

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine Retard Mylan 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg doxazosine (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met aan een kant DH in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximaal aanbevolen dosis is eenmaal daags 8 mg doxazosine.

Essentiële hypertensie

Volwassenen en oudere patiënten:

De standaarddosis is eenmaal daags 4 mg doxazosine. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg. Het kan maximaal vier weken duren om een optimaal effect te bereiken.

Doxazosine Retard Mylan 8 mg kan als monotherapie of in combinatie met een ander geneesmiddel, bijvoorbeeld thiazidediuretica, bèta-adrenoceptorblokkers, calciumantagonisten of ACE-remmers, worden gebruikt.

Symptomatische behandeling van prostaathyperplasie

Volwassenen en oudere patiënten:

De standaarddosis is eenmaal daags 4 mg doxazosine. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg. Het kan tot vier weken duren om een optimaal effect te bereiken.

Doxazosine kan zowel bij normotensieve als hypertensieve patiënten met benigne prostaathyperplasie worden gebruikt. De daling in de bloeddruk bij normotensieve patiënten is over het algemeen gering. In verband met het risico van posturale bijwerkingen moet de patiënt tijdens de aanvangsfase van de behandeling nauwlettend worden gemonitord.

Dosisresponsonderzoeken zijn niet uitgevoerd voor doxazosinetabletten met verlengde afgifte. Dit

betekent dat nog geen verhoogd effect is aangetoond bij een verhoogde dosis (tot maximaal 8 mg).

Ouderen

De normale dosering kan ook aan ouderen gegeven worden.

Nierfunctiestoornis:

Daar er geen verandering optreedt in de farmacokinetiek van doxazosine bij patiënten met nierfunctiestoornis en daar er geen tekenen zijn dat doxazosine een bestaande nierfunctiestoornis verergert, kan de normale dosis worden gebruikt bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis:

Men dient bijzonder voorzichtig te zijn met het toedienen van doxazosine aan patiënten met tekenen van leverfunctiestoornis. Daar men geen klinische ervaring heeft met patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, wordt het gebruik van doxazosine afgeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en effectiviteit van doxazosine bij kinderen en jongeren is nog niet vastgesteld. Doxazosine Retard Mylan 8 mg wordt niet aangeraden voor gebruik bij pediatrische patiënten onder de 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Doxazosine Retard Mylan kan met en zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten dienen heel met een voldoende hoeveelheid vloeistof te worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet gekauwd, verdeeld of fijngemaakt worden.

4.3 Contra-indicaties

Doxazosine is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of quinazolines (bijv. prazosine, terazosine). Patiënten met orthostatische hypotensie in de anamnese.
- Patiënten met benigne prostaathyperplasie en gelijktijdige doorstromingsobstructie in de bovenste urinewegen, chronische infectie van de urinewegen of blaasstenen.
- Patiënten met maagdarmobstructie, oesofageale obstructie, of enige mate van verkleinde lumendiameter van het maag-darmkanaal in de anamnese.
- Tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met hypotensie.

Doxazosine is gecontra-indiceerd als monotherapie bij patiënten met overloop van de blaas, anurie met of zonder progressieve nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aan de patiënt te geven informatie:

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat doxazosinetabletten heel moeten worden doorgeslikt. Patiënten dienen de tabletten niet te kauwen, verdelen of verpulveren.

Bij sommige formuleringen met verlengde afgifte is het werkzame bestanddeel omgeven door een inerte, niet-absorbeerbare coating die is ontworpen om de afgifte van het geneesmiddel gedurende langere tijd te regelen. De lege omhulling van de tablet wordt na passage door het maag-darmkanaal

uitgescheiden. Men dient patiënten te adviseren zich geen zorgen te maken wanneer zij van tijd tot tijd tabletachtige restanten in hun ontlasting opmerken.

Aanvang van de behandeling:

Als gevolg van de alfa-blokkerende eigenschappen van doxazosine, kunnen patiënten posturale hypotensie ondervinden met als symptomen duizeligheid en zwakte, of, zelden, verlies van bewustzijn (syncope), met name bij aanvang van de behandeling. Daarom is het medisch noodzakelijk om de bloeddruk in de gaten te houden in het begin van de behandeling om de kans op posturale effecten te minimaliseren. De patiënt dient te worden gewaarschuwd situaties te vermijden waarin letsel zou kunnen ontstaan wanneer duizeligheid of zwakte optreden bij aanvang van de behandeling met doxazosine.

Gebruik bij patiënten met acute hartaandoeningen:

Zoals met elk ander vasodilatatorantihypertensivum is het verstandige medische praktijk voorzichtig te zijn met het toedienen van doxazosine aan patiënten met de volgende acute hartaandoeningen:

- longoedeem als gevolg van aorta- of mitraalstenose
- hartfalen met een hooghartminuutvolume
- rechtszijdig hartfalen als gevolg van longembolie of pericardiale effusie
- linker ventriculair hartfalen met lage vullingsdruk.

Leverfunctiestoornis:

Zoals geldt voor ieder geneesmiddel dat volledig door de lever wordt gemetaboliseerd, dient doxazosine met speciale voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met bewezen verminderde leverfunctie. Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, wordt het gebruik door deze patiënten niet aanbevolen. Daar men geen klinische ervaring heeft bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, wordt het gebruik bij deze patiënten afgeraden.

Gastro-intestinale veranderingen

Abnormaal korte passagetijd door het maag-darmkanaal (bijvoorbeeld na chirurgische resectie) kan resulteren in onvolledige absorptie. Met het oog op de lange halfwaardetijd van doxazosine is de klinische significantie hiervan niet duidelijk.

Zoals in gevallen met andere niet-vernietbare materialen, moet men voorzichtig zijn bij het toedienen van doxazosine aan patiënten met een reeds bestaande ernstige gastro-intestinale stenose (pathologische of iatrogene).

Zeldzame gevallen zijn beschreven van obstructieve symptomen opgetreden bij patiënten met stenose, geassocieerd met de inname van een ander type geneesmiddel, gepresenteerd in een niet-vernietbare, langdurige afgifte formule.

Gebruik met PDE-5-remmers:

Er moet met voorzichtigheid worden omgegaan bij het gelijktijdig gebruik van fosfodiesterase-5-remmers (PDE-5-remmers) (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil en vardenafil) en doxazosine omdat beide geneesmiddelen een vaatverwijdend effect hebben en dit kan bij sommige patiënten resulteren in symptomatische hypotensie. Om het risico van het ontstaan van posturale hypotensie te verminderen, dient de patiënt stabiel te zijn op alfa-blokkertherapie alvorens behandeling met PDE-5-remmers te initiëren. Het is ook raadzaam dat de behandeling met PDE-5-remmers wordt geïnitieerd met de laagst mogelijke dosis en dat men rekening dient te houden met een tijdsinterval van 6 uur vanaf het innemen van doxazosine. Er zijn geen onderzoeken gedaan met doxazosineformuleringen met verlengde afgifte.

Gebruik bij patiënten die een cataractoperatie ondergaan:

Tijdens cataractoperaties bij sommige patiënten op of eerder behandeld met tamsulosine heeft men opgemerkt dat de irisspier diffuus in consistentie is geworden tijdens de operatie (IFIS, “Intraoperatief floppy irissyndroom”). Er is ook melding gemaakt van geïsoleerde rapporten voor andere alfa-1-blokkers en daarom kan de mogelijkheid van een klasse-effect niet worden uitgesloten. Aangezien IFIS kan resulteren in meer complicaties tijdens de cataractoperatie, dient de oogchirurg vóór de chirurgische ingreep geïnformeerd te worden over actueel of eerder gebruik van alfa-1-blokkers.

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 benigne prostaathyperplasie (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.

Doxazosine kan plasmarenineactiviteit en urine-uitscheiding van vanillylamandelzuur beïnvloeden. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van laboratoriumgegevens.

Doxazosine Retard Mylan bevat natrium

Dit middel 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

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase type 5 remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4). Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine formuleringen met verlengde afgifte.

Het grootste deel (98%) van plasmadoxazosine is proteïnegebonden. *In vitro*-gegevens van humaan plasma geven aan dat doxazosine geen effect heeft op proteïnebinding 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 doxazosine tabletten zijn in de klinische praktijk toegediend zonder nadelige geneesmiddelinteracties met thiazidediuretica, furosemide, bèta-blokkers, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, antibiotica, orale hypoglycaemica, uricosurica en anticoagulantia. Er zijn echter geen gegevens uit formele geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies.

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

In een open-label, gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial met 22 gezonde mannelijke vrijwilligers, resulteerde de toediening van een enkele dosis van 1 mg doxazosine op dag 1 van een vierdaags regime van orale cimetidine (tweemaal daags 400 mg) in een verhoging van 10% in gemiddelde AUC van doxazosine en geen statistisch significante veranderingen in gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De 10% verhoging in de gemiddelde AUC voor doxazosine met cimetidine bevindt zich binnen de interpersoonlijke variatie (27%) van de gemiddelde AUC voor doxazosine met placebo.

Niet-steroïde antirheumatica of oestrogenen kunnen het bloeddrukverlagende effect van doxazosine verminderen.

Sympathomimetica kunnen het bloeddrukverlagende effect van doxazosine verminderen; doxazosine kan de bloeddruk en vasculaire reacties van dopamine, efedrine, adrenaline, metaraminol, methoxamine en fenylefrine verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor de indicatie hypertensie:

Zwangerschap

Aangezien er geen adequate en goedgecontroleerde onderzoeken zijn bij zwangere vrouwen, is de veiligheid van doxazosine tijdens zwangerschap niet vastgesteld. Daarom dient doxazosine alleen tijdens zwangerschap te worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Hoewel er geen teratogene effecten werden waargenomen in dierproeven, werd verminderde foetale overleving opgemerkt bij dieren bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Doxazosine is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding aangezien het geneesmiddel accumuleert in de melk van zogende ratten en er geen informatie is over de uitscheiding van het geneesmiddel in de melk van borstvoeding gevende vrouwen.

Als alternatief dienen moeders te stoppen met het geven van borstvoeding wanneer behandeling met doxazosine nodig is. (Zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Dierproeven lieten een vermindering in de vruchtbaarheid zien bij mannelijke ratten die werden behandeld met doxazosine in concentraties (20 mg/kg/dag) die de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens vele keren overschreed (0,13 mg/kg/dag, d.w.z. 8 mg/dag voor een persoon van 60 kg). Dit effect was twee weken na staking van het geneesmiddel reversibel (zie rubriek 5.3). Er zijn geen rapporten van mogelijke effecten veroorzaakt door doxazosine bij mannelijke humane fertiliteit.

Voor de indicatie benigne prostaathyperplasie:

Deze paragraaf is niet van toepassing.

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

Doxazosine heeft een verwaarloosbare of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, met name bij aanvang van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De gebruikte frequenties zijn gedefinieerd volgens de onderstaande conventie:

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 $< 1/10.000$

Niet bekend de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	Luchtweginfectie, urineweginfectie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Ze zelden	Leukopenie, trombocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Soms	Allergische reactie op geneesmiddelen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Soms	Anorexia, jicht, verhoogde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	Soms	Angst, depressie, slapeloosheid
	Ze zelden	Agitatie, nervositeit
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie
	Soms	Cerebrovasculair accident, hypo- esthesie, syncope, tremor
	Ze zelden	Posturale duizeligheid, paresthesie
<i>Oogaandoeningen</i>	Ze zelden	Wazig zien
	Niet bekend	Intraoperatief floppy irissyndroom (zie rubriek 4.4.)
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Vaak	Vertigo
	Soms	Tinnitus
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	Palpitaties, tachycardie
	Soms	Angina pectoris, myocardinfarct
	Ze zelden	Bradycardie, hartaritmie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Hypotensie, posturale hypotensie
	Ze zelden	Flush

<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	Bronchitis, hoesten, dyspneu, rhinitis
	Soms	Epistaxis
	Zeer zelden	Bronchospasme
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak	Buikpijn, dyspepsie, droge mond, misselijkheid
	Soms	Constipatie, diarree, flatulentie, braken, gastro-enteritis.
	Zelden	Gastro-intestinale obstructie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Soms	Abnormale leverfunctietests
	Zeer zelden	Cholestase, hepatitis, geelzucht
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Pruritus
	Soms	Huiduitslag
	Zeer zelden	Alopecia, purpura, urticaria.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Vaak	Rugpijn, myalgie
	Soms	Artralgie
	Zeer zelden	Spierkrampen, spierzwakte
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak	Cystitis, urine-incontinentie
	Soms	Dysurie, hematurie, verhoogde mictiefrequentie
	Zeer zelden	Mictiestoornissen, nocturie, polyurie, verhoogde diurese
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Soms	Impotentie
	Zeer zelden	Gynaecomastie, priapismus
	Onbekend	Retrospermie

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Asthenie, pijn op de borst, griepachtige symptomen, perifeer oedeem
	Soms	Pijn, gezichtsoedeem
	Zeer zelden	Vermoeidheid, malaise
<i>Onderzoeken</i>	Soms	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. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval dat overdosering leidt tot hypotensie dient de patiënt onmiddellijk op de rug te worden gelegd, met het hoofd omlaag. Andere ondersteunende maatregelen dienen te worden uitgevoerd wanneer dat in individuele gevallen passend wordt gevonden.

Toxiciteit

Er zijn beperkte gegevens over het effect van overdoses. Syncope trad op bij een nuchtere volwassene die 16 mg doxazosine had genomen. Een 13-jarige ondervond matige intoxicatie na een maximale dosis van 40 mg doxazosine.

Symptomen

Hoofdpijn, duizeligheid, bewusteloosheid, syncope, dyspneu, hypotensie, palpitaties, tachycardie, aritmie. Misselijkheid, braken. Mogelijk hypoglykemie, hypokaliëmie.

Behandeling

Ventrikellediging en kool indien nodig. In gevallen van hypotensie: verlaag de hoofdpositie, geef intraveneuze vloeistoffen en indien nodig vasopressoren (bijvoorbeeld noradrenaline of efedrine). Bied symptomatische behandeling indien nodig.

Aangezien doxazosine sterk proteïnegebonden is, is dialyse niet geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiadrenergica, perifeer werkend; alfa-adrenoreceptorantagonisten, ATC-code: C02CA04.

Werkingsmechanisme

De werkzame stof in Doxazosine Retard Mylan 8 mg is doxazosine en is een quinazolinederivaat. Doxazosine heeft een vasodilatatoreffect door middel van selectieve en competitieve blokkering van

postsynaptische alfa-1-receptoren aanwezig in het vaatstelsel en in het stromaweefsel, het kapsel en de blaashals van de prostaat.

Het is aangetoond dat doxazosine een doeltreffende remmer is van het 1A subtype van alfa 1-adrenerge receptoren die samen meer dan 70% van de receptoren subtypes in de prostaat uitmaken.

Farmacodynamische effecten

Met één dagelijkse dosering zijn klinisch significante verlagingen van bloeddruk aanwezig gedurende de dag en gedurende 24 uur na het innemen.

Ontwikkeling van tolerantie is niet opgemerkt tijdens langdurige behandeling met conventionele doxazosinetabletten. Een verhoging van plasmarenineactiviteit en tachycardie treedt zelden op tijdens onderhoudsbehandeling.

Doxazosine heeft een gunstig effect op bloedlipiden, met een matige verhoging van de verhouding HDL/totaal cholesterol (ongeveer 4-13% van de basislijnwaarde). De klinische significantie van deze bevindingen is nog niet duidelijk.

Doxazosine verbetert gevoeligheid voor insuline bij patiënten met verstoorde sensitiviteit. Behandeling met conventionele doxazosinetabletten blijkt te resulteren in de regressie van linker ventriculaire hypertrofie. Er zijn geen onderzoeken gedaan waarin het effect op mortaliteit en morbiditeit werd onderzocht.

Doxazosine toegediend gedurende de aanbevolen doseringsperiode heeft geen of weinig effect op de bloeddruk van normotensieve patiënten.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Hypertensie

Gegevens uit twee dosiseffect onderzoeken (met een totaal van 630 patiënten die werden behandeld met doxazosine) hebben aangetoond dat patiënten die werden behandeld met conventionele tabletten in doseringen van 1 mg, 2 mg of 4 mg even goed onder controle worden gehouden op behandeling met 4 mg doxazosinetabletten met verlengde afgifte.

Interim-analyses van het onderzoek 'Trial met betrekking tot antihypertensieve en lipidenverlagende behandeling ter voorkoming van een hartaanval' (ALLHAT) hebben aangetoond dat patiënten met hypertensie en ten minste één andere klinische risicofactor voor coronaire hartziekte, die worden behandeld met doxazosine, worden blootgesteld aan een verdubbeld risico van chronisch hartfalen in vergelijking met patiënten die worden behandeld met chloorthalidon. Zij hadden ook een 25% hoger risico op het ontwikkelen van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen. De doxazosine-arm van ALLHAT werd gestopt als gevolg van deze bevindingen. Er was geen verschil in mortaliteit.

Deze resultaten zijn om verschillende redenen moeilijk te interpreteren, inclusief verschillen in het effect op systolische bloeddruk en de staking van diuretica in de groep die voordat de behandeling werd gestart werd behandeld met doxazosine. De resultaten zijn nog niet volledig geëvalueerd.

Benigne prostaathyperplasie

Van doxazosine is aangetoond dat het fenylefrine-geïnduceerde prostaatcontracties in de prostaat remt. In de gladde spier in de prostaat, het proximale deel van de urethra en de basis van de urineblaas zijn hoge alfa-1-adrenoreceptorenspiegels aangetroffen. Deze mediëren de tonus in de gladde spier in het prostaatgedeelte van de urethra. Het blokkeren van alfa-1 adrenoreceptoren door middel van doxazosine reduceert de tonus van de spier in het prostaatgedeelte van de urethra, waardoor de

urinestroming wordt bevordert. Dit is de farmacologische basis voor het klinisch gebruik van doxazosine bij de behandeling van benigne prostaathypertrofie.

Werkzaamheids- en veiligheidsonderzoeken (met in totaal 1.317 patiënten die werden behandeld met doxazosine) zijn alleen uitgevoerd bij patiënten met een basislijn van I-PSS >12 en een maximale urinestroming van <15 ml/sec. Gegevens uit deze onderzoeken geven aan dat patiënten die goed gereguleerd zijn op conventionele doxazosinetabletten in doseringen van 1 mg, 2 mg of 4 mg even goed gereguleerd zijn op 4 mg doxazosinetabletten met verlengde afgifte.

Doxazosine bleek effectief en veilig in de langdurige behandeling van goedaardige prostaatische hyperplasie.

Tijdens een gecontroleerd klinisch onderzoek waarbij patiënten met erectiele disfunctie behandeld werden met doxazosine ging dit gepaard met een verbetering van de seksuele functie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/distributie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt doxazosine uit tabletten met verlengde afgifte goed geabsorbeerd, waarbij piekbloedspiegels 8 tot 9 uur na dosering geleidelijk worden bereikt. Piekplasmaspiegels zijn ongeveer een derde van de spiegels die worden bereikt na dezelfde dosis van een conventionele doxazosinetablet. Dalspiegels na 24 uur zijn echter vergelijkbaar voor beide formuleringen.

Ongeveer 98% van doxazosine wordt proteïnegebonden in plasma.

De gereguleerde afgifte van doxazosine tabletten met verlengde afgifte leidt tot een gelijkmatiger plasmaprofiel.

De piek/dal ratio van doxazosine bedraagt minder dan de helft van die van conventionele formulaties.

De relatieve biologische beschikbaarheid tijdens steady state van de doxazosine tabletten met verlengde afgifte ten opzichte van conventionele doxazosine tabletten was gemeten op 54% voor de 4 mg en 59% voor de 8 mg dosis.

Biologische transformatie/eliminatie

Doxazosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd met <5% uitgescheiden als onveranderd product. Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd door middel van O-demethylering en hydroxylering. 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.

De plasma-eliminatie is bifasisch met een terminale halfwaardetijd van 22 uur, hetgeen de basis biedt voor eenmaal daagse dosering.

Ouderen

Farmacokinetische onderzoeken met doxazosinetabletten met verlengde afgifte onder ouderen hebben geen significante veranderingen vertoond in vergelijking met jongere patiënten.

Nierfunctiestoornissen

Farmacokinetische onderzoeken met doxazosine bij patiënten met nierfunctiestoornis hebben geen significante veranderingen aangetoond in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornissen:

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverfunctiestoornis. In een klinisch onderzoek van twaalf patiënten met matige leverfunctiestoornis, resulteerde een enkele dosis doxazosine in een verhoging in AUC van 43% en een verlaging in orale klaring van 40%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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, carcinogeenpotentieel, reproductietoxiciteit.

Carcinogeniciteit

Chronische toediening in het dieet (gedurende 24 maanden) van doxazosine in doses tot maximaal getolereerd veroorzaakte geen toename van incidentie van tumoren bij ratten. De hoogste in dit onderzoek geëvalueerde dosis ging gepaard met een AUC-waarde (een maat van systemische blootstelling) rond 8 keer de humane AUC. Het geneesmiddel vertoonde geen carcinogene activiteit bij muizen.

Mutageniciteit

In vitro en *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken hebben geen genotoxisch potentieel onthuld.

Reproductietoxiciteit

Onderzoeken met ratten hebben een vermindering in de fertiliteit bij mannetjes onthuld die werden behandeld met doxazosine in orale doses van 20 mg/kg/dag (maar niet met doses van 5 of 10 mg/kg/dag) met AUC ongeveer 4 keer de humane AUC die doses van 12 mg/dag hebben ontvangen. Dit effect was twee weken na staking van het geneesmiddel reversibel.

Er zijn geen rapporten van mogelijke effecten veroorzaakt door doxazosine in de mannelijke fertiliteit bij mensen.

Doxazosine vertoonde geen teratogeen potentieel bij ratten of konijnen.

Doxazosine accumuleert in de moedermelk van ratten. Er is niets bekend over de uitscheiding van doxazosine in de melk van vrouwen die borstvoeding geven. Om deze redenen is het gebruik van doxazosine gecontra-indiceerd gedurende het geven van borstvoeding

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Polyethyleenoxide

Microkristallijne cellulose

Povidon (K29-32)

Butylhydroxytolueen (E321)

all-rac- α -Tocoferol

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Natriumstearylfulmetaat.

Tabletomhulling

Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1), dispersie 30 procent
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide
Macrogol 1300- 1600
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 Jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-aluminiumblisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletten.

Kalenderverpakkingen: 7, 14, 28, 56 en 98 tabletten.

Enkele dosisverpakking: 50 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 107678

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2012

Datum van laatste verlening van de vergunning: 31 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 10 december 2022