


Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 1 van 11

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor 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 dubbelconvexe tabletten met de inscriptie "DL".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Essentiële hypertensie
- Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De maximum aanbevolen dosis is 8 mg doxazosine eenmaal daags.

#### Essentiële hypertensie:

*Volwassenen:*

Meestal 4 mg doxazosine eenmaal daags. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 8 mg doxazosine eenmaal daags.

Het kan maximaal 4 weken duren voordat het optimale effect bereikt wordt.


Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte kunnen gebruikt worden als middel alleen of in combinatie met een ander geneesmiddel, bijv. een thiazidediureticum, bèta-adrenoceptorblokker, calciumantagonist of ACE-remmer.

#### Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie:

*Volwassenen:*

Meestal 4 mg doxazosine eenmaal daags. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 8 mg doxazosine eenmaal daags.

Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte kunnen gebruikt worden bij patiënten met

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 2 van 11

benigne prostaathyperplasie (BPH) die ofwel hypertensief of normotensief zijn, aangezien de bloeddrukveranderingen bij normotensieve patiënten niet klinisch significant zijn. Bij hypertensieve patiënten worden beide aandoeningen gelijktijdig behandeld.

*Ouderen:*

Dezelfde dosering als voor volwassenen.

*Patiënten met een verminderde nierfunctie:*

Omdat de farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie onveranderd is en er geen aanwijzingen zijn dat doxazosine bestaande nierinsufficiëntie verergert, kan de gebruikelijke dosering bij deze patiënten worden toegepast.

*Patiënten met een verminderde leverfunctie:*

Doxazosine moet bijzonder voorzichtig worden gegeven aan patiënten met aantoonbare leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie ontbreekt klinische ervaring en daarom wordt het gebruik van doxazosine niet aanbevolen. (Zie rubriek 4.4).

*Pediatrische patiënten:* De veiligheid en werkzaamheid van Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten heel en met voldoende vloeistof worden ingenomen. De tabletten met verlengde afgifte mogen niet gekauwd, gebroken of fijngemalen worden.

**4.3 Contra-indicaties**


Doxazosine is gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere quinazolinen (zoals prazosine, terazosine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie
- Patiënten met benigne prostaathyperplasie en gelijktijdige congestie van de bovenste urinewegen, chronische urinewegontsteking of blaasstenen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale of oesofageale obstructie of vernauwing van het maag-darmkanaal (Bij patiënten die alleen de tabletten met verlengde afgifte gebruiken).
- Patiënten met hypotensie (uitsluitend voor benigne prostaathyperplasie indicatie).

Doxazosine is gecontra-indiceerd als monotherapie bij patiënten met benigne prostaathyperplasie die leidt tot overloopblaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Doxazosine is niet geschikt als eerstelijnsbehandeling van essentiële hypertensie. Het kan als monotherapie gebruikt worden bij patiënten die niet reageren op andere middelen of wanneer andere middelen bij hen gecontra-indiceerd zijn. Anders moet het gebruik beperkt worden tot tweede- of derdelijnsbehandeling in

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>	Rev.nr. 2308	Pag. 3 van 11

combinatie met andere antihypertensiva.

**Informatie die aan de patiënt verstrekt moet worden:** De patiënten moeten geïnformeerd worden dat de doxazosinetabletten heel doorgeslikt moeten worden. De patiënten mogen de tabletten niet kauwen, breken of fijnmalen.

Bij sommige formuleringen met geregeuleerde afgifte bevindt de werkzame stof zich in een niet-absorbeerbaar en verteerbaar omhulsel dat speciaal is ontworpen voor een geregeuleerde afgifte van het geneesmiddel. Nadat deze het maagdarmkanaal is gepasseerd, wordt de lege tablethuls met de ontlasting uit het lichaam verwijderd. De patiënt dient erop attent te worden gemaakt dat hij/zij zich geen zorgen hoeft te maken als hij af en toe iets in de ontlasting ziet dat lijkt op een tablet.

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

**Instellen van de behandeling:** Met betrekking tot de alfablokkerende eigenschappen van doxazosine kunnen patiënten orthostatische hypotensie ondervinden die tot uiting komt in duizeligheid en zwakte of in zeldzame gevallen bewustzijnsverlies (syncope), met name bij aanvang van de behandeling. Daarom is het een verstandige medische werkwijze om de bloeddruk bij aanvang van de behandeling te meten om de kans op orthostatische effecten te verkleinen.. De patiënt moet ervoor gewaarschuwd worden dat hij/zij situaties moet vermijden waarin mogelijk letsel kan optreden door duizeligheid of zwakte bij aanvang van behandeling met doxazosine.


**Gebruik bij patiënten met acute hartaandoeningen:** Evenals bij andere vaatverwijdende antihypertensiva is het een verstandige medische werkwijze om voorzichtigheid te betrachten wanneer doxazosine wordt toegediend aan patiënten met de volgende acute hartproblemen:

- longoedeem door aorta- of mitralisstenose
- hartfalen bij hoog hartminuutvolume
- rechtszijdig hartfalen door longembolie of pericardiale effusie
- hartfalen van het linkerventrikel met een lage vullingsdruk.

**Leverinsufficiëntie:** Evenals bij andere geneesmiddelen die geheel door de lever gemetaboliseerd worden, moet doxazosine bijzonder voorzichtig worden gegeven aan patiënten met aantoonbare leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie ontbreekt klinische ervaring en daarom wordt het gebruik van doxazosine bij deze patiënten niet aanbevolen.

**Gebruik met PDE-5-remmers:** Gelijktijdig gebruik van fosfodi-esterase-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil en vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Om het risico op orthostatische hypotensie te verkleinen, moeten patiënten stabiel op alfablokkertherapie zijn ingesteld voordat wordt begonnen met het gebruik van fosfodi-esterase-5-remmers. Bovendien is het aan geaden om een behandeling van fosfodi-esterase-5-remmers met de laagst mogelijke dosis te starten een een 6-uurs interval tussen inname van doxazosine te respecteren. Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine verlengde afgifte formuleringen.

**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

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>	Rev.nr. 2308	Pag. 4 van 11

meldingen ontvangen bij andere alfa-1-blokkers en de mogelijkheid van een klasse-effect kan derhalve niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot een toename van complicaties tijdens een staaroperatie moet het huidige of vroegere gebruik van alfa-1-blokkers voor aanvang van de operatie aan de opererend oogarts worden gemeld.

#### 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.

#### 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.

#### Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Fosfodiësterase-5-remmers

Gelijktijdig gebruik van fosfodi-esterase-5-remmers (bijv. tadalafil, vardenafil en vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4). Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met samenstellingen van doxazosine met verlengde afgifte.


Doxazosine wordt in sterke mate (98%) aan plasma-eiwit gebonden. 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).

Conventionele toediening van doxazosine in de klinische praktijk is niet gepaard gegaan met schadelijke interacties met andere geneesmiddelen zoals thiazidediuretica, furosemide, bètablokkers, niet-steroïde ontstekingsremmers, antibiotica, orale hypoglykemische geneesmiddelen, uricosurica en anticoagulantia. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar van formele onderzoeken naar geneesmiddel-interacties.

Doxazosine versterkt de bloeddrukverlagende werking van andere alfablokkers en andere antihypertensiva.

In een open-label, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met 22 gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de toediening van een enkele 1 mg dosis doxazosine op dag 1 van een vierdaags schema van oraal cimetidine (400 mg tweemaal daags) tot een 10% stijging van de gemiddelde AUC van doxazosine en waren er geen statistisch significante veranderingen in de gemiddelde  $C_{max}$  en de gemiddelde

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 5 van 11

halfwaardetijd van doxazosine. De 10% stijging van de gemiddelde AUC voor doxazosine met cimetidine ligt binnen de variatie tussen de proefpersonen (27%) van de gemiddelde AUC voor doxazosine met placebo.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

*Voor de indicatie hypertensie:*

Aangezien er geen toereikende en goed-gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen zijn gedaan, is de veiligheid van doxazosine tijdens de zwangerschap niet vastgesteld. Daarom dient doxazosine alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico. Hoewel er in dierexperimenteel onderzoek geen teratogene effecten gezien zijn, is er bij dieren een verminderde foetale overlevingskans waargenomen (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Als een behandeling met doxazosine noodzakelijk is, moet de moeder stoppen met het geven van borstvoeding (zie rubriek 5.3).

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.

*Voor de indicatie benigne prostaathyperplasie:*

Deze rubriek is niet van toepassing.

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


De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderd zijn, met name bij aanvang van de behandeling.

#### 4.8 Bijwerkingen


##### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn geobserveerd en gemeld tijdens de behandeling met Doxazosine Aurobindo Retard met de volgende frequenties: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MeDRA Systeem-orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en infestaties	Vaak	Luchtweginfectie, urineweginfectie
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Allergische geneesmiddelreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Anorexie, jicht, toegenomen eetlust

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 6 van 11

<b>MeDRA Systeem-orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Psychische stoornissen	<i>Soms</i>	Angst, depressie, slapeloosheid
	<i>Zeer zelden</i>	Agitatie, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
	<i>Soms</i>	Cerebrovasculair accident, hypo-esthesie, syncope, tremor
	<i>Zeer zelden</i>	Orthostatische duizeligheid, paresthesie
Oogaandoeningen	<i>Zeer zelden</i>	Wazig zien
	<i>Niet bekend</i>	Intraoperative Floppy Iris Syndrome (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Vaak</i>	Draaiduizeligheid
	<i>Soms</i>	Tinnitus
Hartaandoeningen	<i>Vaak</i>	Palpitatie, tachycardie
	<i>Soms</i>	Angina pectoris, myocardinfarct
	<i>Zeer zelden</i>	Bradycardie, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak</i>	Hypotensie, orthostatische hypotensie
	<i>Zeer zelden</i>	Flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak</i>	Bronchitis, hoesten, kortademigheid, rinitis
	<i>Soms</i>	Neusbloeding
	<i>Zeer zelden</i>	Bronchospasme
Maag- darmstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Buikpijn, dyspepsie, droge mond, misselijkheid
	<i>Soms</i>	Constipatie, diarree, flatulentie, braken, gastro-enteritis
	<i>Zelden</i>	Gastro-intestinale obstructie
Lever- en galaandoeningen	<i>Soms</i>	Afwijkende leverfunctietests
	<i>Zeer zelden</i>	Cholestase, hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i>	Pruritus
	<i>Soms</i>	Huiduitslag
	<i>Zeer zelden</i>	Alopecia, purpura, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Rugpijn, myalgie
	<i>Soms</i>	Artralgie
	<i>Zeer zelden</i>	Spierkramp, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Vaak</i>	Cystitis, urine-incontinentie
	<i>Soms</i>	Dysurie, hematurie, mictiefrequentie
	<i>Zeer zelden</i>	Mictiestoornis, nycturie, polyurie, toegenomen diurese
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms</i>	Impotentie
	<i>Zeer zelden</i>	Gynaecomastie, priapisme
	<i>Niet bekend</i>	Retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en	<i>Vaak</i>	Asthenie, pijn op de borst, griepachtige verschijnselen,

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 7 van 11

MeDRA Systeem-orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
toedieningsplaatsstoornissen		perifeer oedeem
	<i>Soms</i>	Pijn, gezichtsoedeem
	<i>Zeer zelden</i>	Vermoeidheid, onwel voelen
Onderzoekingen	<i>Soms</i>	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 ([www.lareb.nl](http://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

#### Werkingsmechanisme


##### Hypertensie

Toediening van Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte aan hypertensieve patiënten veroorzaakt een klinisch significante daling van de bloeddruk door afname van de systemische vaatweerstand. Dit effect berust waarschijnlijk op de selectieve blokkade van de alfa-1-adrenerge receptoren in de vasculatuur. Met een eenmaal daagse dosering handhaaft zich een klinisch significante afname van de bloeddruk gedurende de gehele dag en bij 24 uur post-dosis. Bij de meeste patiënten volstaat een initiële dosering van 4 mg Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte. Bij patiënten met hypertensie was de daling van de bloeddruk tijdens behandeling met Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte in zittende en staande positie hetzelfde.

Patiënten die voor hypertensie behandeld worden met doxazosinetabletten met onmiddellijke afgifte, kunnen worden overgezet op Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte en de dosering kan zo nodig opgetitreerd worden, waarbij de werkzaamheid en verdraagbaarheid gehandhaafd blijven.

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

Doxazosine heeft een gunstig effect op bloedlipiden, met een significante toename van de

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 8 van 11

HDL/totaalcholesterol-ratio (circa 4-13% van de uitgangswaarden) en een significante afname van totaalglyceriden en totaalcholesterol. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog altijd onbekend.

Het is aangetoond dat behandeling met doxazosine resulteert in een regressie van linkerventrikelhypertrofie, inhibitie van trombocytenuitstrooming en een toegenomen capaciteit van weefsel plasminogeen-activator. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog altijd onzeker. Daarnaast verbetert doxazosine de insulineresistentie van patiënten met verminderde insulineresistentie, maar ook van deze bevinding is de klinische relevantie nog onzeker.

Doxazosine heeft aangetoond geen metabole bijwerkingen te hebben en is geschikt voor behandeling van patiënten met co-existerend astma, diabetes, disfunctie van het linkerventrikel of jicht.

### Prostaathyperplasie

Toediening van Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte aan patiënten met prostaathyperplasie leidt tot een significante verbetering van urodynamische klachten en symptomen als gevolg van een selectieve blokkade van de alfa-adrenoceptoren in het gladde spierweefsel van prostaatkapsel en blaashals.

Bij de meeste patiënten met prostaathyperplasie kan worden volstaan met de aanvangsdosis.

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

Binnen het aanbevolen doseringsbereik hebben Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte goed geabsorbeerd met maximale plasmaspiegels die bij 8 tot 9 uur na de dosering geleidelijk zijn bereikt. De maximale plasmaspiegels zijn circa een derde van de spiegels die met eenzelfde dosis doxazosinetabletten met onmiddellijke afgifte bereikt worden. De dalconcentraties na 24 uur zijn echter vergelijkbaar. De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine in Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte zorgen voor een geringe variatie in plasmaspiegels. De piek-/dalratio van Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte bedraagt minder dan de helft van die van doxazosinetabletten met onmiddellijke afgifte.

Bij steady-state was de relatieve biologische beschikbaarheid van doxazosine uit Doxazosine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte vergeleken met de vorm met onmiddellijke afgifte 54% bij de 4 mg dosis en 59% bij de 8 mg dosis.


### Distributie

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

### Biotransformatie

Doxazosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd waarbij <5% als onveranderd doxazosine wordt uitgescheiden. Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd door O-demethylatie en hydroxylatie.



Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>	Rev.nr. 2308	Pag. 9 van 11

### Eliminatie

De plasma-eliminatie verloopt bifasisch waarbij de uiteindelijke halfwaardetijd 22 uur bedraagt, hetgeen de basis is voor eenmaal daags doseren.

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.

#### *Ouderen:*

Farmacokinetische onderzoeken met doxazosine bij ouderen toonden geen significante verschillen met jongere patiënten.

#### *Verminderde nierfunctie:*

Farmacokinetische onderzoeken met doxazosine bij ouderen toonden geen significante verschillen met patiënten met een normale nierfunctie.

#### *Leverinsufficiëntie:*

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van doxazosine bij patiënten met een verminderde leverfunctie en over het effect van geneesmiddelen die het levermetabolisme beïnvloeden (bijv. cimetidine). In een klinisch onderzoek bij 12 proefpersonen met een gematigde leverfunctiestoornis resulteerde eenmalige toediening van doxazosine in een verhoging van de AUC van 43% en een verlaging van de orale klaring van circa 40%. Behandeling met doxazosine bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.4).

## **5.3 Preklinische veiligheidsgegevens**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Onderzoek bij drachtige konijnen en ratten met dagelijkse doseringen resulterend in plasmaconcentraties respectievelijk 4 tot 10 keer hoger dan de humane blootstelling ( $C_{max}$  en AUC) toonden geen bewijs van schade aan de foetus. Een doseringsschema van 82 mg/kg/dag (8 keer hoger dan de humane blootstelling) werd in verband gebracht met verminderde overlevingskans van de foetus.


Onderzoek bij zogende ratten die een enkele orale dosering radioactieve doxazosine kregen, toonde een accumulatie in de moedermelk met een maximumconcentratie die circa 20 keer hoger was dan de plasmaconcentratie bij de moeder. Na orale toediening van gelabeld doxazosine aan drachtige ratten werd gezien dat radioactiviteit de placenta passeert.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Polyethyleenoxide  
Microkristallijne cellulose  
Povidon K 29-32

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 10 van 11

Butylhydroxytolueen (E321)  
All-rac- $\alpha$ -tocoferol  
Colloïdaal watervrij silicium  
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulling:

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) Dispersie 30 procent  
Colloïdaal gehydrateerd silica  
Macrogol 1300-1600  
Titaniumdioxide (E171)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier bewaard te worden.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 10, 28, 30, 50, 90, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen


Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, filmomhulde tabletten, zijn ingeschreven in het register onder RVG 103546.

Doxazosine Aurobindo Retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 103546	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de product kenmerken</b>		Rev.nr. 2308      Pag. 11 van 11

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 12 februari 2014

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2, 6.1: 28 juli 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).