

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carduran CR 4 mg depottabletter
Carduran CR 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Carduran CR 4 mg depottablett inneholder 4,85 mg doksazosinmesylat tilsvarende 4 mg doksazosin.

Hver Carduran CR 8 mg depottablett inneholder 9,70 mg doksazosinmesylat tilsvarende 8 mg doksazosin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

4 mg tablett: natrium (11,4 mg)

8 mg tablett: natrium (22,8 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Carduran CR 4 mg: Runde, hvite, filmdrasjerte tabletter merket med "CXL 4" på den ene siden.

Carduran CR 8 mg: Runde, hvite, filmdrasjerte tabletter merket med "CXL 8" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Symptomatisk behandling av benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Depottablettene må svelges hele sammen med tilstrekkelig mengde vann, og skal ikke tygges, deles eller knuses. Kan tas med eller uten mat.

Vanligste dose er 4 mg én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 8 mg én gang daglig. Maksimal anbefalt dose er 8 mg én gang daglig.

Vanlig dosering av doksazosin kan benyttes hos eldre samt pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved nedsatt leverfunksjon, se forsiktighetsregler, pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av doksazosin hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor doksazosin, quinazoliner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nylig gjennomgått hjerteinfarkt. Forholdsregler hos pasienter som allerede bruker doksazosin, og som får hjerteinfarkt, må vurderes individuelt.

Tidligere gastrointestinal forsnevring, øsofagusobstruksjon eller enhver grad av redusert lumendiameter i gastrointestinaltraktus.

Tidligere ortostatisk hypotensjon.

Pasienter med benign prostatahyperplasi og samtidig tilstopping av øvre urinveier, kronisk urinveisinfeksjon eller blærestein.

Doksazosin er kontraindisert som monoterapi hos pasienter med enten overfylt blære eller anuri med eller uten progressiv nyresvikt.

Kontraindikasjon ved symptomatisk behandling av benign prostatahyperplasi:
Hypotensjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Informasjon til pasienten

Pasienten må informeres om at Carduran CR må svelges hel og ikke skal tygges, deles eller knuses. I depottabletten er doksazosin omgitt av et ikke-absorberbart skall som sakte frigjør legemidlet. Det tomme skallet utskilles og kan sees i fæces.

Unormal kort transittid gjennom gastrointestinaltraktus (som etter kirurgisk reseksjon) kan potensielt føre til ufullstendig absorpsjon. Med hensyn på doksazosins lange halveringstid er det usikkert om dette er klinisk signifikant.

Oppstart av behandlingen

Som for alle alfablokkere har en liten prosentandel av pasientene opplevd postural hypotensjon som har gitt utslag i svimmelhet og svakhet, eller sjelden tap av bevissthet (synkope), spesielt i behandlingens innledende fase. Pasientens blodtrykk bør overvåkes ved behandlingsstart for å redusere faren for at posturale effekter oppstår. Ved oppstart av behandling med en effektiv alfablokker bør pasienten gis råd om hvordan han skal unngå symptomer som følge av en postural hypotensjon, og hvilke tiltak han bør iverksette dersom disse symptomene skulle oppstå. Pasienten bør rådes til å unngå situasjoner som kan føre til skade dersom svimmelhet og svakhet skulle oppstå ved behandlingsstart.

Akutte hjertelidelser

Forsiktighet bør utvises ved administrering av doksazosin til pasienter med:

- pulmonært ødem grunnet aorta- eller mitralstenose,
- hjertesvikt ved høyt minuttvolum,
- høyresidig hjertesvikt grunnet pulmonær emboli eller perikardeffusjon,
- venstre ventrikkel hjertesvikt med lavt fyllingstrykk.

Pasienter med angina pectoris bør på forhånd bruke midler som gir effektiv profylakse mot angina-anfall før de får doksazosin. Ved overgang fra betablokker til doksazosin hos pasienter som har angina pectoris, må vanlige forsiktighetsregler ved seponering av betablokker iakttas, og doksazosin først initieres etter at pasienten er blitt hemodynamisk stabil. Pasienter med symptomatisk hjertesvikt bør primært ha behandling rettet mot hjertesvikten før doksazosin initieres. Pasienter med behandlet

hjertesvikt bør kontrolleres nøye i startfasen, med henblikk på eventuell forverrelse.

Samtidig bruk av fosfodiesterase-hemmere

Samtidig bruk av doksazosin med fosfodiesterase 5-hemmere (PDE-5-hemmere) (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) skal skje med forsiktighet da begge legemidler har en vasodilaterende effekt som kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen pasienter. For å redusere risiko for postural hypotensjon er det anbefalt å starte behandling med fosfodiesterase 5-hemmere kun hvis pasienten er stabilisert på alfablokker-behandling. Det anbefales å starte behandlingen med PDE-5-hemmere ved lavest mulig dose og med et tidsintervall på minst 6 timer etter inntak av doksazosin. Ingen studier er utført med doksazosin depotformuleringene.

Nedsatt leverfunksjon

Som for alle legemidler som metaboliseres fullstendig av lever skal doksazosin administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av manglende klinisk erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales ikke bruk i denne pasientgruppen.

Kataraktkirurgi

Intraoperativ Floppy Iris Syndrom (IFIS, en variant av “small pupil syndrome”) er observert under kataraktkirurgi hos noen pasienter som blir eller har blitt behandlet med tamsulosin. Enkeltrapporter med andre alfa₁-blokkere tilsier at en klasseeffekt ikke kan utelukkes. Før kataraktkirurgi bør øyekirurg gjøre oppmerksom på nåværende eller tidligere behandling med alfa₁-blokkere, da IFIS kan øke risikoen for komplikasjoner under operasjonen.

Symptomatisk behandling av benign prostatahyperplasi bør institueres i samarbeid med spesialist i urologi. Før behandling iverksettes, og regelmessig under behandlingen, skal pasienten undersøkes nøye med digital rektal eksaminasjon, registrering av symptomer og målinger av prostataspesifikt antigen (PSA) for om mulig å avdekke prostatacancer.

Priapisme

Etter markedsføring er forlenget ereksjon og priapisme rapportert med alfa-1-blokkere, inkludert doksazosin. Hvis ikke priapisme behandles umiddelbart, kan det resultere i skader på penisvev og permanent potenstep. Derfor bør pasienten oppsøke lege umiddelbart.

Screening for prostatacancer: Karsinom i prostata gir mange av de samme symptomene som ved BPH og de to sykdommene kan eksistere samtidig. Karsinom i prostata skal derfor utelukkes før oppstart med doksazosin for behandling av BPH-symptomer.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke dokumentert.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av doksazosin med en PDE-5 hemmer kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen pasienter (se pkt. 4.4). Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med depotformuleringene.

Vanlig doksazosin har vært brukt sammen med tiaziddiuretika, furosemid, beta-blokkere, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), antibiotika, perorale hypoglykemiske legemidler, urikosuriske midler eller antikoagulantia uten legemiddelinteraksjoner i klinisk erfaring. Data fra formelle interaksjonsstudier foreligger imidlertid ikke.

Mestparten av doksazosin i plasma er bundet til proteiner (98%). *In vitro*-data fra human plasma indikerer at doksazosin ikke har noen effekt på proteinbinding av digoksin, warfarin, fenytoin eller indometacin.

In vitro-studier tyder på at doksazosin er et substrat for cytokrom P450 3A4 (CYP 3A4). Forsiktighet bør utvises når doksazosin gis samtidig med en sterk CYP 3A4-hemmer, slik som klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin eller vorikonazol (se pkt. 5.2).

Doksazosin forsterker den blodtrykkssenkende effekten til andre alfablokkere og andre antihypertensiva.

I en åpen, randomisert, placebokontrollert studie med 22 friske, frivillige menn ble en enkelt dose på 1 mg doksazosin administrert på dag 1 av et firedagers-regime med cimetidin gitt oralt (400 mg to ganger daglig), noe som resulterte i en 10 % økning i gjennomsnittlig AUC for doksazosin. Endringene i gjennomsnittlig C_{max} og gjennomsnittlig halveringstid av doksazosin var ikke klinisk signifikante. Økningen på 10 % i gjennomsnittlig AUC for doksazosin gitt med cimetidin er innenfor interindividuell variasjon (27 %) av gjennomsnittlig AUC for doksazosin med placebo.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av doksazosin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på fosterutvikling, men dyreforsøk med ekstremt høye doser har vist redusert føtal overlevelse (se pkt. 5.3). Bør bare brukes under graviditet hvis fordelen for moren oppveier en mulig risiko for fosteret.

Amming

Utskillelsen av doksazosin i morsmelk ble vist å være svært lav (barnets relative dose var mindre enn 1 %). Det finnes imidlertid en svært begrenset mengde data fra mennesker. Risiko hos den nyfødte eller hos spebarn kan ikke utelukkes. Doksazosin bør derfor kun brukes når potensiell nytte oppveier potensiell risiko.

Dette punktet er ikke aktuelt ved behandling av benign prostatahyperplasi.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienten bør informeres om at doksazosin kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

I tabellen under er alle bivirkningene angitt etter organklasse og frekvens (vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). En frekvens er definert som ikke kjent om den ikke kan anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA system organklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi, urinsyregikt, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst, depresjon, søvnløshet
	Svært sjeldne	Agitasjon, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine, somnolens
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulære hendelser, hypoestesi, synkope, skjelvinger
	Svært sjeldne	Postural svimmelhet, parestesi
Øyesykdommer	Svært sjeldne	Tåkesyn
	Ukjent	Intraoperativ Floppy Iris Syndrom (se pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
	Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjon, takykardi
	Mindre vanlige	Angina pectoris, hjerteinfarkt
	Svært sjeldne	Bradykardi, hjerterytmier
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon, postural hypotensjon
	Svært sjeldne	Rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Bronkitt, hoste, dyspné, rhinitt
	Mindre vanlige	Neseblødning
	Svært sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, dyspepsi, munntørrehet, kvalme
	Mindre vanlige	Forstoppelse, diaré, flatulens, oppkast, gastroenteritt
	Sjeldne	Gastrointestinal obstruksjon
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre	Unormale leverfunksjonstester

MedDRA system organklasse	Frekvens	Bivirkning
	vanlige	
	Svært sjeldne	Kolestase, hepatitt, gulsot
Hud-og underhudssykdommer	Vanlige	Pruritus
	Mindre vanlige	Hudutslett
	Svært sjeldne	Alopeci, purpura, urticarial
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter, myalgia
	Mindre vanlige	Artralgi
	Svært sjeldne	Muskelkramper, muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Cystitt, urininkontinens
	Mindre vanlige	Dysuri, hematuri, endret miksjonsfrekvens
	Svært sjeldne	Vannlatingsproblemer, ufrivillig nattlig vannlating, polyuri, økt diurese
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Impotens
	Svært sjeldne	Gynekomasti, priapisme
	Ukjent	Retrograd ejakulasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni, brystmerter, influensalignende symptomer, perifert ødem
	Mindre vanlige	Smerte, ansiktsødem
	Svært sjeldne	Slapphet, uvelhet
Undersøkelser	Mindre vanlige	Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inntrer hypotensjon, legges pasienten straks flatt med hodet ned. Annen behandling gis individuelt etter behov. Dialyse er ikke indisert på grunn av doksazosins høye proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv alfa₁-blokker. ATC-kode: C02C A04.

Virkningsmekanisme

Selektiv og kompetitiv postsynaptisk alfa₁-reseptorblokkade. Senker perifer karmotstand samt relakserer glatt muskulatur i stroma, kapsel og blærehals.

Farmakodynamiske effekter

Selektiv og kompetitiv postsynaptisk alfa₁-reseptorblokkade. Senker blodtrykket som følge av reduksjon i total perifer karmotstand. En dose daglig gir klinisk adekvat blodtrykksreduksjon i 24 timer.

Etter innstilt vedlikeholdsdose er det liten forskjell i blodtrykket i liggende og stående stilling. Toleranseutvikling er ikke sett. Kan gis alene eller i kombinasjon med tiazid, betablokker, kalsium-antagonist eller ACE-hemmer.

Bedrer benign prostatahyperplasi (BPH) symptomatisk ved selektiv alfa₁-adrenoseptor blokkade i glatt muskulatur i stroma, kapsel og blærehals. Blodtrykksendringer hos normotensive pasienter er klinisk insignifikante. Doksazosin er vist å være en effektiv blokker av 1A subtype av alfa₁-adrenoseptor – som utgjør over 70 % av reseptor subtypene i prostata. Dette forklarer effekten hos BPH-pasientene.

Effektstudier indikerer at pasienter kontrolleres like godt med 4 mg Carduran CR depottabletter som med 1 mg, 2 mg og 4 mg konvensjonelle tabletter.

Doksazosin har en positiv effekt på lipidene og en beskjeden økning av ratioen HDL/total kolesterol er sett. Den kliniske verdien av dette er ikke fastslått.

En *in vitro*-studie viser antioksidierende egenskaper av 6'- og 7'-hydroksymetabolittene til doksazosin ved konsentrasjoner på 5 µmolar.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Depottabletten gir en jevnere plasmaprofil enn konvensjonell tablett. Maksimal serumkonsentrasjon nås etter ca. 8-9 timer, og er ca 1/3 av nivået til konvensjonell tablett i samme dose. Forøvrig er troughnivå etter 24 timer tilnærmet lik for begge formuleringene.

Peak/trough-ratio for Carduran CR er mindre enn halvparten av konvensjonell doksazosin tablett.

Ved steady state er den relative biotilgjengeligheten av doksazosin fra Carduran CR sammenlignet med konvensjonell form 54 % for 4 mg dose og 59 % for 8 mg dose.

Farmakokinetiske studier hos eldre har ikke vist signifikante forskjeller sammenlignet med yngre.

Distribusjon

Proteinbinding: Ca. 98 % i plasma.

Biotransformasjon

Metaboliseres i stor grad, mindre enn 5 % skilles ut i uforandret form. Doksazosin metaboliseres primært av O-demetylering og hydroksylering. Doksazosin metaboleres hovedsakelig i leveren. *In vitro*-studier tyder på at eliminasjonen primært går via CYP 3A4. CYP 2D6 og CYP 2C9 er også metabolske veier for eliminasjon, men i mindre grad.

Eliminasjon

Halveringstid: Bifasisk med terminal halveringstid på 22 timer.

Ingen vesentlige endringer i farmakokinetiske forhold hos eldre og pasienter med redusert nyrefunksjon.

Kun begrensede data foreligger om pasienter med nedsatt leverfunksjon og effekten på legemidler som er kjent å influere hepatisk metabolisme (som cimetidin). I en klinisk studie med 12 personer med moderat nedsatt nyrefunksjon, ga en enkelt dose doksazosin en økning av AUC på 43 % og en nedgang i tilsynelatende oral clearance på 40 %.

Som for alle legemidler som metaboliseres fullstendig av lever skal doksazosin administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksikologiske studier har ikke vist teratogen effekt. Dyreforsøk med 300 ganger høyere dose enn terapeutiske doser viste redusert føtal overlevelse (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, hypromellose, rød jernoksid (E172), titandioksid (E171), magnesiumstearat, celluloseacetat, makrogol, skjelllakk, svart jernoksid (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 mg: Enpac: 28 stk, 100 stk

8 mg: Enpac: 100 stk

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV

Capelle aan den IJssel

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 97-961

8 mg: 97-962

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. mai 1998

Dato for siste fornyelse: 12. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

15.03.2021