

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine retard 4 mg PCH, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg doxazosine (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Witte, ronde biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "DL" op één zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximale aanbevolen dosis is 8 mg doxazosine éénmaal per dag.

Essentiële hypertensie

Volwassenen: meestal 4 mg doxazosine éénmaal per dag. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg doxazosine éénmaal per dag.

Doxazosine retard 4 mg PCH kan alléén gebruikt worden of in combinatie met een ander geneesmiddel zoals een thiazide diureticum, bètablokker, calciumantagonist of een ACE-remmer.

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie

Volwassenen: meestal 4 mg doxazosine éénmaal per dag. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg doxazosine éénmaal per dag.

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 2

Doxazosine retard 4 mg PCH kan worden gebruikt bij zowel hypertensieve als normotensieve patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH), omdat veranderingen in de bloeddruk bij normotensieve niet klinisch significant zijn. Bij hypertensieve patiënten worden beide aandoeningen gelijktijdig behandeld. Zoals bij andere geneesmiddelen van dit type is het raadzaam om de patiënt gedurende de beginperiode van de behandeling medisch te bewaken.

Ouderen

Zelfde dosering als voor volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Omdat de farmacokinetiek bij patiënten met een nierinsufficiëntie niet significant verschilt, wordt de gebruikelijke dosering bij deze patiënten aanbevolen. Doxazosine tabletten zijn niet dialyseerbaar.

Leverinsufficiëntie

Zoals alle geneesmiddelen die volledig gemetaboliseerd worden door de lever moeten doxazosine tabletten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met aanwijzingen voor verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Doxazosine retard 4 mg PCH bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Doxazosine retard 4 mg PCH kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt. De tabletten met verlengde afgifte mogen niet worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof doxazosine, voor andere quinazolines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een geschiedenis van orthostatische hypotensie.
- Patiënten met een benigne prostaathyperplasie en een gelijktijdige congestie van de bovenste urinewegen, chronische urineweginfectie of blaasstenen.
- Patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale of oesofagiale obstructie of iedere mate van vernauwing van het gastro-intestinale lumen¹.
- Patiënten met hypotensie².

Doxazosine is gecontra-indiceerd als monotherapie bij chronische incontinentie of anurie met of zonder progressieve nierinsufficiëntie.

¹ Voor patiënten die alleen tabletten met verlengde afgifte innemen

² Alleen bij indicatie voor benigne prostaathyperplasie

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Informatie die aan de patiënt moet worden gegeven: patiënten moeten erop gewezen worden dat Doxazosine retard 4 mg PCH tabletten in hun geheel moeten worden doorgeslikt. Patiënten mogen de tabletten niet kauwen, delen of fijnmaken.

Bij sommige formuleringen met verlengde vrijgifte wordt de actieve stof omgeven door een inerte, niet absorbeerbare omhulling die ontworpen is om het geneesmiddel over een langere periode vrij te laten komen. Na passage door het maagdarmkanaal wordt de lege omhulling uitgescheiden. Patiënten moet verteld worden dat er geen reden tot zorg is als zij zo nu en dan iets in de ontlasting zien dat lijkt op een tablet.

Ongewoon korte doorlooptijden door het maagdarmkanaal (bijvoorbeeld na operatieve ingreep) kunnen resulteren in incomplete absorptie. Gezien de lange halfwaardetijd van doxazosine is de klinische significantie hiervan onduidelijk.

Start van de therapie

In verband met de alfablokkerende eigenschappen van doxazosine kunnen patiënten vooral bij het begin van de behandeling last krijgen van posturale hypotensie, die zich uitent in duizeligheid en zwakte of in zeldzame gevallen verlies van bewustzijn (syncope). Het is daarom verstandig medisch handelen om bij het begin van de behandeling de bloeddruk in de gaten te houden om de kans op posturale effecten te verminderen. De patiënt moet gewaarschuwd worden om tijdens het begin van de behandeling situaties te vermijden waarbij duizeligheid of zwakte kan leiden tot verwonding.

Priapisme

Langdurige erecties en priapisme zijn op basis van postmarketingervaring gemeld met alfa-1-blokkers, waaronder doxazosine. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie. De patiënt dient daarom onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Patiënten met acute cardiale aandoeningen

Net als bij andere vaatverwijdende antihypertensiva is het verstandig medisch handelen om voorzichtigheid te adviseren wanneer doxazosine wordt toegediend aan patiënten met de volgende acute cardiale aandoeningen:

- pulmonaire oedeem ten gevolge van een aorta- of mitralisstenose
- hartfalen met een hoog hartminuutvolume
- rechtszijdig hartfalen door pulmonaire embolie of pericardiale effusie
- hartfalen van het linker ventrikel met een lage vullingsdruk.

Bij hypertensieve patiënten met één of meer additionele risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen moet Doxazosine retard 4 mg PCH niet als monotherapie gebruikt worden voor de behandeling van hypertensie, omdat er dan een mogelijk verhoogd risico is op het ontwikkelen van hartfalen.

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 4

Leverfunctiestoornis

Net als andere geneesmiddelen die volledig door de lever gemetaboliseerd worden, moet doxazosine met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met aangetoonde verminderde leverfunctie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt het gebruik afgeraden, omdat klinische ervaring hiermee ontbreekt. Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen wanneer Doxazosine retard 4 mg PCH gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die het metabolisme van de lever kunnen beïnvloeden (zoals cimetidine).

Doxazosine retard 4 mg PCH kan de plasmarenineactiviteit en urinaire excretie van vanillyl-amandelzuur beïnvloeden. Bij het interpreteren van laboratoriumgegevens dient hiermee rekening gehouden te worden.

Gebruik met PDE-5 remmers

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterase-type-5 (PDE-5) remmers (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil en vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Om de kans op het ontwikkelen van posturale hypotensie te minimaliseren dient de patiënt stabiel op de alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat de behandeling met fosfodiësterase type 5 remmers wordt gestart.

Verder wordt het aangeraden om de behandeling met PDE-5 remmers te starten met de laagst mogelijke dosering en een tijdsinterval van 6 uur na inname van doxazosine in acht te nemen. Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine formuleringen met verlengde afgifte.

Gebruik bij patiënten die een staaroperatie ondergaan

Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) is waargenomen tijdens staaroperaties bij enkele patiënten die met tamsulosine worden behandeld, of hier in het verleden mee zijn behandeld. Tevens zijn geïsoleerde meldingen ontvangen met andere alfa-1-blokkers en de mogelijkheid van een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot een toename van procedurecomplicaties tijdens een staaroperatie moet gebruik van alfa-1-blokkers in het verleden worden gemeld aan de opererend oogarts voor aanvang van de operatie.

Onderzoek naar prostaatkanker

Prostaatcarcinoom veroorzaakt veel van de symptomen die met BPH geassocieerd worden en de twee aandoeningen kunnen naast elkaar voorkomen. De aanwezigheid van prostaatcarcinoom dient daarom uitgesloten te worden, voordat er begonnen wordt met het gebruik van doxazosine om de BPH symptomen te behandelen.

Hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 5

Gelijktijdig gebruik van fosfodiesterase-5-remmers (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil, vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

Het grootste deel (98%) van doxazosine in het plasma wordt gebonden aan eiwit. *In vitro* onderzoek met menselijk plasma wijst erop dat doxazosine geen effect heeft op de eiwitbinding van digoxine, warfarine, fenytoïne of indometacine.

Uit *in vitro* onderzoeken valt af te leiden dat doxazosine een substraat is voor cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4). Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer doxazosine gelijktijdig wordt toegediend met een sterke CYP 3A4-remmer, zoals claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine of voriconazol (zie rubriek 5.2).

Doxazosine versterkt de bloeddrukverlagend activiteiten van andere alfablokkers en andere antihypertensiva.

Conventioneel doxazosine is toegediend zonder enige nadelige interactie met andere geneesmiddelen in klinische ervaring met thiazide diuretica, furosemide, bètablokkers, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, antibiotica, orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen, uricosurica en anticoagulantia. Echter, er zijn geen gegevens uit formele geneesmiddelinteracties studies.

Er zijn geen studies betreffende interacties met middelen die het metabolisme van de lever beïnvloeden.

In een open-label, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij 22 gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de toediening van een enkelvoudige dosis doxazosine van 1 mg op de eerste dag van een vierdaags regime van cimetidine oraal (400 mg tweemaal daags) tot een toename van 10% van de gemiddelde AUC van doxazosine; er waren geen statistisch significante veranderingen in gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De toename van 10% van de gemiddelde AUC van doxazosine met cimetidine valt binnen de interpersoonlijke variatie (27%) van de gemiddelde AUC van doxazosine met placebo.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor de indicatie hypertensie:

Zwangerschap

Omdat er geen afdoende en goed gecontroleerde onderzoeken zijn bij zwangere vrouwen, is de veiligheid van doxazosine tijdens zwangerschap niet vastgesteld. Daarom mag doxazosine tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico. Hoewel er geen teratogene effecten gezien zijn bij dierstudies, trad bij zeer hoge doses een verminderde overleving van foetussen (zie rubriek 5.3).

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Borstvoeding

Er is aangetoond dat de excretie van doxazosine in moedermelk heel laag is (met een relatieve dosis bij de zuigeling van minder dan 1%), gegevens bij de mens zijn echter zeer beperkt. Een risico voor de pasgeborene of de zuigeling kan niet worden uitgesloten en daarom dient doxazosine enkel gebruikt te worden wanneer de arts meent dat het mogelijke voordeel hoger is dan het mogelijke risico.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Als gevolg van bijwerkingen kan het vermogen om machines te bedienen of een motorvoertuig te besturen in geringe of matige mate verminderd zijn, vooral bij het starten van de therapie.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gecategoriseerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Luchtweg- infectie, urinerwag- infectie				
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>				Leukopenie en trombocyto- penie	
<i>Immuunsysteem- aandoeningen</i>		Allergische reactie op het geneesmiddel			
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>		Anorexie, jicht, toegenomen eetlust			
<i>Psychische stoornissen</i>		Angst, depressie, insomnia		Agitatie, nervositeit	

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie	CVA, hypo-esthesie, syncope, tremor		Posturale duizeligheid, paresthesie	
Oog-aandoeningen				Wazig zien	Intra-operatieve floppy iris syndroom (zie rubriek 4.4)
Evenwichts- orgaan- en oor-aandoeningen	Vertigo	Tinnitus			
Hart-aandoeningen	Palpataties, tachycardie	Angina pectoris, myocard-infarct		Bradycardie, aritmieën	
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie, posturale hypotensie			Flush	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Bronchitis, hoest, dyspneu, rinitis	Epitaxis		Broncho-spasme	
Maagdarm- stelsel-aandoeningen	Buikpijn, dyspepsie, droge mond, misselijkheid	Constipatie, diarree, flatulentie, braken, gastro-enteritis	Gastro-intestinale obstructie		
Lever- en gal-aandoeningen		Afwijkende leverfunctie-testen		Cholestase, hepatitis, geelzucht	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus	Huiduitslag		Alopecia, purpura, urticaria	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn, myalgie	Artralgie		Spierkrampen, spierzwakte	

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Nier- en urineweg-aandoeningen	Cystitis, urine-incontinentie	Dysurie, hematurie, mictiefrequentie		Mictiestoornis, nycturie, polyurie, toegenomen diurese	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Impotentie		Gynaecomastie, priapisme	Retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, pijn op de borst, influenza-achtige symptomen, perifeer oedeem	Pijn, gezichts-oedeem		Vermoeidheid, malaise	
Onderzoeken		Gewichtstoename			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij hypotensie als gevolg van een overdosering dient de patiënt onmiddellijk in een liggende positie met het hoofd naar beneden geplaatst te worden. Indien geschikt geacht, kunnen in individuele gevallen andere ondersteunende maatregelen worden genomen. Omdat doxazosine sterk eiwitgebonden is, is dialyse niet zinvol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenoreceptorantagonisten, ATC-code: C02CA04

Hypertensie

Toediening van doxazosine aan hypertensieve patiënten veroorzaakt een klinisch significante reductie van de bloeddruk door een vermindering van de perifere vaatweerstand. Dit effect berust waarschijnlijk op de selectieve blokkade van de alfa-1-adrenerge receptoren in de vasculatuur. Met een eenmaal

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 9

daagse toediening handhaaft zich een klinisch significante afname van de bloeddruk gedurende de gehele dag tot 24 uur na de toediening. Bij de meeste patiënten volstaat een initiële dosering van 4 mg doxazosine. Bij patiënten met hypertensie zijn de afname van de bloeddruk tijdens de behandeling met doxazosine in liggende en staande houding vergelijkbaar.

Patiënten die voor hypertensie onder behandeling zijn met doxazosine tabletten met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet op Doxazosine retard 4 mg PCH en de dosering kan zonodig getitreerd worden terwijl effect en tolerantie gehandhaafd blijven.

Er is geen gewenning waargenomen bij langdurige behandeling met doxazosine. Zelden is verhoging van de plasmarenine-activiteit en tachycardie bij langdurige behandeling gezien.

Doxazosine heeft een gunstig effect op bloedlipiden, met een significante toename van de HDL/totaal cholesterol ratio (ongeveer 4-13% van de oorspronkelijke waarden) en een significante afname van totaal glyceriden en totaal cholesterol. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onbekend.

Het is aangetoond, dat behandeling met doxazosine resulteert in een regressie van linkerventrikelhypertrofie, inhibitie van trombocytenaggregatie en een toegenomen capaciteit van weefsel plasminogeen-activator. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onzeker. Ook verbetert doxazosine de gevoeligheid voor insuline bij patiënten met verminderde gevoeligheid voor insuline, maar ook van deze bevinding is de klinische relevantie nog onzeker.

Interim-analyse van het onderzoek 'Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) gaf aan dat patiënten met hypertensie en minimaal één andere belangrijke risicofactor voor coronaire hartziekten die met doxazosine werden behandeld een verdubbeld risico van chronisch hartfalen had in vergelijking met patiënten die met chloortalidon werden behandeld. Daarnaast hadden zij een 25% hoger risico op het ontwikkelen van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen. Bij de groep die in ALLHAT doxazosine kreeg, werd de behandeling als gevolg van deze bevindingen gestaakt. Er werden geen verschillen in mortaliteit waargenomen. De resultaten zijn moeilijk te interpreteren door verschillende zaken zoals verschillen in effect op de systolische bloeddruk en staking van diuretica in de met doxazosine behandelde groep voorafgaand aan de aanvang van de behandeling.

Doxazosine heeft geen nadelige metabole effecten en is geschikt voor behandeling van patiënten met co-existerend astma, diabetes, verminderde linkerventrikelfunctie en jicht. Bovendien verbetert doxazosine de insuline gevoeligheid bij patiënten bij wie de insuline gevoeligheid verminderd is.

Prostaathyperplasie

Toediening van Doxazosine retard 4 mg PCH aan patiënten met prostaathyperplasie resulteert in een significante verbetering van urodynamische klachten en van de symptomen als gevolg van een selectieve blokkade van de alfa-adrenoceptoren in het gladde spierweefsel van prostaatkapsel en blaashals.

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 10

De meeste patiënten met prostaathyperplasie volstaan met de initiële dosering.

Doxazosine heeft aangetoond een effectieve blokker te zijn van het 1A subtype alfa-adrenoceptoren die meer dan 70% uitmaken van de adrenerge subtypes in de prostaat.

Binnen het aanbevolen doseringsbereik heeft doxazosine weinig tot geen effect op de bloeddruk bij normotensieve patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt doxazosine in Doxazosine retard 4 mg PCH tabletten met verlengde afgifte goed geabsorbeerd met maximale plasmaspiegels die geleidelijk worden bereikt na 8 tot 9 uur. Maximale plasmaspiegels zijn ongeveer eenderde van de spiegels die met eenzelfde dosis doxazosine tabletten met onmiddellijke afgifte bereikt worden. De dalconcentraties na 24 uur zijn echter vergelijkbaar. De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine in Doxazosine retard 4 mg PCH zorgen voor een slechts kleine variatie in plasmaspiegels. De piek/dal-ratio van Doxazosine retard 4 mg PCH bedraagt minder dan de helft van die van doxazosine tabletten met onmiddellijke afgifte. De relatieve biologische beschikbaarheid tijdens steady-state van doxazosine uit Doxazosine retard 4 mg PCH ten opzichte van doxazosine tabletten met onmiddellijke afgifte was 54% bij de 4 mg dosering en 59% bij de 8 mg dosering.

Distributie

Ongeveer 98% van doxazosine is aan plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie

Doxazosine wordt grotendeels gemetaboliseerd waarbij minder dan 5% van de dosering als onveranderd doxazosine wordt uitgescheiden. Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd door O-demethylatie en hydroxylatie. Doxazosine wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Uit *in vitro*-onderzoeken valt af te leiden dat de primaire eliminatieroute via CYP 3A4 loopt; de metabole routes via CYP 2D6 en CYP 2C9 spelen echter ook een rol bij de eliminatie, alleen in mindere mate.

Eliminatie

De plasma-eliminatie verloopt bifasisch waarbij de terminale halfwaardetijd 22 uur bedraagt waardoor éénmaal daags doseren mogelijk wordt.

Ouderen

Farmacokinetisch onderzoek met doxazosine bij ouderen toonde aan dat er geen significante verschillen zijn met jongere patiënten.

Nierfunctiestoornissen

Farmacokinetisch onderzoek met doxazosine bij patiënten met nierfunctiestoornissen toont ook aan dat er geen significante verschillen zijn met patiënten met een normale nierfunctie.

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Leverfunctiestoornissen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van doxazosine bij patiënten met een leverfunctiestoornis en over het effect van geneesmiddelen die het levermetabolisme beïnvloeden (bijv. cimetidine). In een klinische studie bij 12 personen met een milde leverfunctiestoornis resulteert een eenmalige dosering doxazosine in een verhoging van de AUC van 43% en een verlaging van de klaring van ca. 40%. Behandeling met doxazosine bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventionele dierstudies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

Hoewel bij dierproeven geen teratogene effecten werden waargenomen, werd een verminderde overleving van de foetus waargenomen bij dieren bij doses die ongeveer 300 keer hoger waren dan de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

Onderzoek bij zogende ratten die een eenmalige orale dosering radioactieve doxazosine kregen, gaven een accumulatie te zien in de moedermelk met een maximum concentratie die ongeveer 20 keer hoger was dan de plasmaconcentratie in de moeder. Voor meer informatie zie rubriek 4.6.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Polyethyleenoxide, microkristallijne cellulose, povidon, butylhydroxytolueen, α -tocoferol, colloïdale watervrije silica, natriumstearylfumaraat

Filmomhulling

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer, colloïdaal gehydrateerd silica, macrogol, titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 12

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Doxazosine retard 4 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVdC aluminium à 14, 15, 28, 30, 60, 90, 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101671

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2009

Datum van laatste verlenging: 31 augustus 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.1: 22 december 2023.

DOXAZOSINE RETARD 4 MG PCH
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 juli 2023

Bladzijde : 13

0723.15v.AV