsnitlige AUC, når lægemidlet administreres sammen med placebo.

### **4.6 Graviditet og amning**

#### *Graviditet*

#### For hypertension indikation

Da der ikke er udført tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser hos gravide, er der ikke fastlagt nogen sikkerhedsprofil for doxazosin under graviditet. Derfor må doxazosin kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer risikoen. Der er ikke set teratogene effekter i dyreforsøg, men der er set en reduktion i fosteroverlevelsen ved brug af meget høje doser til dyr (se pkt. 5.3).

#### *Amning*

Doxazosin er kontraindiceret under amning, da det akkumuleres i diegivende rotters mælk, og da der ikke foreligger data vedrørende udskillelsen i modermælken hos ammende kvinder. Ved behov for behandling med doxazosin kan amningen i stedet afbrydes (se pkt. 5.3).

For benign prostatahyperplasi indikation:

Dette afsnit er ikke relevant.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning. Doxazosin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, særligt i begyndelsen af behandlingen.

#### 4.8 Bivirkninger

Der er observeret og rapporteret om følgende bivirkninger under behandling med doxazosin med følgende frekvenser:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

System organklasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Almindelig ( $\geq$ 1/100 til $<$ 1/10)	Ikke almindelig ( $\geq$ 1/1.000 til $<$ 1/100)	Sjælden ( $\geq$ 1/10.000 til $<$ 1/1.000)	Meget sjælden ( $<$ 1/10.000)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Luftvejsin- fektion, urinvejsin- fektion				
Blod og lymfesystem					Leukopeni, trombocy- topeni	
Immunsystemet			Lægemiddel- allergi			
Metabolisme og ernæring			Anoreksi, urinsyreigt, øget appetit			
Psykkiske forstyrrelser			Angst, depression, søvnløshed		Agitation, nervøsitet	
Nervesystemet		Svimmelhed, hovedpine, søvnolens	Slagtilfælde, hypoæstesi, synkope, tremor		Postural svimmelhed, paræstesi	
Øjne					Sløret syn	IFIS (intraopera- tive floppy iris syndrome) (se pkt. 4.4).
Øre og labyrint		Vertigo	Tinnitus			

<b>Hjerte</b>		Palpitationer, takykardi,	Angina pectoris, myokardieinfarkt		Bradykardi, hjertearytmier	
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypotension, postural hypotension			Rødmen	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Bronkitis, hoste, dyspnø, rhinitis	Epistaxis		Bronkospasmer	
<b>Mave- tarmkanalen</b>		Mavesmerter, dyspepsi, mundtørhed, kvalme	Forstoppelse, diaré, flatulens, opkastning, gastroenteritis			Smagsforstyrrelser
<b>Lever- og galdeveje</b>			Abnorme leverfunktionsprøver		Cholestasis, hepatitis, gulsot.	
<b>Hud og subkutane væv</b>		Pruritus	Hududslæt		Alopeci, purpura, urticaria	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		Rygsmarter, myalgi	Artralgi.		Muskelkramper, muskelsvaghed	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Cystitis, inkontinens.	Dysuri, hæmaturi, hyppig vandladnings-trang		Vandladningssproblemer, nykturi, polyuri, øget diurese.	
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Impotens		Gynækomasti, priapisme	Retrograd ejakulation
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationssedet</b>		Asteni, brystsmarter, Influenza-lignende symptomer,	Smerte. ansigtsødem.		Træthed, utilpashed	

		perifert ødem.				
<b>Undersøgelser</b>			Vægtøgning.			

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
 Axel Heides Gade 1  
 DK-2300 København S  
 Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
 E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk).

#### **4.9 Overdosering**

I tilfælde af hypotension forårsaget af overdosering skal patienten straks placeres i rygleje med hovedet nedadbøjet. Hvis det skønnes at være hensigtsmæssigt i det enkelte tilfælde, kan der ydes yderligere understøttende behandling. Eftersom doxazosin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er dialyse ikke indiceret.

#### **4.10 Udlevering**

B

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

Alfa-adrenoceptorantagonister  
 ATC-kode: C02CA04

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

##### *Hypertension:*

Administration af doxazosin til hypertensive patienter medfører et klinisk signifikant fald i blodtrykket som følge af en reduktion af den systemiske vaskulære modstand. Denne effekt menes at kunne tilskrives selektiv blokering af alfa-1-adrenoceptorerne i vaskulaturen. Ved én daglig dosis kan der observeres klinisk signifikante fald i blodtrykket dagen igennem og 24 timer efter dosisindtag. Hos de fleste patienter kontrolleres tilstanden ved initialdosen på 4 mg doxazosin. Hos patienter med hypertension sås et lignende fald i blodtrykket i siddende og stående position under behandlingen med doxazosin.

Patienter, der behandles med doxazosin-tabletter med hurtig udløsning mod hypertension, kan overføres til doxazosin-depottabletter, og dosis kan titreres op efter behov, uden at effekten og tolerancen påvirkes.

Der er ikke observeret tilvænnning under langtidsbehandling med doxazosin. I sjældne tilfælde er der observeret øget plasmareninaktivitet og takykardi under langtidsbehandling. Doxazosin har en gavnlige effekt på blodlipiderne i form af en signifikant stigning i HDL-/total kolesterolforholdet (ca. 4-13 % i forhold til baselineværdierne) og en signifikant

reduktion i totalglycerider og totalkolesterol. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Det er påvist, at behandling med doxazosin medfører regression af hypertrofi i venstre ventrikel, hæmning af trombocyttagregeringen samt en forbedring af vævspasminogenaktivatorens kapacitet. Den kliniske betydning af disse fund er stadig uklar. Desuden forbedrer doxazosin insulinfølsomheden hos patienter med nedsat insulinfølsomhed, men også i forbindelse med dette fund er den kliniske betydning uklar. Det er påvist, at doxazosin ikke medfører metaboliske bivirkninger, og at det er velegnet til behandling af patienter med samtidig astma, diabetes, dysfunktion af venstre ventrikel eller urinsyreigt.

#### *Prostatahyperplasi:*

Administration af doxazosin til patienter med prostatahyperplasi medfører signifikante urodynamiske forbedringer og symptomlindring som følge af en selektiv blokering af alfa-adrenoceptorerne i prostatas stroma, capsula og blærehals.

Hos de fleste patienter med prostatahyperplasi kan tilstanden kontrolleres med initialdosen. Doxazosin har vist sig effektivt at blokere 1A-undertypen af alfa-adrenoceptorerne, som udgør over 70 % af de adrenerge subtyper i prostata.

Inden for det anbefalede dosisinterval har doxazosin kun en mindre eller slet ingen effekt på blodtrykket hos normotensive patienter med benign prostatahyperplasi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### *Absorption:*

Ved peroral administration af terapeutiske doser absorberes doxazosinet i Doxazosin "Sandoz" godt, og maksimale blodniveauer nås gradvist i løbet af 6-8 timer efter dosisindtag. De maksimale plasmaniveauer ligger på omkring en tredjedel af dem, der opnås med samme dosis doxazosin-tabletter med hurtig udløsning. De minimale niveauer efter 24 timer ligner dog hinanden. Doxazosins farmakokinetiske egenskaber fører til mindre variationer i plasmaniveauerne. Peak/through-forholdet ved doxazosin-depottabletter ligger under halvdelen af det, der ses for doxazosin-tabletter med hurtig udløsning.

Ved steady state er doxazosins relative biotilgængelighed ved depottabletter sammenlignet med tabletter med hurtig udløsning 54 % ved en dosis på 4 mg og 59 % ved en dosis på 8 mg.

### *Fordeling:*

Ca. 98 % af doxazosin er proteinbundet i plasma.

### *Biotransformation:*

Doxazosin metaboliseres i vid udstrækning, idet < 5 % udskilles i uforandret form. Doxazosin metaboliseres primært via O-demetylering og hydroxylering.

### *Elimination:*

Plasmaeliminationen er bifasisk med en terminal eliminationshalveringstid på 22 timer, og der er således basis for dosering én gang dagligt.



#### *Ældre:*

Der er i farmakokinetiske forsøg med doxazosin hos ældre ikke påvist signifikante ændringer i forhold til yngre patienter.

#### *Nedsat nyrefunktion:*

Der er i farmakokinetiske forsøg med doxazosin hos patienter med nedsat nyrefunktion heller ikke påvist signifikante ændringer i forhold til patienter med normal nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion:*

Der foreligger kun begrænsede data vedrørende patienter med nedsat leverfunktion og effekten på lægemidler, der er kendt for at påvirke den hepatiske metabolisme (f.eks. cimetidin). I et klinisk forsøg med 12 patienter med moderat nedsat leverfunktion medførte enkeltdosisadministration af doxazosin en stigning i AUC på 43 % og en reduktion i den orale clearance på ca. 40 %. Der skal udvises forsigtighed ved doxazosin-behandling hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I studier med daglig dosering til drægtige kaniner og rotter, som medførte plasmakoncentrationer, der var henholdsvis 4 og 10 gange højere end ved human eksponering ( $C_{\max}$  og AUC), blev der ikke påvist tegn på fosterskader. Et doseringsregimen på 82 mg/kg/dag (8 gange den humane eksponering) var forbundet med en reduktion i fosteroverlevelsen.

I forsøg med diegivende rotter, som fik en enkelt peroral dosis radioaktivt doxazosin, blev der påvist en akkumulation i modermælken med en maksimal koncentration, der var ca. 20 gange højere end plasmakoncentrationen i moderdyret. Det blev påvist, at radioaktivitet passerer placenta efter peroral administration af mærket doxazosin hos drægtige rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Kerne:*

Macrogol 200

Macrogol 900

Butylhydroxytoluen (E 321)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Povidon K 30

$\alpha$ -Tocopherol (E 307)

Silica kolloid vandfri

Natriumstearylfumarat.

#### *Overtræk:*

Metacrylsyreethylacrylatcopolymer (1:1), dispersion 30 %

Silica, kolloid

Macrogol 1300-1600

Titandioxid (E 171).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af PVC/PVDC-aluminium: 14, 28, 30, 56, 98, 100 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

38916

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. februar 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. juli 2017